

Диагностика и спорные вопросы лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

З.М.Ахильгова[✉], М.В.Куркина, З.Р.Джиоева, А.А.Пушаева, А.Г.Автандилов
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
[✉]Zarina.akhilgova@mail.ru

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) составляет 1/2 от общего числа случаев сердечной недостаточности и продолжает прогрессивно расти. В обзоре обсуждаются вопросы патогенеза СНсФВ, освещенные в современной литературе за последние годы. Учитывая гетерогенность патофизиологии данного синдрома и результаты проведенных на сегодняшний день крупных исследований, рассматриваются спорные вопросы применения разных лекарственных препаратов в профилактике осложнений и прогрессирования СНсФВ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, патофизиология, профилактика, лечение.
Для цитирования: Ахильгова З.М., Куркина М.В., Джиоева З.Р. и др. Диагностика и спорные вопросы лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиосоматика*. 2018; 9 (4): 32–37.
 DOI: 10.26442/22217185. 2018.4.000013

Diagnosis and the debatable issues of the treatment of heart failure with preserved ejection fraction

Z.M.Akhilgova[✉], M.V.Kurkina, Z.R.Dzhioeva, A.A.Puhaeva, A.G.Avtandilov
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.
125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1
[✉]Zarina.akhilgova@mail.ru

Abstract

Heart failure with preserved fraction (HFpEF) amount for a half of the general heart failure and increasing progressively. In this review we discuss the issues of pathogenesis of HFpEF, illuminated in the recent literature in the last years. Considering the heterogeneity of the pathophysiology of this syndrome and the results of large-scale studies conducted nowadays, it considers the debatable treatment issues of the applying different drugs in the prevention of HFpEF.

Key words: heart failure with preserved fraction, pathophysiology, prevention, treatment.

For citation: Akhilgova Z.M., Kurkina M.V., Dzhioeva Z.R. et al. Diagnosis and the debatable issues of the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (4): 32–37. DOI: 10.26442/22217185.2018.4.000013

В последних европейских клинических рекомендациях в структуре сердечной недостаточности (СН) принято выделять 3 варианта ее развития: СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) >50%, СН с промежуточной ФВ ЛЖ (40–49%), СН со сниженной ФВ ЛЖ (<39%) [1].

СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) достигает 50% от общего числа случаев СН [2]. Распространенность СНсФВ по сравнению с систолической СН прогрессивно растет (примерно на 1% в год) и к 2020 г. будет составлять до 8% от всего населения старше 65 лет [3].

По результатам некоторых исследований было доказано, что риск смертности и повторных госпитализаций у пациентов с СНсФВ и СН с низкой ФВ (СНнФВ) был одинаковым (J-CARE, OPTIMIZE-HF). Уровень смертности больных с СНсФВ вырастает на 10% через год и примерно на 50% через 5 лет после установления диагноза.

СНсФВ характеризуется фенотипической гетерогенностью.

Ряд сопутствующих заболеваний, в том числе артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), синдром ночного апноэ и др., оказывают значительное влияние на развитие и прогрессирование СНсФВ в связи с ремоделированием сосудов и

сердца, структуру сердца, утяжеляя ее прогноз (рис. 1). Однако главными факторами риска для развития СНсФВ являются возраст и АГ [2, 5].

Данный синдром встречается преимущественно у женщин пожилого возраста, что, вероятно, объясняется влиянием процессов старения на жесткость и структуру миокарда и сосудистой стенки. Распространенность СНсФВ растет с возрастом: с 0,5% в 20–39 лет до 10% – в 80 лет и старше [2].

Согласно предлагаемым на сегодняшний день клиническим рекомендациям [ESC 2016 г. (European Society of Cardiology), АНА/ACC 2013 г. (American College of Cardiology/American Heart Association)] по СН СНсФВ диагностируется при наличии клинических симптомов и признаков, среди которых выделяют типичные и нетипичные (см. таблицу) [1].

Поскольку клинические симптомы и признаки являются неспецифическими, особенно при наличии ХОБЛ, для дифференцировки СН необходимо определение концентрации в крови натрийуретических пептидов, которые секретируются кардиомиоцитами в ответ на растяжение миокарда.

