

С. Г. КАНОРСКИЙ, Ю. В. БОРИСЕНКО, А. Ф. СЕРЕДА

## ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ЛЕЧЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ОГРАНИЧЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, ул. Седина, 4, Краснодар, Россия, 350063.

### АННОТАЦИЯ

В статье обсуждаются современные представления о механизмах развития, результаты недавно завершённых и предпосылки новых исследований способов лечения хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса по данным литературы и собственных работ авторов.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, сохранённая фракция выброса, левый желудочек, механизмы, лечение

**Для цитирования:** Канорский С.Г., Борисенко Ю.В., Середа А.Ф. Хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса: лечение в условиях ограниченных доказательств. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(4): 106-114. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-106-114

**For citation:** Kanorskiĭ S.G., Borisenko Ju.V., Sereda A.F. Chronic heart failure with preserved ejection fraction: treatment in conditions of limited evidence. *Kubanskiĭ nauchnyĭ medicinskiĭ vestnik*. 2018; 25(4): 106-114. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-106-114

S. G. KANORSKIĬ, JU. V. BORISENKO, A. F. SEREDA

CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION:  
TREATMENT IN CONDITIONS OF LIMITED EVIDENCE

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.*

### ABSTRACT

The article discusses modern representation about the mechanisms of development, the results of recently completed and the background for new studies of methods for treating chronic heart failure with preserved ejection fraction according to the literature and authors' own works.

**Keywords:** heart failure, preserved ejection fraction, left ventricle, mechanisms, treatment

Более чем у половины больных с проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) по данным эхокардиографии имеется сохранённая фракция выброса (СФВ) левого желудочка (ЛЖ), то есть составляющая  $\geq 50\%$ . ХСН с СФВ ЛЖ встречается все чаще по мере старения населения, ассоциируется со значительной заболеваемостью и смертностью, которая варьирует от более низкой до сопоставимой со смертностью при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [1, 2]. В литературе упоминаются следующие основные патофизиологические изменения, которые могут играть роль в развитии ХСН с СФВ ЛЖ: 1) гипертрофия и фиброз ЛЖ со снижением податливости, нарушением диастолической релаксации и повышением давления наполнения ЛЖ; 2) аномалии желудочково-сосудистого взаимодействия; 3) повышенная жесткость кардиомиоцитов, в частности обусловленная коморбидностью и си-

стемным воспалением [3]. Однако попытки воздействия на эти механизмы еще не позволяли достичь желаемого прогресса в терапии ХСН с СФВ ЛЖ, которая остается одной из наиболее актуальных нерешенных проблем современной кардиологии, патологией, при которой не разработано лечение с убедительно доказанным позитивным влиянием на заболеваемость и смертность [4].

В статье представлены современные представления о механизмах развития, результаты недавно завершённых и предпосылки новых исследований способов лечения ХСН с СФВ ЛЖ по данным литературы и собственных работ авторов.

*Современная терапия хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса*  
Отсутствие общепринятой схемы лечения ХСН с СФВ ЛЖ с доказанным влиянием на про-

гноз заставляет проводить терапию, способную, по меньшей мере, улучшить клинический статус пациентов. В действующих Рекомендациях представлены основные принципы фармакотерапии ХСН с СФВ ЛЖ, включающие: 1) идентификацию и лечение основных этиологических факторов ее развития; 2) выявление и лечение сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать прогрессированию сердечной недостаточности (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.); 3) коррекцию симптомов; 4) вероятное снижение риска госпитализации и смертельного исхода, обусловленных сердечной недостаточностью [4, 5, 6]. В настоящее время все еще недостаточно данных клинических исследований для построения алгоритма лечения ХСН с СФВ ЛЖ, созданного применительно к больным, имеющим ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [4, 6].

Современная терапия ХСН с СФВ ЛЖ остается эмпирической и включает назначение диуретиков для уменьшения застойных явлений, хотя данные даже для поддержки использования диуретиков весьма ограничены. Аналогично недостаточно данных для однозначных рекомендаций по урежению частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий, широко распространенной у больных с ХСН и СФВ ЛЖ [7]. Также отсутствуют доказательства полезности поддержания синусового ритма у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ. В исследованиях HYVET [8] и SPRINT [9] получены убедительные данные в пользу эффективности активного лечения артериальной гипертензии в отношении предупреждения возникновения ХСН с СФВ ЛЖ, однако не известно снижаются ли при этом заболеваемость или смертность пациентов с ранее диагностированной ХСН и СФВ ЛЖ. У больных с установленной ХСН и СФВ ЛЖ снижение артериального давления должно быть контролируемым, поскольку для них характерно меньшее увеличение ударного объема в ответ на вазодилататоры по сравнению с пациентами с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ [10]. Коррекция ишемии миокарда также может оказаться существенным фактором, способным улучшить течение ХСН с СФВ ЛЖ [11].

