

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы

Щендрыгина А.А.*, Жбанов К.А., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Данилоторская Ю.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Цацурова С.А., Агеева А.А., Беленков Ю.Н.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) характеризуется широкой распространенностью и ассоциируется с высокой смертностью при отсутствии эффективных подходов к лечению. К настоящему времени ни один из исследованных лекарственных препаратов не показал своей способности модифицировать течение болезни. Отсутствие прогресса в лечении данного синдрома заставляет медицинское сообщество снова и снова изучать гетерогенную природу данного состояния и его патогенетические механизмы, а также пересматривать существующие диагностические подходы для СНсФВ. Сегодня сформировалось понимание того, что используемые диагностические критерии СНсФВ обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью и могут влиять на результаты клинических исследований. В настоящее время предложены к рассмотрению новые диагностические алгоритмы, эффективность использования которых продолжает изучаться. Также поднимается ряд вопросов относительно оптимизации текущих терапевтических подходов, завершены ряд исследований по оценке новых групп препаратов у данной категории пациентов, обсуждаются дальнейшие перспективы в лечении. Все это сформировало предпосылки для анализа накопленной информации и послужило целью настоящего обзора.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСН, СНсФВ.

Для цитирования: Щендрыгина А.А., Жбанов К.А., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Данилоторская Ю.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Цацурова С.А., Агеева А.А., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):476-483. DOI:10.20996/1819-6446-2021-05-01.

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Current Diagnostic and Therapeutic Approaches

Shchendrygina A.A.*, Zhbanov K.A., Privalova E.V., Yusupova A.O., Danilogorskaya Yu.A., Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Tsatsurova S.A., Ageeva A.A., Belenkov Yu.N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a syndrome associated with high morbidity and mortality rates. Little progress has been in the treatment of this condition since its introduction some 30 years ago. It's accepted that HFpEF is heterogeneous in many ways, ethnologically and phenotypically. The underlying mechanisms of the syndrome are not clear. Recently, it has been shown that the diagnostic criteria for HFpEF lacks sensitivity and specificity. Novel treatment approaches, which were developed based on current HFpEF pathophysiological concepts, did not show either clinical or prognostic benefit for patients. Therefore, there is an urgent need to revise current diagnostic approaches and to further investigate the underlying mechanisms. Recently, two novel diagnostic score systems were proposed: H2PEF and HFA-PEFF. Recently, a number of phase II and III randomised control trials have been completed. Here, the authors discuss the potential novel diagnostic approaches to HFpEF and treatment perspectives.

Keywords: chronic heart failure, heart failure with intact ejection fraction, CHF, HFpEF.

For citation: Shchendrygina A.A., Zhbanov K.A., Privalova E.V., Yusupova A.O., Danilogorskaya Yu.A., Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Tsatsurova S.A., Ageeva A.A., Belenkov Yu.N. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):476-483. DOI:10.20996/1819-6446-2021-05-01.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): a.shchendrygina@gmail.com

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) представляет собой одну из значимых и нерешенных проблем современной кардиологии. Высокая распространенность СНсФВ сохраняется и достигает 50% всех случаев ХСН, ежегодный прирост заболеваемости составляет около 1% [1]. Учитывая высокий уровень заболеваемости среди ассоциированных с СНсФВ состояний, в числе которых гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение, прогнозируют, что такая динамика роста СНсФВ будет сохраняться, [2]. При этом, несмотря на то, что с момента описания данного варианта ХСН прошло уже более 30 лет, патогенетическая терапия

СНсФВ не разработана, в связи с чем поднимается ряд вопросов относительно существующего понимания патогенеза данного синдрома, а также релевантности используемых диагностических критериев.