При этом натрийуретический пептид В-типа (BNP) диагностически значим при развитии острой СН (>35 пг/мл), в то время как N-концевой пропептид (NT-proBNP) – при стабильной хронической СН (>125 пг/мл). Его прогностическая значимость (ис-

следование I-PRESERVE, 2008 г.) сохраняется для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений. Последнее подтверждается исследованием M.Zile и соавт. (2016 г.), доказавшим прямую связь между уровнем натрийуретического пептида и сердечно-сосудистой смертностью (чем выше уровень натрийуретического пептида, тем выше смертность и число госпитализаций от СН). Однако следует помнить о том, что уровень натрийуретических пептидов выше у женщин и у пациентов с ожирением [4].

В то же время имеются сведения, что у 30% пациентов с СНсФВ уровень натрийуретических пептидов сохраняется в пределах нормы [7].

Патофизиологические аспекты развития СНсФВ

Долгое время считалось, что основным механизмом развития СНсФВ является диастолическая дисфункция (ДД), в основе которой лежит замедление процессов расслабления миокарда ЛЖ в диастолу при повышенной жесткости миокарда и сосудистой стенки в связи с активацией процессов фиброобразования [2, 5, 6]. Предложены эхографические критерии, согласно которым для подтверждения диагноза СНсФВ помимо нормальной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ (>50%) необходимы структурные или функциональные признаки ДД или гипертрофии миокарда ЛЖ, к которым относятся: дилатация полости левого предсердия – ЛП (индекс ЛП ≥ 34 м/м²), гипертрофия ЛЖ (индекс массы ЛЖ ≥ 115 г/м² для мужчин и 95 г/м² и более для женщин) либо $E/e' \geq 13$ [1].

Вместе с тем в работах 2016–2018 гг. указывается, что ДД является признаком старения и не может быть специфическим критерием СНсФВ, в то время как повышение конечно-диастолического давления (КДД) ЛЖ, повышенная жесткость миокарда и сосудистой стенки считаются обязательным процессом для развития СНсФВ [5, 6]. Перечисленные процессы являются независимым фактором риска при естественном старении.

С другой стороны, W.Paulus и соавт. выдвинули новую парадигму патофизиологии СНсФВ, согласно которой сопутствующим заболеванием в виде СД 2-го типа, ожирения усиливают системное воспаление, которое приводит к микрососудистой эндотелиальной дисфункции, повышая проницаемость стенки мелких сосудов, что приводит к интенсивной инфильтрации миокарда моноцитами, активируя синтез коллагена I типа [6].

Полученные в последние годы данные [2, 5–7, 9] подтвердили и расширили представления о СНсФВ, что позволило рабочей группе ESC разработать гипотетический подход о комплексе влияний разных факторов и расстройств в развитии СНсФВ и ее осложнений (рис. 2) [10].

Воспаление эндотелия микроциркуляторного русла сопровождается оксидативным стрессом, запускающим процессы пролиферации миоцитов сосудистой стенки и активирующим фибробласты, при этом ухудшающим биодоступность оксида азота (NO), что снижает образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активность протеинкиназы G (PKG) [6]. Прогрессирование оксидативных повреждений меняет секретирующий фенотип миоцитов, трансформируя их в миофибробласты. Указанные изменения в медиальной оболочке мелких резистивных сосудов происходят благодаря изменениям и в vasa vasorum.

Дальнейшую дифференциацию миофибробластов обеспечивают сигнальные факторы, в том числе трансформирующий фактор роста β_1 (ТФР- β_1) [7].

Таким образом, изменение функции миоцитов приводит к изменению внеклеточного матрикса (ВКМ) как в интерстиции миокарда, так и в наружной и средней оболочках артериальных сосудов мышечно-эластического и мышечного типа. Эти процессы заключаются в изменении диффузионных способностей глюкозаминогликанов и протеогликанового гидрогеля, уплотняя его, тем самым нарушая его диффузионные способности и питание окружающих кардиомиоцитов и миоцитов сосудистой стенки, что ведет к развитию фиброза миокарда, повышая сосудистую жесткость, приводя к росту скорости пульсовой волны (СПВ) и увеличению пульсового давления (ПД).

При запуске процессов ремоделирования происходит расщепление компонентов ВКМ, при котором важную роль играют матричные металлопротеиназы (ММП) – ферменты, активность которых начинается расти при ремоделировании или воспалении ткани.