#### *Блокаторы системы ренин-ангиотензин-альдостерон*

Современные общепринятые методы лечения пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ включают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, хотя доказательная база в отношении улучшения исходов с помощью этих средств недостаточна. Блокаторы рецепторов ангиотензина II кандесартан в проекте CHARM-Preserved (n=3023, ФВ ЛЖ >40%) [12], ирбесартан в исследовании I-PRESERVE (n=4128, ФВ ЛЖ ≥45%) [13] по сравнению с плацебо не оказывали существенного влияния на их комбинированные первичные конечные точки, соответственно – сердечно-сосудистая

смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, а также смерть от любой причины или госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания. В CHARM-Preserved показано статистически значимое (p=0,017) снижение частоты госпитализаций с декомпенсацией сердечной недостаточности. В исследовании PEP-CHF [14] у 850 пациентов в возрасте ≥70 лет с ХСН и СФВ ЛЖ (с индексом движения стенки ЛЖ ≥1,4, эквивалентным ФВ ЛЖ 40%) ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл по сравнению с плацебо оказывал нейтральное влияние на частоту наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от любой причины или не запланированная госпитализация по поводу ХСН), но достоверно снижал риск не запланированной госпитализации по поводу ХСН (p=0,033) и увеличивал дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой (p=0,011).

В нашем рандомизированном исследовании у больных с ХСН I/II функционального класса и СФВ ЛЖ (>50%) сопоставлялись бета-адреноблокатор метопролола сукцинат (n=104) и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента квинаприл (n=96). Только квинаприл улучшал структурно-геометрические параметры левых отделов сердца и регуляторно-адаптивный статус пациентов, повышал толерантность к физической нагрузке и максимальное потребление кислорода при ней, больше метопролола сукцината снижал уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Это позволило сделать вывод о предпочтительности квинаприла в сравнении с метопролола сукцинатом при терапии больных с ХСН и СФВ ЛЖ [15].

В крупном рандомизированном проекте TOPCAT у 3445 пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ (≥45%) [16] антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон по сравнению с плацебо достоверно не влиял (- 11%, p=0,14) на частоту комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, реанимация при остановке сердца, госпитализация из-за сердечной недостаточности), но значительно снижал риск госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (- 17%, p=0,04). Дополнительный анализ результатов TOPCAT выявил существенные региональные вариации – общая частота неблагоприятных событий оказалась примерно в 4 раза ниже у пациентов, включенных в проект в России и Грузии (n=1678), по сравнению с больными из США, Канады, Аргентины и Бразилии (n=1767) [17]. Эти данные показали, что часть пациентов, включенных в исследование в России и Грузии, по-видимому, не имели ХСН. В дальнейшем, по данным исследования крови, было установлено, что многие пациенты в России и Грузии не принимали исследуемый препарат, хотя сообщали, что применяли его [18]. В итоге сформировалось мнение о том, что без учета пациентов, у которых, возможно, отсутствовала ХСН, TOPCAT было исследованием с позитивным эффектом

спиронолактона. Поэтому в фокусно обновленных американских Рекомендациях по лечению сердечной недостаточности появилось новое положение о возможности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов при ХСН с СФВ ЛЖ и повышенным уровнем натрийуретических пептидов [6], который не играл важной роли для включения в TOPCAT пациентов из России и Грузии.

#### *Бета-адреноблокаторы и ивабрадин*

Повышенная частота сердечных сокращений является фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ [19]. Бета-адреноблокаторы, снижающие частоту сердечных сокращений, оказывают ряд эффектов, которые позволяют рассчитывать на улучшение исходов при ХСН с СФВ ЛЖ: продление времени диастолического наполнения, уменьшение ишемии миокарда, снижение артериального давления, предупреждение угрожающих жизни желудочковых аритмий. Однако качество доступных доказательств и неоднородность результатов мета-анализов не позволяют рутинно рекомендовать бета-адреноблокаторы больным с ХСН и СФВ ЛЖ [20].

Селективный ингибитор If-каналов ивабрадин рассматривается в качестве альтернативы бета-адреноблокаторам в случае невозможности их применения (бронхиальная астма, артериальная гипотензия, атриовентрикулярная блокада, побочные эффекты) у больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ [4]. Между тем возможность использования ивабрадина вместо бета-адреноблокаторов при ХСН с СФВ ЛЖ остается практически неизученной. В дополнение к продлению времени диастолического наполнения антиишемическое действие ивабрадина реализуется путем значительного улучшения функции коллатералей в коронарном русле, чего не наблюдается при приеме бета-адреноблокаторов [21]. В экспериментальном исследовании у крыс ивабрадин ускорял диастолическое расслабление миокарда благодаря повышению фосфорилирования фосфоламбана, стимулированию фермента кальциевой аденозинтрифосфатазы саркоплазматической сети. Он также увеличивал податливость миокарда посредством уменьшения экспрессии изоформы N2B титина и образования в миокарде коллагена, уменьшал жесткость артерий и улучшал их эндотелиальную функцию [22]. В нашем рандомизированном исследовании у больных с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и ХСН с СФВ ЛЖ ( $\geq 50\%$ ) во всех случаях применяли фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин, к которой добавляли бисопролол ( $n=62$ ) или ивабрадин ( $n=64$ ). Ивабрадин, но не бисопролол, значительно улучшал переносимость физической нагрузки, качество жизни, эхокардиографические параметры активного расслабления и податливости ЛЖ, снижал уровень NT-proBNP [23]. Следовательно, при лечении больных с ХСН и СФВ ЛЖ на фоне артериальной гипер-

тензии и ишемической болезни сердца ивабрадин может являться альтернативой бета-адреноблокаторам при противопоказаниях к их назначению.