В соответствии с существующими российскими и европейскими клиническими рекомендациями по ХСН диагностика СНсФВ основана на выявлении сочетания клинических симптомов, лабораторных (натрийуретический пептид [НУП]) и инструментальных критериев (структурно-функциональные изменения камер сердца по данным эхокардиографии) [1-3]. В настоящее время стало очевидно, что используемые критерии диагностики обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью. Полагают, что данный феномен связан с тем, что у ряда больных, особенно на ранних этапах развития болезни, проявление симптомов и эхокардиографических (ЭХО-КГ) признаков

Received/Поступила: 12.05.2021

Accepted/Принята в печать: 22.05.2021

диастолической дисфункции (ДД) может иметь место только при нагрузке [4], а значения НУП могут оставаться достаточно низкими [5]. Таким образом, используемые диагностические критерии не всегда позволяют идентифицировать данный синдром у пациентов с необъяснимой одышкой даже при условии высокой вероятности СНсФВ, что, безусловно, может оказывать существенное влияние на отбор пациентов для клинических исследований и, как следствие, на результаты. Все это определило необходимость пересмотра диагностических подходов к СНсФВ и способствовало разработке новых диагностических алгоритмов: шкала H2PEFF и шкала HFA-PEEF.

В настоящее время также остается нерешенным вопрос патогенетической терапии СНсФВ. В соответствии с рекомендациями существующие терапевтические подходы преимущественно направлены на контроль сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца [ИБС]) и устранение симптомов (диуретическая терапия у больных с признаками застоя) [1-3]. Ни одно из проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) не продемонстрировало способность исследуемых препаратов (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы [БАБ], антагонисты минералокортикоидных рецепторов, дигоксин и ряд других) модифицировать течение болезни. В исследованиях TOPCAT (спиронолактон) и PARAGON (сакубитрил/валсартан) в ходе анализа подгрупп была продемонстрирована способность спиронолактона и сакубитрил/валсартана снижать частоту развития неблагоприятных исходов у ряда пациентов с СНсФВ [6,7]. Таким образом, перспектива использования данных препаратов в лечении СНсФВ продолжает обсуждаться, в ближайшее время ожидаются результаты РКИ по оценке влияния ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера (SGLT-2) и парентеральных препаратов железа на течение СНсФВ. Обновляющиеся представления об изменениях гемодинамики в условиях различной частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также выраженная хронотропная некомпетентность у больных с СНсФВ заставляют пересматривать эффекты терапии БАБ у данной категории пациентов [8]. Целью настоящего обзора является обсуждение новых диагностических подходов, а также перспектив терапии СНсФВ.

Современные критерии диагностики СНсФВ и предпосылки для разработки новых алгоритмов

В соответствии с российскими диагностическими критериями, которые согласуются с предложенными Европейским обществом кардиологов, диагноз СНсФВ устанавливается, если у пациента имеют место симптомы

ХСН (одышка, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, утомляемость, усталость, плохая переносимость физических нагрузок, отеки), которые сопровождаются повышением уровня НУП, а также наличием структурно-функциональных изменений сердца по данным ЭХО-КГ (гипертрофия левого желудочка, увеличение индекса объема левого предсердия [ИОЛП], ДД) [1].

Недавно была проведена сравнительная оценка эффективности европейских (ESC) и американских критериев диагностики СНсФВ (обществ ACC/АНА и HFSA). В исследование был включен 461 пациент с СНсФВ (n=461). Среди них 205 больных соответствовали критериям ESC, 416 и 51 пациентов удовлетворяли критериям ACC/АНА, HFSA соответственно. Для подтверждения диагноза СНсФВ всем пациентам была проведена инвазивная оценка гемодинамики в ходе нагрузочного кардиопульмонального теста, «золотой стандарт» оценки давления наполнения левого желудочка (ДН ЛЖ), и, как следствие, диагностики СНсФВ. Инвазивно диагноз был подтвержден лишь у половины участников (n=243), из них критериям АНА/ACC соответствовали 222 пациента, критериям ESC и HFSA удовлетворял 161 и 41 пациент [9]. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о недостаточной чувствительности и специфичности существующих критериев диагностики СНсФВ. Полагают, что такое несоответствие результатов может быть объяснено гетерогенностью проявлений всех используемых диагностических критериев, включая клинические симптомы, эхокардиографические параметры и уровни НУП.