Так, в исследовании Spinale и соавт. (2013 г.) было выявлено, что при перегрузке давлением в ЛЖ повышается уровень ММП-2, и он выше, чем ММП-9, а при конечных стадиях СН, наоборот, ММП-9 выше уровня ММП-2 [8].

В то же время оксидативный стресс повреждает саркоплазматический ретикулум, повышая активность ионов Ca^{2+} , за счет чего вызывает задержку расслабления желудочков в диастолу.

Повышение артериальной жесткости, как свидетельствуют последние опубликованные работы A.Pries, L.Badimon (2015 г.), напрямую связано с изменениями мелких сосудов (микроциркуляторное русло диаметром 100–500 мкм). Данное утверждение является наиболее вероятным, поскольку эта сеть – одна из самых разветвленных по площади терминальных сосудов мышечного типа. Указанные изменения на артериолярном уровне, вероятно, приводят в первую очередь к ремоделированию указанного фрагмента сосудистого русла с увеличением его тонуса, что создает условия для ретроградного повышения давления во всей сосудистой системе. С одной стороны, ввиду широкого представительства указанного сегмента сосудистой системы в кровоснабжении любого органа, включая сердце, это приводит к ухудшению или к появлению микроциркуляторных расстройств на системном уровне, с другой – способствует повышению внутрижелудочкового давления и ухудшению субэндокардиального и интрамурального кровотока [9].

Вследствие повышения КДД ЛЖ возрастает давление в ЛП, что ведет к расширению его полости (наблюдается примерно у 1/2 всех пациентов с СНсФВ), поэтому частым осложнением СНсФВ становится развитие мерцательной аритмии, которая является независимым предиктором смертности и повторных госпитализаций у пациентов с СНсФВ [3]. Ввиду перегрузки ЛП давлением и объемом повышается давление в малом круге кровообращения, приводя к формированию легочной гипертензии, которая при прогрессировании СН ведет к дисфункции правого желудочка, что является неблагоприятным прогностическим критерием при СНсФВ [12].

Длительно развивающиеся изменения пред- и постнагрузки на фоне фиброза миокарда форми-

руют инотропную и хронотропную некомпетентность с переходом метаболизма миокарда на анаэробный путь [13].

Указанный комплекс факторов приводит к неблагоприятным исходам, росту госпитализаций и смертности.

Гетерогенность патофизиологии СНсФВ очевидна и не до конца изучена, в связи с чем вопросы лечения этого клинического синдрома остаются нерешенными.

Лечение СНсФВ

Существует ряд фармакологических и нефармакологических методов лечения, которые уже доказали свою эффективность, положительное влияние на конечные точки (выживаемость и число повторных госпитализаций) при СНсФВ, но по результатам проведенных на сегодняшний день исследований с применением тех же групп препаратов явного эффекта и улучшения конечных точек при СНсФВ еще нет. Проведен ряд исследований с использованием отдельных лекарственных препаратов в лечении СНсФВ. В исследовании I-PRESERVE (2008 г.) в течение 6 мес пациентов с СН и ФВ >45% лечили ирбесартаном 300 мг/сут, в результате чего не было выявлено явного преимущества по сравнению с плацебо в снижении смертности и числа госпитализаций. В другом исследовании CHARM (2003 г.) пациентам с признаками СН II–IV функционального класса и с ФВ >40% в течение 12 мес проводили терапию кандесартаном 32 мг/сут. По результатам исследования сердечно-сосудистая смерть была одинаковой по сравнению с плацебо, однако число повторных госпитализаций по причине хронической СН в группе пациентов с кандесартаном было меньше (230 против 279, $p=0,017$). В долгосрочном исследовании TOPCAT изучали влияние спиронолактона по сравнению с плацебо на конечные точки (смертность и число госпитализаций от СН) у пациентов с СН и ФВ >45%. Убедительных данных, свидетельствующих о преимуществе указанного препарата, получено не было. Вместе с тем отмечено, что у пациентов с невысоким уровнем BNP на фоне приема препарата число госпитализаций меньше. В исследовании PEP-CHF оценивали эффект периндоприла/плацебо на конечные точки у пациентов старше 70 лет с признаками СН и ФВ >40%. Значимого преимущества у пациентов, получавших периндоприл, не выявлено.

Анализ полученных данных указывает на то, что проведенные крупные исследования в период до 2016 г. включали пациентов с ФВ ЛЖ >40–45%. При этом не учитывались изменения, которые были включены как критерии классификации СН по ФВ ЛЖ в ESC 2016 г. [1].