#### *Нитраты*

Нитраты широко используются для снижения гемодинамической нагрузки на сердце при кардиоваскулярной патологии, однако роль нитратов длительного действия у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ остается неясной. В исследовании NEAT-HFrEF [24] 110 больных с ХСН и СФВ ЛЖ поочередно получали изосорбида моонитрат с тирацией дозы от 30 до 120 мг/сутки или плацебо в течение 6-недель. Не выявлено положительного эффекта изосорбида моонитрата в отношении уровня NT-proBNP, переносимости физической нагрузки или клинических событий, и даже отмечалась тенденция к снижению ежедневной активности пациентов в период приема нитрата. Отрицательным свойством органических нитратов, таких как изосорбида моонитрат, является способность вызывать эндотелиальную дисфункцию. Напротив, неорганические нитраты служат важными источниками оксида азота при гипоксии и ацидозе. Поэтому определенные надежды связывают с рядом выполняющихся клинических исследований неорганических нитратов (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02713126 и другие).

#### *Блокаторы медленных кальциевых каналов*

Кроме антигипертензивного и антиангинального эффектов блокаторы медленных кальциевых каналов, могут улучшать релаксацию ЛЖ, зависящую от состояния кальциевых каналов мембран клеток и изменений концентрации в кардиомиоцитах ионов кальция. Необходимо отметить, что у больных с артериальной гипертензией и ХСН с ФВ ЛЖ  $< 50\%$  при лечении хлорталидоном, лизиноприлом или амлодипином в исследовании ALL-HAT смертность не различалась, но она оказалась существенно ниже в группе амлодипина при ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  [25]. Нами проведено рандомизированное исследование, в котором сопоставлялись верапамил SR ( $n=85$ ) и амлодипин ( $n=82$ ) в отношении эффективности терапии ХСН с СФВ ЛЖ ( $\geq 50\%$ ) II или III функционального класса на фоне гипертонической болезни. Оба блокатора медленных кальциевых каналов существенно улучшали клиническое состояние и качество жизни пациентов, увеличивали дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой (на 15,1% в группе верапамила SR и на 18,2% – амлодипина), но только при лечении амлодипином снижался уровень NT-proBNP и существенно улучшались эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ [26].

#### *Статины*

По данным мета-анализа 4 проспективных наблюдательных исследований ( $n=5536$ ) статины достоверно (на 31%,  $p=0,030$ ) снижали смертность при ХСН с СФВ ЛЖ [27]. Однако крупных рандоми-

зированных исследований статинов у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ не проводилось. Поэтому статины остаются препаратами с потенциалом улучшения исходов у таких больных. В нашем исследовании, посвященном применению блокаторов медленных кальциевых каналов у больных с гипертонической болезнью и ХСН с СФВ ЛЖ, назначался аторвастатин, который регулярно принимали 50,6% и 48,8% пациентов в группах верапамила и амлодипина соответственно, что позволяло провести сравнение результатов лечения у получавших и не получавших статин [28]. В подгруппах больных, принимавших аторвастатин в сочетании с верапамилом или амлодипином, не отмечалось существенного увеличения переносимости нагрузки при сравнении с отказавшимися от приема статина. Необходимо отметить достоверное снижение уровня NT-proBNP в крови, наблюдавшееся только в подгруппах пациентов, принимавших статин, что может ассоциироваться с улучшением прогноза.

*Положения действующих Рекомендаций по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса*

В условиях ограниченных доказательств действующие международные Рекомендации содержат лишь отдельные, не вызывающие в настоящее время сомнений у экспертов, общие положения по рациональному ведению больных с ХСН и СФВ ЛЖ [4-6].

Повышенное систолическое и диастолическое артериальное давление при ХСН с СФВ ЛЖ следует снижать в соответствии с действующими клиническими Рекомендациями по лечению артериальной гипертензии. Для решения этой задачи подходит применение бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Диуретики, в том числе петлевые, следует использовать для облегчения симптомов перегрузки объемом и устранения периферических отеков у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ. Необходимо применять минимально возможную дозу диуретиков для достижения и поддержания эуволемии, поскольку чрезмерная диуретическая терапия может привести к снижению сердечного выброса.

Коронарная реваскуляризация является разумной при ишемической болезни сердца, когда ишемия миокарда оказывает неблагоприятное воздействие на проявления ХСН с СФВ ЛЖ, несмотря на рекомендуемую терапию.

Лечение фибрилляции предсердий в соответствии с действующими Рекомендациями показано пациентам с ХСН и СФВ ЛЖ с целью ограничения симптомов.