Результаты проведенных исследований с инвазивной оценкой гемодинамики показывают, что у определенной доли больных СНсФВ, особенно на ранних этапах развития болезни, симптомы могут отсутствовать в покое и проявляются лишь при физической нагрузке [10]. У таких пациентов только при нагрузке будут иметь место характерные для СНсФВ нарушения гемодинамики: рост ДН ЛЖ, давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛК), снижение сердечного выброса, проявление хронотропной некомпетентности, которые и будут обуславливать появление одышки и повышенной утомляемости. Также важно подчеркнуть, что даже при наличии одышки у ряда таких пациентов могут отсутствовать аускультативные и рентгенологические признаки застоя по малому кругу кровообращения (МКК). Данный феномен обусловлен особенностями изменений легочной гемодинамики при СНсФВ, которые определяются значительным повышением фильтрационной способности лимфатической системы легких в условиях хронически повышенного ДН ЛЖ, а также ремоделированием легочных сосудов и мембраны альвеол [11].

Аналогично клиническим симптомам эхокардиографические признаки ДД также могут отсутствовать в

покое и проявляться лишь при физической нагрузке. Кроме того, важно подчеркнуть, что ЭХОКГ параметры оценки ДД имеют различную чувствительность и специфичность в отношении выявления повышенного ДН ЛЖ и ДД. К числу таких параметров относят: e/A (соотношение скоростей трансмитрального потока в раннюю [пик e] и позднюю [пик A] фазы), e' (скорость движения фиброзного кольца митрального клапана во время диастолы [чувствительность 46%, специфичность 78%]), а также ИОЛП (>30 мл/м², чувствительность 70%, специфичность 70%), скорость трикуспидальной регургитации и соотношение E/e' . E/e' имеет значимо высокую корреляцию ДЗЛК, которая, однако, зависит от выбранного уровня диагностической значимости (при $E/e' > 9$ чувствительность 78%, специфичность 76%; $E/e' > 13$, чувствительность 46%, специфичность 86%). Таким образом, ни один вышеуказанных показателей, оцененный изолированно, не может быть рекомендован для верификации ДД. В связи с этим в 2016 г. был предложен алгоритм диагностики ДД, который на основе комбинации вышеуказанных параметров позволяет верифицировать ДД и степень ее выраженности [12]. Важно обратить внимание, что даже использование такого комплексного подхода не всегда позволяет классифицировать всех пациентов с СНсФВ.

Кроме того, уровни НУП (N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида [NT-proBNP] и мозгового натрийуретического пропептида [BNP]), несмотря на их высокую отрицательную прогностическую способность (до 97%) [13], могут оставаться достаточно низкими у пациентов с СНсФВ даже при наличии симптомов [14]. Полагают, что данный феномен, прежде всего, связан с особенностями ремоделирования сердца у больных с СНсФВ. Известно, что факторами, определяющими выраженность изменений НУП, являются уровень повышения давления в камерах сердца и толщина их стенок. Наличие гипертрофии ЛЖ, которая часто наблюдается у пациентов с СНсФВ, может обуславливать недостаточное повышение НУП. Также было показано, что у больных с ожирением, состоянием, которое достаточно часто встречается при СНсФВ, уровни НУП значимо более низкие. В настоящее время у таких больных рекомендуют рассматривать более низкие диагностические значения НУП, на 50% ниже от принятых [15].