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Исходя из патофизиологии СНсФВ, самым логичным вмешательством в течение данного синдрома является блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Ангиотензин (АТ) II – главный гормон РААС, обладающий рядом митогенных и провоспалительных эффектов: задержка натрия, пролиферация и гипертрофия клеток миокарда и сосудистой стенки, секреция альдостерона, увеличение синтеза коллагена, снижение образования NO, синтез эндотелина-1 и др. [11].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) предотвращают преобразование АТ I в АТ II и расщепление брадикинина на не-

активные пептиды путем ингибирования АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток.

Брадикинин образуется при воздействии калликреина на их субстратный кининоген. Описаны два типа рецепторов в калликреин-кининовой системе: B_1 и B_2 . За большинство эффектов брадикинина отвечают рецепторы типа B_2 , это приводит к высвобождению NO и простагличина, что ведет к расширению микроциркуляторного русла и стимулирует ангиогенез.

Блокаторы рецепторов АТ II (БРА) блокируют рецепторы АТ₁, что ведет к чрезмерной стимуляции АТ₂-рецепторов, эффекты которых могут быть полезны для сердечно-сосудистой системы. Нужно отметить, что БРА обеспечивают полную блокаду неблагоприятных эффектов АТ II, не влияя на калликреин-кининовую систему [11].

Несмотря на то что в больших рандомизированных исследованиях по лечению СНсФВ ингибиторами РААС по сравнению с плацебо положительного влияния на конечные точки не было выявлено, проведено большое число работ, доказывающих антифибротический эффект этих препаратов, в том числе по биопсийным материалам.

Так, C.Brilla и соавт. в 2000 г. сравнивали влияние лизиноприла и гидрохлоротиазида на фоне 6-месячного лечения на основе биопсии миокарда и биохимической оценки гидроксипролина. В группе лизиноприла были отмечены регрессия фиброза миокарда и снижение гидроксипролина [14].

Позже J.Diez и соавт. в 2002 г. в идентичной по дизайну работе изучали биоптаты миокарда до и через 1 год при лечении лозартаном. Полученные результаты свидетельствовали о значительном снижении объемной доли коллагена в миокарде [15].

Также в исследовании M.Wang, S.Chan и соавт. (2008 г.) впервые использовали комбинацию препаратов БРА/ИАПФ с диуретиками для лечения СНсФВ. Полученные результаты свидетельствовали об улучшении податливости миокарда в группе БРА и переносимости физических нагрузок – в группе ИАПФ [16].

В метаанализе, проведенном Q.Zhang, Y.Chen и соавт. (2016 г.), было рассмотрено 13 рандомизированных контролируемых исследований, которые включали 12 532 пациента с СНсФВ, ингибиторы РААС снизили госпитализацию от СН и индекс, отражающий жесткость миокарда, не влияя на смертность и госпитализацию по всем причинам [17].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) также относят к группе препаратов с антифибротическим эффектом. Известно, что активация минералокортикоидных рецепторов способствует прогрессированию СНсФВ за счет включения процессов фиброобразования в миокарде и сосудистой стенке. Следовательно, селективный (эплеренон) и неселективный (спиронолактон) АМР могут блокировать синтез коллагена, тем самым уменьшая степень фиброза. Последнее подтверждается двумя исследованиями, выполненными в 2013 г., с использованием комбинации БРА и спиронолактона в течение 6 мес, которые показали снижение уровня карбокси-концевого пептида проколлагена I типа (PICP) и аминоконцевого пептида проколлагена III типа (PIIINP) [18].

Такие же данные получили при лечении эплереноном: уменьшался уровень PIIINP (G.Mak и соавт., 2009), PICP (A.Deswal и соавт., 2011) и улучшалась диастолическая функция ЛЖ [19, 20].