У отобранных больных с ХСН и СФВ ЛЖ (ФВ  $\geq 45\%$ , повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида, либо госпитализацией по причине ХСН в течение последнего года, расчетной скоростью клубочковой фильтрации  $>30$  мл/мин, уровнями креатинина  $<2,5$  мг/дл, калия  $<5,0$

ммоль/л) антагонисты минералокортикоидных рецепторов, в частности спиронолактон, могут применяться при тщательном наблюдении за уровнями калия и креатинина в плазме.

Использование блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана может рассматриваться для снижения риска госпитализации пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ.

Регулярное использование нитратов, ингибиторов фосфодиэстеразы-5, пищевых добавок для повышения активности или качества жизни у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ неэффективно. Из-за недостаточного уровня доказательств применение статинов при ХСН с СФВ ЛЖ должно основываться на действующих клинических Рекомендациях по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Учитывая разнообразную патологию, присутствующую у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ, успешное лечение с использованием однотипной схемы в каждом случае практически невозможно. В этой связи в последние годы развиваются представления о необходимости фенотипирования таких больных. Успешной может быть только комплексная фармакотерапия пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ. Ее разработка требует уточнения и детализации определения данного синдрома; лучшего понимания роли сопутствующих заболеваний и различий влияния этиологических факторов ХСН с СФВ ЛЖ; классифицирования этой категории больных в рамках отдельных клинико-патофизиологических фенотипов [29] для проведения рандомизированных проспективных исследований; выявления новых молекулярных целей для лекарственных средств; определения предикторов конкретных причин смерти, чтобы обеспечить оптимальное соответствие фармакологических эффектов препаратов особенностям отдельных пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ. Нынешняя база знаний о ХСН с СФВ ЛЖ не позволяет решить задачу ее прогностически эффективного лечения, представляющую собой сложную проблему современной кардиологии.

*Продолжающиеся исследования, способные изменить терапию хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в будущем*

Несмотря на очевидное многообразие этиологических факторов ХСН с СФВ ЛЖ, она, как и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, является расстройством гемодинамики, при котором сердце не обеспечивает адекватного кровоснабжения организма или достигает его за счет повышенного давления наполнения ЛЖ. В этой связи возможно признание наличия определенных гемодинамических целей, на которые следует воздействовать при лечении ХСН с СФВ ЛЖ: 1) увеличение конечного диастолического давления в ЛЖ/диастолическая дисфункция ЛЖ/гипертензия в левом предсердии; 2) дисфункция легочных сосудов/застой в легочных венах и 3) увеличение объема плазмы крови [30].

Кроме того, отсутствие заметного прогресса в лечении ХСН с СФВ ЛЖ заставляет углубленно изучать потенциальные молекулярные механизмы ее развития и способы их коррекции. Среди них следует упомянуть: 1) системное микрососудистое воспаление; 2) метаболические расстройства в миокарде и 3) клеточные (титин)/экстрацеллюлярные (фиброз) структурные нарушения в сердце.

*Увеличение конечного диастолического давления в левом желудочке/диастолическая дисфункция левого желудочка/гипертензия в левом предсердии*

Диастолическая дисфункция ЛЖ (нарушение активной релаксации и повышенная пассивная жесткость) является ключевым признаком у больных с ХСН и СФВ ЛЖ [4], отличающим их от здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией при отсутствии ХСН. Диастолическая дисфункция ЛЖ у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ выражена больше ожидаемой в соответствии с возрастными изменениями [31]. Повышенная артериальная жесткость и увеличенное за счет отраженной волны давление в аорте также способствуют росту давления наполнения ЛЖ при ХСН с СФВ ЛЖ во время физической нагрузки [32]. При нормальной функции митрального клапана давление в полости левого предсердия отражает конечное диастолическое давление ЛЖ, развитие диастолической дисфункции которого и ХСН с СФВ ЛЖ можно констатировать по наличию ремоделирования (дилатации, дисфункции, снижению систолического резерва при физической нагрузке) левого предсердия. Более того, дисфункция левого предсердия связана с дебютом симптомов, снижением толерантности к физической нагрузке и исходами при ХСН с СФВ ЛЖ [33]. Не вызывает сомнений, что повышенное диастолическое давление в левых отделах сердца играет важную роль в патофизиологии ХСН с СФВ ЛЖ.

Начаты исследования межпредсердного шунтирующего устройства (Corvia Medical, США), снижающего гипертензию в левом предсердии, особенно во время физической нагрузки. Устройство существенно увеличивало расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой и продолжительность выполнения нагрузки в рандомизированном исследовании REDUCE LAP-HF I у пациентов с ХСН с СФВ ЛЖ ( $\geq 40\%$ ,  $n=94$ ) по сравнению с имитацией этой процедуры [34]. Однако межпредсердное шунтирующее устройство способно повышать давление в правых отделах сердца – потенциально негативный эффект при ХСН с СФВ ЛЖ. В настоящее время проводится более крупное исследование REDUCE LAP-HF II (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03088033), оценивающее влияние применения межпредсердного шунтирующего устройства на качество жизни и клинические исходы.