Таким образом, используемые диагностические критерии достаточно гетерогенны в своем проявлении, и не всегда позволяют верифицировать СНсФВ у пациентов с высокой вероятностью данного синдрома и необъяснимой одышкой. Также важно подчеркнуть возможность наличия специфических причин ХСН, сопровождающейся выраженной ДД, в частности, кардиомиопатии (инфильтративные, рестриктивные, генетически обусловленные и др.), верификация которых требует до-

полнительных диагностических подходов и может быть недооценена. Все это определило необходимость пересмотра существующих диагностических подходов у данной категории больных. Кроме того, сегодня имеются дополнительные диагностические методы, позволяющие в некоторой степени разрешить существующие проблемы диагностики: в частности, связь симптомов с ДД может быть определена в ходе проведения нагрузочной эхокардиографии [16], признаки застоя могут быть дополнительно оценены методом ультразвукового исследования легких [17], специфическая этиология СНсФВ может быть верифицирована при помощи магнитно-резонансной томографии сердца.

Новые алгоритмы диагностики СНсФВ

В 2018 г. были предложены к рассмотрению новые алгоритмы диагностики СНсФВ: H_2PEFF и $HFA-PEEF$ [4,18].

Шкала H_2PEFF в большей степени ориентирована на оценку вероятности СНсФВ у больных с необъяснимой одышкой [18], и была разработана на когорте пациентов ($n=442$), у которых имела место одышка неясного генеза, и которым проводилась инвазивная оценка нарушений гемодинамики в ходе диастолического стресс-теста. По данным инвазивной оценки диагноз СНсФВ был подтвержден у 267 больных, у 167 пациентов одышка имела некардиальные причины. На основании результатов многофакторного анализа были выделены один демографический (возраст), один эхокардиографический (E/e') и четыре клинических (ожирение, гипертония, фибрилляция предсердий [ФП], легочная гипертония) значимых параметров, которые и были включены в шкалу. Для параметров был определен вес и присвоено соответствующее количество баллов. Так, ожирению (индекс массы тела [ИМТ] >30 кг/м²) присвоено 2 балла, наличие гипертонии (прием двух и более антигипертензивных препаратов) ассоциируется с 1 баллом, ФП (пароксизмальная, персистирующая) дает 3 балла. Легочная гипертония (СДЛА >33 мм рт.ст., возраст старше 60 лет – 1 балл, E/e' (>9) ассоциируются с 1 баллом. По сумме баллов оценивается вероятность кардиального генеза одышки, связанной с СНсФВ. Наличие 0-1 балла позволяет исключить диагноз. Шесть баллов и выше свидетельствуют о наличии СНсФВ. Исследование позволило установить высокую эффективность данной шкалы (площадь под кривой [AUC]=0.88), разграничить пациентов с СНсФВ от тех, у кого данного синдрома нет. Разработанная шкала также была валидизирована на когорте 100 человек с аналогичным соотношением пациентов с СНсФВ и больных с некардиальной одышкой (61 против 39).

Продолжают накапливаться данные о высокой чувствительности и специфичности шкалы в определении

вероятности СНсФВ. Так, в когорте больных СНсФВ исследования Alberta HEART [19] было установлено, что наличие 2 и более баллов по шкале обладает 89% чувствительностью выявления СНсФВ, 6 баллов и более позволяют исключить СНсФВ со специфичностью 82% [20]. Кроме того, была продемонстрирована прогностическая значимость шкалы. Так, в когорте пациентов СНсФВ исследования TOPCAT было показано, что частота неблагоприятных исходов значительно выше среди тех, у кого количество баллов по шкале превышает 6 [21].