Симптомы и признаки, характерные для СН	
Симптомы	Признаки
Типичные: • Одышка • Ортопноэ • Ночные приступы сердечной астмы • Плохая переносимость физической нагрузки • Утомляемость, усталость, увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки • Отек лодыжек	Специфические: • Набухание шейных вен • Гепатоюгулярный рефлюкс • III тон сердца (ритм галопа) • Смещение верхушечного толчка влево • Систолический шум
Менее типичные: • Ночной кашель • Свистящее дыхание • Увеличение массы тела (>2 кг/нед) • Потеря массы тела (при выраженной СН) • Чувство переполнения в животе • Потеря аппетита • Спутанность сознания (особенно у пожилых) • Депрессия • Сердцебиение • Обмороки	Менее специфические: • Периферические отеки (лодыжек, крестца, мошонки) • Хрипы в легких (крепитация) • Притупление в нижних отделах легких (плевральный выпот) • Тахикардия • Нерегулярный пульс • Тахипноэ (> 16 мин ⁻¹) • Увеличение печени • Асцит • Кахексия

Рис. 1. Фенотипический профиль СНсФВ.

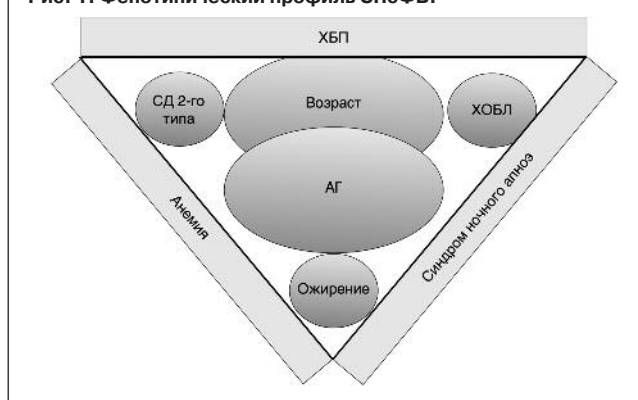


Рис. 2. Гипотетическая схема развития СНсФВ [10].



Диуретики. Основная задача диуретиков при СНсФВ – снизить внутрижелудочковое давление и давление в легочной артерии.

Особое место в лечении СН занимают петлевые диуретики. В 2004 г. в работе Lopez и соавт. было показано, что торасемид, в отличие от фуросемида, уменьшает концентрацию PICP. Это меняло сшивку коллагена и приводило к уменьшению жесткости миокарда. Buggey и соавт. представили данные о том, что торасемид снижает секрецию альдостерона и подавляет эффекты АТ II (2015 г.) [21].

Также известны эффекты тиазидоподобных диуретиков (индапамид), оказывающие протективное действие на сосудистую стенку. Так, например, в работе P.Ganado и соавт. (2004 г.) индапамид снижал пролиферацию гладких миоцитов за счет уменьшения потока ионов Ca^{2+} в клетку [22]. В другом исследовании при лечении пациентов с гипертонической болезнью было доказано, что индапамид улучшает эластичность артерий за счет повышения чувствительности барорецепторов к фенилэфрину [23].

Статины. С учетом системного микрососудистого воспаления при СНсФВ обсуждается возможность использования статинов, которые нормализуют окислительно-восстановительный баланс эндотелия и улучшают биодоступность NO.

Последнее подтверждается тем, что на фоне терапии статинами у пациентов с СНсФВ снижался уровень нитротирозина и повышалась активность PKG, уменьшалась гипертрофия кардиомиоцитов [24].

Антагонисты кальция. Известно, что за счет блокады кальциевых каналов снижается приток ионов Ca^{2+}

в клетку, что расслабляет клетки гладкой мускулатуры, вызывая вазодилатацию в периферических артериолах и коронарных артериях, увеличивая кровоток. По результатам исследования доказано, что при лечении в течение 8 нед амлодипин улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с гипертонической болезнью по сравнению с плацебо [25].

Также антагонисты кальция дигидропиридинового ряда обладают антиоксидантными свойствами, за счет чего улучшают микроциркуляцию, как, например, в работе 2017 г. при лечении пациентов с гипертонической болезнью лерканидипином в монотерапии и в комбинации с эналаприлом [26].

Новые фармакологические методы терапии СНсФВ

Ингибиторы неприлизина. В последние годы активно изучается LCZ696 – комбинация ингибитора неприлизина (эндопептидаза 24-11) и БРА (валсартан).