Внедряется в клинику датчик CardioMEMS HF System (GETEMED Medizin, Германия), позволяющий неинвазивно контролировать внутригрудной импеданс и давление в легочной артерии для кор-

рекции лечения пациентов с ХСН. В рандомизированном исследовании CHAMPION у 119 пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ ( $\geq 40\%$ ) большее снижение давления в легких при тщательном мониторинге ассоциировалось со снижением на 46% ( $p < 0,0001$ ) в течение 6 месяцев частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности [35]. Беспроводной мониторинг давления в легочной артерии включен в Рекомендации по лечению ХСН [4] и обеспечивает в общеклинической практике результаты [36], аналогичные ранее полученным в исследовании.

*Дисфункция легочных сосудов/застой в легочных венах*

Легочная гипертензия часто развивается у пациентов с левожелудочковой ХСН, в том числе у 40-80% больных с СФВ ЛЖ [37]. Увеличение давления заполнения ЛЖ при ХСН с СФВ приводит к венозному застою в легких и вторичной легочной гипертензии, сопровождающейся прогрессирующей симптоматикой и ухудшением прогноза. Легочную гипертензию подразделяют на прекапиллярную (давление заклинивания легочных капилляров  $\leq 15$  мм рт.ст.) и посткапиллярную ( $> 15$  мм рт. ст.), причем второй ее вариант выявляется у большинства больных с ХСН и СФВ ЛЖ, хотя встречается и их сочетание [38]. Идентификация пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ, имеющих дополнительную прекапиллярную легочную гипертензию, важна, так как эти пациенты, как правило, имеют худший прогноз, но лучше реагируют на терапию легочными вазодилататорами. Легочная гипертензия и утрата соответствия деятельности артерий малого круга кровообращения и правого желудочка приводят к дисфункции последнего примерно у 30% пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ [39], что способствует ухудшению исходов. Тяжесть легочной гипертензии у таких больных ассоциировалась с утолщением интимы в мелких сосудах, преимущественно в венах (ремоделирование), сходным с их поражением при отличающейся плохим прогнозом первичной легочной гипертензии [40]. Поэтому патология легочных сосудов может быть важной мишенью терапии при ХСН с СФВ ЛЖ.

Для лечения, непосредственно направленного на легочную гипертензию, с целью снижения нагрузки на правый желудочек и улучшения его функции при ХСН с СФВ ЛЖ применяли ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил. Получены противоречивые данные о его влиянии на баланс жидкости и вазомоторную функцию в легких, функцию правого желудочка, релаксацию и растяжимость ЛЖ, толерантность к физической нагрузке и клинический статус больных с ХСН и СФВ ЛЖ, что не позволяет рекомендовать ингибиторы фосфодиэстеразы-5 для лечения данной категории больных [4, 6, 41]. Однако гипотеза о возможной эффективности такой терапии при сочетании пре- и посткапиллярной легочной гипертензии у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ в настоящее время проверяется

в исследовании PASSION ([www.DRGS.de](http://www.DRGS.de) German Registry for Clinical Studies DRKS00014595) с использованием тадалафила. Статистическая мощность этого исследования позволяет оценить вероятное позитивное влияние тадалафила на композитную первичную конечную точку – госпитализация по причине ХСН или смерть.

Другие препараты, применяемые у больных с легочной гипертензией (антагонисты рецепторов эндотелина, аналоги простаглицина, растворимые ингибиторы гуанилатциклазы *riociguat* и *vericiguat* не оказывали благоприятного эффекта на исходы и в настоящее время не рекомендуются для лечения ХСН с СФВ ЛЖ [41]. Между тем продолжают исследования влияния антагониста рецепторов эндотелина *macitentan* на уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН, СФВ ЛЖ и легочной сосудистой патологией (SERENADE, [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) Identifier: NCT03153111), а также аналога простаглицина *treprostinil* на дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой у пациентов с ХСН, СФВ ЛЖ и легочной гипертензией ([ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) Identifier: NCT03037580).

#### *Увеличение объема плазмы крови*

Увеличение объема плазмы рассматривается в качестве важного патофизиологического механизма развития ХСН с СФВ ЛЖ. Например, у пациентов с ожирением (индекс массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>) и ХСН с СФВ ЛЖ оно коррелировало с давлением заклинивания легочных капилляров, сопровождалось повышением давления наполнения ЛЖ [42]. В исследовании CHAMPION сокращение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у больных с СФВ ЛЖ в группе мониторинга давления в легочной артерии было связано с более широким использованием диуретиков [35].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, разработанные и применяемые в качестве средств терапии сахарного диабета 2 типа, демонстрируют свойство осмотических диуретиков (снижение реабсорбции и увеличение экскреции глюкозы с мочой, натрийурез и диурез), которое может оказаться полезным при лечении ХСН с СФВ ЛЖ [43]. Эффективность и безопасность препарата этого класса эмпаглифлозина у больных с ХСН и СФВ ЛЖ (независимо от наличия диабета) в настоящее время оценивается в крупном рандомизированном исследовании фазы III (EMPEROR-Preserved, [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) Identifier: NCT03057951). В результате этого проекта будет установлено влияние эмпаглифлозина на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и риск госпитализации, обусловленной ХСН. Определенный оптимизм вызывают кардио- и нефропротективные эффекты эмпаглифлозина, снижение массы тела и артериального давления, уменьшение объема эпикардального жира и системного воспаления при приеме этого препарата [44].