Алгоритм HFA-PEEF разработан группой экспертов европейского общества кардиологов. Цель данного алгоритма – не только определить вероятность СНсФВ, но и классифицировать всех пациентов, у которых имеет место необъяснимая одышка, исключая другие возможные причины развития симптомов и ДД. В соответствии с данным алгоритмом на первом этапе у пациентов с необъяснимой одышкой оценивается вероятность СНсФВ (аналогично тому, как это предусмотрено европейскими рекомендациями), а также определяется толерантность к физической нагрузке. Диагноз СНсФВ рассматривается как вероятный, если при рутинном кардиологическом обследовании (сбор анамнеза, ЭКГ и ЭХО-КГ, общий и биохимический анализ крови) не идентифицированы некардиальные причины одышки, отсутствуют ИБС, поражение клапанного аппарата, анемия, нарушения ритма, заболевания бронхолегочной системы, также существует хотя бы один из следующих факторов риска: возраст старше 70 лет, избыточная масса тела и ожирение, метаболический синдром/сахарный диабет, снижение физической активности, гипертония, ФП, патологические изменения на ЭКГ (помимо ФП), повышение уровня НУП (BNP > 35 пг/мл, NT-proBNP > 125 пг/мл). Далее, на втором этапе таким пациентам рекомендуется проведение эхокардиографии с оценкой всех параметров диастолической дисфункции ЭХО-КГ и определение уровня НУП (если это не было сделано ранее) для последующего определения оценки больших и малых критериев СНсФВ, разработанных экспертами.

Данные критерии представляют собой эхокардиографические параметры, характеризующие структурно-функциональные изменения камер сердца, характерные для больных СНсФВ (e' перегородки и боковой стенки, E/e' , трикуспидальная регургитация [СДЛА], глобальная продольная деформация, ИОЛП, индекс массы миокарда ЛЖ, относительная толщина стенок ЛЖ), а также уровни НУП (разные диагностические значения для больных с ФП и синусовым ритмом), где каждый критерий имеет вес в баллах. При этом разные значения одних и тех же параметров могут соответствовать как большому, так и малому критерию. Значения, которые специфичны для СНсФВ, рассмат-

риваются как большие критерии, в то время как значения высокочувствительные, но менее специфичные принимают за малые критерии [4]. Например, значение параметра E/e' более 15 соответствует большому критерию (2 балла), а E/e' , равное 9-14 соответствует малому критерию (1 балл). На основании суммы баллов судят о наличии СНсФВ: если количество баллов 5 и более, диагноз СНсФВ рассматривается как вероятный, а в случае, если количество баллов менее 2, диагноз СНсФВ исключается. При наличии 2-4 баллов рекомендуется проведение диастолического стресс-теста (инвазивный или неинвазивный), третий этап.

Инвазивный стресс-тест представляет собой исследование гемодинамики методом катетеризации сердца при выполнении физической нагрузки с определением ДЗЛК. Неинвазивной альтернативой данному методу является эхокардиография с физической нагрузкой, в ходе которой оцениваются параметры ДД. Таким образом, диастолический стресс-тест позволяет подтвердить/исключить диагноз СНсФВ у тех пациентов, у которых симптомы ДД имеют место только при нагрузке.

Важно также подчеркнуть, что данный алгоритм подчеркивает важность поиска специфической этиологии у пациентов с признаками ХСН и выраженной ДД [4]. Таким образом, у тех пациентов у которых имеют место признаки (анамнестические, клинические, инструментальные), повышающие вероятность наличия кардиомиопатии (инфильтративные, рестриктивные, воспалительные или генетически обусловленные кардиомиопатии) рекомендуется проведение дополнительных исследований, в числе которых – магнитно-резонансная томография сердца, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия миокарда, биопсия или генетические исследования.

Диагностическая значимость HFA-PEEF алгоритма была оценена в недавнем исследовании с использованием двух независимых когорт хорошо обследованных пациентов СНсФВ (когорта Маастрихтского Университета ($n=228$) и Северо-Западного Университета Чикаго ($n=459$), у которых диагноз был установлен на основании критериев ESC [22]. Было показано, что диагностическая точность выявления СНсФВ при наличии высокого балла (5-6 баллов) составила 93% (AUC), специфичность достигала 93%, положительное прогностическое значение – 98%, отрицательное прогностическое значение – 73%. Низкий балл по шкале (0-1) позволял исключить СНсФВ с точностью 90% (AUC), чувствительность составила 99%, отрицательное прогностическое значение – 73%. При этом важно подчеркнуть, что около трети пациентов (36%) имели балл 2-4, что соответствовало промежуточной вероятности СНсФВ.