Неприлизин представляет собой фермент, расщепляющий биологически активный натрийуретический пептид. Его ингибирование повышает внутриклеточный цГМФ, удлиняет диастолу, замедляет гипертрофию ЛЖ. Так, в исследовании Paganmount было продемонстрировано явное преимущество при лечении пациентов с СНсФВ в течение 36 нед препаратом LCZ 696 по сравнению с валсартаном. В группе с ингибитором неприлизина отмечались более значимое снижение уровня NT-proBNP, уменьшение объема и размера ЛП, в то время как другие параметры эхокардиограммы не показали статистически значимых изменений [27].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5. Фосфодиэстераза-5 (ФДЭ-5) увеличивает синтез NO. Следовательно, ингибирование ФДЭ-5 блокирует катаболизм цГМФ, повышая активность PKG в органах и тканях, что улучшает процессы релаксации миокарда и замедляет ремоделирование.

Имеются данные, что селективный ингибитор ФДЭ-5 – силденафил – улучшает диастолическую функцию ЛЖ, функцию правого желудочка, уменьшает гипертрофию и легочную гипертензию при лечении пациентов с СНсФВ в течение 12 мес [28].

В другом исследовании RELAX при лечении силденафилом (24 нед) не было выявлено улучшений в клиническом статусе, качестве жизни, ремоделировании ЛЖ и диастолической функции [29]. Нейтральные результаты данного исследования объяснялись коротким сроком наблюдения больных, отсутствием легочной гипертензии и наличием хронотропной некомпетентности.

Ингибиторы эндотелина. Бозентан – активный двойной антагонист рецептора эндотелина, который блокирует связывание эндотелина с рецепторами эндотелина ETA и ETB, предотвращая пролиферацию фибробластов и осаждение ВКМ. Также бозентан экспрессирует MMP-1, уменьшая фиброз миокарда. Эндотелин и эндотелиновые рецепторы играют важную роль в формировании фиброза, индуцированного другими медиаторами: ТФР-β, АТ II, альдостероном.

Также помимо бозентана в США утверждены 2 других ингибитора подтипа А и В эндотелина: мацитантан и ингибитор ETA амбризентан. Однако в нескольких проведенных ранее исследованиях результаты терапии ингибиторами эндотелина были отрицательными или нейтральными (Anand и соавт., 2004; Prasad и соавт., 2006). Нужно отметить свойство ингибиторов эндотелина задерживать жидкость в организме, что может утяжелять течение СН, если не применять диуретическую терапию [30].

Ингибиторы ТФР-β. ТФР-β способствует фиброгенезу, активируя разные сигнальные пути: канонические (ALK/Smad2/3/Smad4) и неканонические (TAK/p-38/JNK и NOX4/ROS).

Клинически были проверены два препарата: пирфенидон и траниласт, которые ингибируют ТФР-β и другие факторы роста, которые доказали свою антифибротическую эффективность на животных (A.Edgeley и соавт., 2012) [31]. Однако данные препараты достаточно токсичны для функции печени, поэтому проводятся исследования для поиска нового соединения без такого побочного эффекта (S.Zammit и соавт., 2009) [32].

Метформин. До недавнего времени применение метформина при СН считалось противопоказанием, за счет лактоацидоза. Однако в последние годы доказано, что при отсутствии тяжелой почечной или печеночной недостаточности метформин не только безопасен, но и полезен при СН. В исследовании A.Cittadini и соавт. (2012 г.) на крысах с СН и СД 2-го типа было доказано, что метформин обладает антифибротическими свойствами за счет снижения образования ТФР-β, что уменьшает осаждение коллагена. Также было выявлено, что метформин замедляет ремоделирование миокарда ЛЖ, возможно, за счет снижения оксидативного стресса, поскольку он улучшает биодоступность NO [33].

По результатам работы Aguilar и соавт. (2011 г.) было выявлено, что при длительном лечении метформином пациентов с СН и СД 2-го типа значительно снижалась смертность по сравнению с группой больных без мет-

формина, как и в шотландском исследовании J.Evans и соавт. (2010 г.), которое подтвердило снижение риска смерти таких же пациентов при лечении метформином с или без сульфонилмочевины [34].

Закключение

Таким образом, с учетом многокомпонентной природы СНсФВ и участия в ее развитии двух основных факторов риска в виде АГ и возраста усугубление ее течения с развитием дополнительных коморбидных состояний в виде ожирения, СД 2-го типа, ХОБЛ, ХБП и т.д. приводит к вопросу: правомочно ли лечение СНсФВ в виде монотерапии? Во всех проведенных ранее крупных исследованиях не использовалось комплексное лечение, которое могло бы воздействовать на разные звенья патогенеза СНсФВ, замедляя развитие микроциркуляторных расстройств: во-первых – ингибирование РААС, во-вторых – выведение жидкости, в-третьих – влияние на оксидативный стресс и воспаление. В связи с этим приобретает большое значение рассмотрение возможности многокомпонентной терапии СНсФВ для предотвращения дальнейшей редификации микроциркуляторного русла, что могло бы замедлять ее развитие и прогрессирование.