#### *Системное микрососудистое воспаление*

Заболевания, сопутствующие ХСН с СФВ ЛЖ (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение и др.), сопровождаются воспалением стенки микрососудов, что отрицательно влияет на кардиомиоциты из-за снижения биодоступности оксида азота, уменьшения доступности циклического гуанозинмонофосфата и нарушения фосфорилирования титина. Возникающие микрососудистая ишемия, концентрическое ремоделирование и фиброз ЛЖ вносят дальнейший вклад в развитие диастолической дисфункции.

В исследовании D-HART2 у больных ХСН с СФВ ЛЖ и системным воспалением (уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови  $>2$  мг/л) противовоспалительная терапия препаратом *anakinra* (Kineret, Швеция) в суточной дозе 100 мг не улучшала пиковое потребление кислорода и минутный рост вентиляции/продукции углекислого газа через 12 недель, несмотря на снижение уровней С-реактивного белка и NT-proBNP, а также повышение продолжительности выполнения нагрузки и качества жизни [45]. Стимуляция гуанилатциклазы пероральным приемом препарата *vericiguat* для повышения эффективности циклического гуанозинмонофосфата в исследовании SOCRATES-PRESERVED у больных ХСН с СФВ ЛЖ ( $\geq 45\%$ ) не обеспечивала снижения уровня NT-proBNP и объема левого предсердия [46]. При этом *vericiguat* в максимальной дозе 10 мг/сутки значительно улучшал качество жизни пациентов, уменьшал тяжесть симптомов ХСН [47].

Повышение эффективности циклического гуанозинмонофосфата также возможно посредством стимулирования гуанилатциклазы натрийуретическими пептидами. Поскольку неприлизин разрушает в организме несколько вазоактивных пептидов, включая биологически активные натрийуретические пептиды, применение сакубитрила/валсартана одновременно блокирует ренин-ангиотензиновую систему и усиливает эндогенную систему вазоактивных пептидов. В исследовании фазы II PARAMOUNT у 301 пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ сакубитрил/валсартан уменьшал уровень NT-proBNP, функциональный класс ХСН и улучшал функцию левого предсердия [48]. Эти данные послужили основой для выполняемого в настоящее время крупного рандомизированного проспективного сравнения сакубитрила/валсартана с валсартаном PARAGON-HF у 4822 больных с ХСН и СФВ ЛЖ в отношении влияния терапии на заболеваемость и смертность [49].

#### *Метаболические расстройства в миокарде*

Как сокращение, так и расслабление желудочков являются энергоемкими процессами, для которых необходим гидролиз аденозинтрифосфата. Дефицит синтеза и снабжения кардиомиоцитов аденозинтрифосфатом, неизменно присутствующий при ХСН и способствующий ее прогрессированию, обусловлен несколькими взаимосвязанными

ми механизмами [50]: 1) нарушение структуры и функции митохондрий; 2) метаболический сдвиг от митохондриального окислительного метаболизма до гликолиза, рассогласование между гликолизом и окислением глюкозы с увеличением производства лактата и протонов; 3) нарушение переноса ионов кальция из цитозоля в саркоплазматическую сеть во время диастолы и регуляции сокращения/релаксации кардиомиоцитов, перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция. Следует отметить, что перечисленные механизмы хорошо изучены у больных ХСН со сниженной, но не с СФВ ЛЖ.

Препарат для коррекции метаболических расстройств в миокарде – частичный агонист аденозиновых рецепторов A1 *neladenoson* в настоящее время изучается в качестве средства лечения ХСН с СФВ ЛЖ в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы II *PANACHE* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03098979).

Фермент карнитин пальмитоилтрансфераза-1 участвует в митохондриальном поглощении жирных кислот и переключает энергетический метаболизм от жирных кислот до окисления глюкозы [51]. Ингибитор данного фермента *etomoxir* оказывал позитивное влияние на клинический статус больных с ХСН, но его применение было остановлено из-за неприемлемого повышения уровня печеночных трансаминаз у некоторых пациентов. Начато изучение возможных положительных эффектов *perhexiline*, другого ингибитора карнитин пальмитоилтрансферазы-1, у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ [52].

*Elamipretide* повышает результативность митохондриального дыхания в условиях окислительного стресса, уменьшает образование реактивных форм кислорода и увеличивает уровни аденозинтрифосфата, нормализуя функцию митохондрий в поврежденных клетках и органах. Эти свойства *elamipretide* послужили основанием для выполнения в настоящее время исследования у больных с ХСН и СФВ ЛЖ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02814097).

Содержание железа, необходимого для образования аденозинтрифосфата путем окислительного фосфорилирования аденозиндифосфата, снижается в миокарде пациентов с тяжелой ХСН на 20-30%. Недавно начато исследование влияния внутривенного введения карбоксимальтозы железа на клинический статус больных с ХСН, СФВ ЛЖ и дефицитом железа (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03074591).