Также были проведены исследования по сравнительной оценке диагностической значимости обеих шкал. В японской когорте пациентов с СНсФВ ($n=7576$ исследование PURSUIT) [23] средний балл по шкале H_2PEFF составил $4,0 \pm 1,8$, при этом низкая вероятность СНсФВ (0-3 балла) отмечалась у 40,3% [24]. Средний балл по шкале HFA-PEFF составил $5,0 \pm 0,8$ (даже при отсутствии параметра глобальной продольной деформации (GLS)). У всех пациентов балл был ≥ 2 , а доля больных с высокой вероятностью СНсФВ (5-6 баллов) составляла 88,3%. Важно отметить, что значимой корреляции баллов шкал отмечено не было. Высокий балл по шкале HFA-PEFF значимо ассоциировался с частотой неблагоприятных исходов (комбинированная конечная точка: смерть, госпитализация по поводу ХСН и инсульт). В другом исследовании проводилась сравнительная оценка прогностической значимости двух шкал: изучалась когорта пациентов исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), у которых имела место необъяснимая одышка, но диагноз СНсФВ отсутствовал ($n=641$). Было установлено, что пациенты с высоким количеством баллов по обоим шкалам ($H_2FPEF > 6$, HFA-PEFF > 5) имеют значимо более высокие риски развития неблагоприятных событий (госпитализация по поводу ХСН и смерть), которые сопоставимы с таковыми у пациентов с СНсФВ [25]. При этом важно подчеркнуть, что в данном исследовании одновременно по двум шкалам высокий балл определялся лишь у 4% пациентов, а 28% из них имели высокий риск только по одной шкале.

Таким образом, предложенные шкалы позволяют систематизировать подходы к оценке вероятности СНсФВ у пациентов с необъяснимой одышкой СНсФВ. Тем не менее, наряду с преимуществами шкалы имеют и некоторые ограничения. В частности, шкала H_2FPEF не позволяет классифицировать всех пациентов с необъяснимой одышкой, шкала HFA-PEFF позволяет решить эту задачу, но доступность используемых в алгоритме диагностических методов в настоящее время ограничена в рутинной клинической практике. Диагностическая точность и прогностическая значимость обеих шкал продолжает изучаться.

Современные подходы терапии СНсФВ

В настоящее время не существует терапии, которая позволила бы модифицировать течение болезни и улучшить выживаемость пациентов с СНсФВ. Результаты проведенных РКИ не показали влияния на прогноз основных классов препаратов, успешно применяемых в лечении ХСНнФВ, в числе которых ИАПФ, антагонисты рецепторов альдостерона (АРА), БАБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы не-прилизина, а также дигоксина [1]. Важно подчеркнуть, что ряд из перечисленных препаратов, в числе которых

небиволол, дигоксин, спиронолактон и кандесартан продемонстрировали свою способность снижать частоту госпитализаций, а спиронолактон и сакубитрил/валсартан показали влияние на смертность у определенных групп пациентов [6,7]. Так вторичный анализ исследования TOPCAT показал, что спиронолактон статистически значимо снижал частоту развития неблагоприятных исходов (комбинированная: смерть, ВСС с успешной реанимацией, госпитализация по поводу ХСН) в американской популяции пациентов с СНсФВ, доля которых в исследовании составила около 50% [6]. В исследовании PARAGON в ходе анализа подгрупп продемонстрирована способность сакубитрил/валсартана снижать смертность у пациентов с СНсФВ [7]. Таким образом, перспектива использования данных препаратов в лечении СНсФВ продолжает обсуждаться. В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) рассматривает вопрос о применении спиронолактона и сакубитрил/валсартана у данной категории пациентов, решение вопроса ожидается [26,27].