Литература/References

1. 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 2016. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200.
2. Upadhyay B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman DW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 83: 73–87.
3. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29 (3): 339–47.
4. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (22): 2425–36.
5. Nanayakkara S, Patel HC, Kaye DM. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol* 2018; 12: 1179546817751609.
6. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (4): 263–71.
7. Liu T, Song D, Dong J et al. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Front Physiol* 2017; 8: 238.
8. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15 (12): 786–801.
9. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2015; 36 (45): 3134–46.
10. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20 (2): 216–27.
11. Levy BI. How to Explain the Differences Between Renin Angiotensin System Modulators. *Am J Hypertens* 2005; 18 (S5): 134S–141S.
12. Mobammed SF, Hussain I, Abou Ezzeddine OF et al. Right Ventricular Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.

- tion: A Community Based Study. *Circulation* 2014; 130 (25): 2310–20.
13. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM et al. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol Foundation* 2011; 58 (3): 265–74.
 14. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102 (12): 1388–93.
 15. Díez J, Querejeta R, López B et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105 (21): 2512–7.
 16. Yip GW, Wang M, Wang T et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2008; 94 (5): 573–80.
 17. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018; 104 (5): 407–15.
 18. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Szczepanik-Osadek H et al. Fibrosis and cardiac function in obesity: a randomised controlled trial of aldosterone blockade. *Heart* 2013; 99 (5): 320–6.
 19. Mak GJ, Ledwidge MT, Watson CJ et al. Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (18): 1674–82.
 20. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B et al. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail* 2011; 17 (8): 634–42.
 21. Lu Fang, Murphy AJ, Dart AM. A Clinical Perspective of Anti-Fibrotic Therapies for Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol* 2017; 8: 186.
 22. Ganado P, Ruiz E, Del Rio M et al. Growth inhibitory activity of indapamide on vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2001; 428 (1): 19–27.
 23. Carretta R, Fabris B, Bardelli M et al. Arterial compliance and baroreceptor sensitivity after chronic treatment with indapamide. *J Hum Hypertens* 1988; 2 (3): 171–5.
 24. Antoniadou C, Bakogiannis C, Leeson P et al. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation* 2011; 124 (3): 335–45.
 25. Koh KK, Han SH, AHN JY et al. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *Int J Cardiol* 2009; 133 (1): 23–31.
 26. De Ciuceis C, Salvetti M, Paimi A et al. Comparison of lercanidipine plus hydrochlorothiazide vs. lercanidipine plus enalapril on micro and macrocirculation in patients with mild essential hypertension. *Intern Emerg Med* 2017; 12 (7): 963–74.
 27. Solomon SD, 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.
 28. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124 (2): 164–74.
 29. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309 (12): 1268–77.
 30. Clozel M, Salloukh H. Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic potential of bosentan. *Ann Med* 2005; 37 (1): 2–12.
 31. Edgley AJ, Krum H, Kelly DJ. Targeting fibrosis for the treatment of heart failure: a role for transforming growth factor- β . *Cardiovasc Ther* 2012; 30 (1): e30–40.
 32. Zammit SC, Cox AJ, Gow RM et al. Evaluation and optimization of antifibrotic activity of cinnamoyl antibrilates. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19 (24): 7003–6.
 33. Abdulhalim Jamal, Kinsara Yasser, Mansour Ismail. Metformin in heart failure patients. *Indian Heart Journal* 2018; 70 (1): 175–6.
 34. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010; 106 (7): 1006–10.

Сведения об авторах

Ахильгова Зарина Макшариповна – аспирант ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Zarina.akhilgova@mail.ru

Куркина Мария Владимировна – ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mari.kurkina.1988@mail.ru

Джигоева Зарина Ройоновна – аспирант ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: zarisha_dzhigoeva@mail.ru

Пушаева Алена Алексеевна – канд. мед. наук, доц. ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: alena_puhaeva@mail.ru

Автандилов Александр Георгиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: algav@mail.ru