#### **Клеточные (титин)/экстрацеллюлярные (фиброз) структурные нарушения в сердце**

При ХСН с СФВ ЛЖ наблюдается повышенная диастолическая жесткость самих кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, что способствует увеличению давления наполнения ЛЖ. До 80% пассивной жесткости ЛЖ обусловлено титином – гигантским белком саркомера со свойством двунаправленной эластичности, обеспечивающим

раннюю диастолическую отдачу. У больных ХСН с СФВ ЛЖ обнаружено дефосфорилирование титина с повышением его жесткости, которая может снижаться под действием протеинкиназ А и G [53]. Предполагается, что жесткость титина в будущем удастся модифицировать с помощью молекулярно-генетических методов.

Трансформирующий фактор роста-бета запускает процесс фиброза при активации рецепторов ангиотензина и эндотелина. *Pirfenidone* ингибирует трансформирующий фактор роста-бета и в настоящее время применяется в исследовании *PIROUETTE* у больных с ХСН и СФВ ЛЖ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02932566). Галектин-3 – белок, способствующий фиброзу миокарда, также признается терапевтической мишенью для будущей антифибротической терапии [54].

### **Заключение**

Терапия с доказанным улучшением исходов у больных с ХСН и СФВ ЛЖ все еще не разработана. Однако клинический статус пациентов с данной патологией может улучшаться под влиянием доступных средств лечения. Современное понимание гемодинамических и клеточных механизмов ХСН с СФВ ЛЖ позволяет надеяться на успешное завершение выполняемых в настоящее время крупных рандомизированных клинических исследований ХСН с СФВ ЛЖ, в первую очередь – с применением сакубитрила/валсартана и эмпаглифлозина. До их окончания и, по-видимому, в будущем усилия клиницистов должны быть сосредоточены на эффективной коррекции известных факторов сердечно-сосудистого риска и сопутствующих заболеваний, ассоциирующихся с развитием ХСН и СФВ ЛЖ.

### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Shah K.S., Xu H., Matsouaka R.A. et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(20): 2476-2486. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
2. Lam C.S.P., Gamble G.D., Ling L.H. et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J.* 2018; 39(20): 1770-1780. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy005.
3. Gladden J.D., Chaanine A.H., Redfield M.M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Annu Rev Med.* 2018; 69: 65-79. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-090654.
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
5. Ezekowitz J.A., O'Meara E., McDonald M.A. et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017; 33(11): 1342-1433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022.
6. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA

HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017; 136(6): e137-e161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.

7. Kotecha D., Lam C.S., Van Veldhuisen D.J. et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(20): 2217-2228. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.048.

8. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358(18): 1887-98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.

9. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.

10. Schwartzberg S., Redfield M.M., From A.M. et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(5): 442-51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.062.

11. Hwang S.J., Melenovsky V., Borlaug B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25 Pt A): 2817-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.034.

12. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003; 362(9386): 777-81.

13. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008; 359(23): 2456-67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450.

14. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006; 27(19): 2338-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250.

15. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2012; 52(4): 31-37. [Kanorskiĭ S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Preimushhestva terapii kvinaprilom u pacientov s arterial'noj gipertenziei i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'ju I-II funktsional'nogo klassa i sohranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka. *Kardiologija*. 2012; 52(4): 31-37. (In Russ)].

16. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014; 370(15): 1383-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.

17. Pfeffer M.A., Claggett B., Assmann S.F. et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015; 131(1): 34-42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.

18. de Denus S., O'Meara E., Desai A.S. et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT – New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med*. 2017; 376(17): 1690-1692. DOI: 10.1056/NEJM1612601.

19. O'Neal W.T., Sandesara P.B., Samman-Tahhan A. et al. Heart rate and the risk of adverse outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(11): 1212-1219. DOI: 10.1177/2047487317708676.

20. Bavishi C., Chatterjee S., Ather S. et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart*

*Fail Rev*. 2015; 20(2): 193-201. DOI: 10.1007/s10741-014-9453-8.

21. Gloekler S., Traupe T., Stoller M. et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. et al. *Heart*. 2014; 100(2): 160-6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304880.

22. Reil J.C., Hohl M., Reil G.H. et al. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2013; 34(36): 2839-49. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs218.

23. Канорский С.Г., Борисенко Ю.В. Сравнительная оценка β-адреноблокатора и ингибитора if-каналов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2016; 56(2): 24-29. [Kanorskiĭ S.G., Borisenko Ju.V. Sravnitel'naja ocenka β-adrenoblokatora i ingibitora if-kanalov u bol'nyh s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'ju i sohranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka. *Kardiologija*. 2016; 56(2): 24-29. (In Russ)].

24. Redfield M.M., Anstrom K.J., Levine J.A. et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2015; 373(24): 2314-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1510774.

25. Davis B.R., Kostis J.B., Simpson L.M. et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation*. 2008; 118(22): 2259-67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.762229.