В настоящее время терапия СНсФВ сводится преимущественно к лечению сопутствующей патологии и застоя. В рекомендациях по ХСН сообщается о важности контроля цифр артериального давления, уровня гликемии, лечения ИБС, а также подчеркивается необходимость физической реабилитации (класс рекомендаций IA). Также отмечается важность диуретической терапии у пациентов с признаками задержки жидкости. Важно подчеркнуть, что у больных с СНсФВ, особенно на ранних этапах болезни, признаки застоя не всегда легко идентифицировать методами аускультации и рентгенографии [17]. В настоящее время широко изучается роль применения ультразвукового исследования (УЗ) легких для выявления застоя по МКК у данной категории пациентов. Метод внесен в Европейские рекомендации по ХСН, где его применение предлагают как вспомогательный способ оценки застоя (класс рекомендаций IIБ, уровень доказательности С) [3], также продолжают дальнейшие исследования по оценке применения метода у больных с ХСН: так, было показано, что использование ультразвукового исследования легких как на амбулаторном этапе, так и на момент выписки позволяет идентифицировать тех пациентов с ХСН, у которых повышен риск декомпенсации [17]. Кроме того, было установлено, что оптимизация диуретической терапии под контролем ультразвукового исследования легких у пациентов с ХСН на амбулаторном этапе ассоциируется с более низкой частотой декомпенсации, а также улучшением физической активности (по данным теста 6-ти минутной ходьбы [Т6МХ]) [28]. Таким образом, УЗ легких может являться перспективным методом с точки зрения оценки эво-

лемии, контроля проведения диуретической терапии, а также ранних признаков декомпенсации ХСН, в том числе, и у пациентов с СНсФВ, что в настоящий момент представляет собой непростую задачу.

У больных СНсФВ пересматриваются эффекты БАБ, которые назначаются пациентам с СНсФВ преимущественно для коррекции сопутствующих заболеваний [8]. Исходно полагали, что в условиях низкой ЧСС увеличение периода диастолы и, соответственно, периода наполнения ЛЖ должно иметь положительное влияние у пациентов СНсФВ, при этом гемодинамические эффекты брадикардии целенаправленно не исследовались у данной группы больных. Обращает на себя внимание факт, что в условиях индуцированной тахикардии (стимуляция предсердий с ЧСС 100-120/мин) у здоровых добровольцев и пациентов с СНсФВ отмечалось значимое снижение ДН ЛЖ [29], хотя гемодинамические эффекты хронически повышенной ЧСС у пациентов с СНсФВ не исследовались. Данные результаты дают основания полагать, что брадикардия может способствовать повышению ДН ЛЖ. В РКИ по оценке роли БАБ у пациентов с СНсФВ показано, что на фоне проведения терапии отмечается повышение в НУП (CIBIS-LED, SWEDIC). В исследовании SWEDIC также сообщалось о прогрессировании симптомов в группе больных, получающих карведилол. При этом при отсутствии положительного влияния БАБ на прогноз в РКИ (SENIORS, ФВ > 35) и (J-GHF, ФВ > 40%) применение карведилола не сопровождалось ростом неблагоприятных эффектов в группе больных с ФВ более 50%. Кроме того, показано, что у больных с СНсФВ имеет место выраженная хроноторопная некомпетентность, которая может усугубляться на фоне терапии БАБ [30]. Таким образом, вопрос о роли данной группы препаратов у пациентов с СНсФВ остается открытым.