26. Канорский С.Г., Середа А.Ф. Сравнение верапамила и амлодипина при лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2016; 56(12): 27-32. [Kanorskiĭ S.G., Sereda A.F. Sravnenie verapamila i amlodipina pri lechenii hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti s sohranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka u pacientov gipertonicheskoy bolezni'ju. *Kardiologija*. 2016; 56(12): 27-32. (In Russ)].

27. Fukuta H., Goto T., Wakami K. et al. The effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of propensity score analyses. *Int J Cardiol*. 2016; 214: 301-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.186.

28. Канорский С.Г., Середа А.Ф. Применение статинов у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Фарматека*. 2017; 15(348): 37-42. [Kanorskiĭ S.G., Sereda A.F. Primenenie statinov u pacientov s gipertonicheskoy bolezni'ju i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'ju s sohranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka. *Farmateka*. 2017; 15(348): 37-42].

29. Zakeri R., Cowie M.R. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart*. 2018; 104(5): 377-384. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310790.

30. Lam C.S.P., Voors A.A., de Boer R.A. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. 2018 Jun 13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy301. [Epub ahead of print].

31. Shah A.M., Claggett B., Loehr L.R. et al. Heart Failure Stages Among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2017; 135(3): 224-240. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023361.

32. Reddy Y.N.V., Andersen M.J., Obokata M. et al. Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(2): 136-148. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.029.



33. Freed B.H., Daruwalla V., Cheng J.Y. et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(3): e003754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754.
34. Feldman T., Mauri L., Kahwash R. et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation*. 2018; 137(4): 364-375. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032094.
35. Adamson P.B., Abraham W.T., Bourge R.C. et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(6): 935-44. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
36. Heywood J.T., Jermyn R., Shavelle D. et al. Impact of Practice-Based Management of Pulmonary Artery Pressures in 2000 Patients Implanted With the CardioMEMS Sensor. *Circulation*. 2017; 135(16): 1509-1517. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026184.
37. Gorter T.M., Hoendermis E.S., van Veldhuisen D.J. et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(12): 1472-1487. DOI: 10.1002/ejhf.630.
38. Gorter T.M., van Veldhuisen D.J., Voors A.A. et al. Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19(4): 425-432. DOI: 10.1093/ehjci/jex133.
39. Gorter T.M., van Veldhuisen D.J., Bauersachs J. et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(1): 16-37. DOI: 10.1002/ejhf.1029.
40. Fayyaz A.U., Edwards W.D., Maleszewski J.J. et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2018; 137(17): 1796-1810. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
41. Gorter T.M., van Veldhuisen D.J., Bauersachs J. et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(1): 16-37. DOI: 10.1002/ejhf.1029.
42. Obokata M., Reddy Y.N.V., Pislaru S.V. et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017; 136(1): 6-19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
43. Hallow K.M., Helmlinger G., Greasley P.J. et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(3): 479-487. DOI: 10.1111/dom.13126.
44. Hallow K.M., Greasley P.J., Helmlinger G. et al. Evaluation of renal and cardiovascular protection mechanisms of SGLT2 inhibitors: model-based analysis of clinical data. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018 Jul 18. DOI: 10.1152/ajprenal.00202.2018. [Epub ahead of print]
45. Van Tassel B.W., Canada J.M., Buckley L.F. et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (DHART2). *Circulation*. 2017; 136: A17709.
46. Pieske B., Maggioni A.P., Lam C.S.P. et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimuloR in heArT failurE patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017; 38(15): 1119-1127. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw593.
47. Filippatos G., Maggioni A.P., Lam C.S.P. et al. Patient-reported outcomes in the SOLuble guanylate Cyclase stimuloR in heArT failurE patientS with PRESERVED ejection fraction (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(6): 782-791. DOI: 10.1002/ejhf.800.
48. Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9851): 1387-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
49. Solomon S.D., Rizkala A.R., Lefkowitz M.P. et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail*. 2018; 11(7): e004962. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004962.
50. Noordali H., Loudon B.L., Frenneaux M.P. et al. Cardiac metabolism – A promising therapeutic target for heart failure. *Pharmacol Ther*. 2018; 182: 95-114. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.001.
51. Lopaschuk G.D. Metabolic Modulators in Heart Disease: Past, Present, and Future. *Can J Cardiol*. 2017; 33(7): 838-849. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.12.013.
52. Steggall A., Mordi I.R., Lang C.C. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure. *Diseases*. 2017; 5(2): E14. DOI: 10.3390/diseases5020014.
53. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J.S. et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015; 131(14): 1247-59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
54. Suthahar N., Meijers W.C., Silljé H.H.W. et al. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. *Theranostics*. 2018; 8(3): 593-609. DOI: 10.7150/thno.22196.

Поступила / Received 03.06.2018

Принята в печать / Accepted 10.08.2018

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Канорский Сергей Григорьевич; тел.: 8(918) 355-82-81; e-mail: kanorskysg@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

**Corresponding author:** Sergey G. Kanorskii; tel.: 8(918) 355-82-81; e-mail: kanorskysg@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.