Современная концепция патогенеза СНсФВ и перспективы ее использования для разработки новых терапевтических подходов

Неудовлетворительные результаты проведенных РКИ заставили вновь обратиться к изучению патогенетических механизмов СНсФВ. В настоящее время установлено, что у больных с СНсФВ значимую роль может играть фиброз миокарда, а также нарушение релаксации кардиомиоцитов – состояние, которое может быть обусловлено рядом процессов, включая нарушение внутриклеточного обмена кальция, а также дисфункцией основного структурного белка кардиомиоцитов – титина. В соответствии с современной концепцией патогенеза СНсФВ, предложенной Paulus and Tchore, в основе описанных нарушений лежит персистирующее системное воспаление, развивающееся на фоне коморбидностей (гипертоническая болезнь, сахарный

диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких и др.) [31]. Воспаление приводит к развитию дисфункции эндотелия (ДЭ) коронарных микрососудов, повышению концентрации реактивных форм кислорода (РФС), снижению оксида азота (NO). Данные процессы способствуют снижению уровней растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активности протеинкиназы G (ПКГ), основных регуляторов гипертрофии кардиомиоцитов и процессов их релаксации, приводя к нарушению комплаенса миокарда ЛЖ и росту ДН ЛЖ [31].

Описанная теория легла в основу разработки ряда лекарственных препаратов, которые, действуя через различные сигнальные пути, в конечном итоге могли бы приводить к росту цГМФ и активности ПКГ. Исследовались NO-зависимый и НУП-зависимый пути активации цГМФ. В частности, изучались прямые донаторы NO (INDIE-HFrEF) [32], а также препараты, препятствующие разрушению НУП (ингибитор неприлизина сакубитрил/валсартан) (PARAGON, PARAMOUNT) [7,33]. Кроме того, изучались прямые стимуляторы рГЦ (версигуат, пралисигуат) (CAPACITY-HFrEF, VITALITY) [34,35] и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (RELAX) [36]. Назначение данных препаратов не приводило к росту пика потребления кислорода (VO₂) (INDIE-HFrEF, RELAX, CAPACITY-HFrEF) [32,34,36], изменению качества жизни (KCCQ) (VITALITY) а также улучшению функционального статуса (T6MX) или прогноза (PARAGON) [7,32,34-36]. Следует отметить, что на фоне терапии сакубитрилом/валсартаном регистрировалось значимое снижение NTproBNP (PARAMOUNT) [33]. Вероятно, существующая концепция патогенеза, все-таки, не полностью описывает процессы, происходящие в миокарде у данной категории больных. При этом следует обратить внимание, что единственным недостаточно исследованным звеном данной концепции с терапевтической точки зрения является системное воспаление. В небольшом исследовании (n=31) (DHART2) введение ингибитора ИЛ-1 в течение 12 нед (анакинра) не привело к изменению пика потребления кислорода (VO₂) через 4, 12, 24 нед [37].

С другой стороны, неудовлетворительные результаты проведенных исследований также могут быть объяснены гетерогенностью популяции больных СНсФВ, включенных в исследования, ввиду особенностей используемых диагностических критериев. Важно подчеркнуть, что больные с доказанной СНсФВ могут быть гетерогенны с точки зрения выраженности ремоделирования разных камер сердца: показано, что до 30% пациентов с СНсФВ имеют дисфункцию правого желудочка, наличие которой является самостоятельным независимым предиктором неблагоприятных исходов [38,39]. Кроме того, у ряда больных может иметь место нарушение сократительной спо-

способности миокарда, наличие которого ассоциируется с более высокой частотой внезапной сердечной смерти и значимо ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у данной категории больных [40-42]. Таким образом, фенотипирование СНсФВ является одним из приоритетных направлений исследований в области СНсФВ [43-45]. Обсуждался вопрос, рассматривать ли данную форму СНсФВ как классический вариант СНсФВ, когда пациенты имеют типичные для данного синдрома факторы риска и сопутствующие заболевания, чтобы отграничить данную форму от кардиомиопатий, при которых имеет место специфическая причина ДД и ХСН [4].

Перспективы терапии СНсФВ

В настоящее время также продолжаются РКИ по оценке влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (SGLT2), которые уже продемонстрировали свою способность снижать частоту неблагоприятных исходов у пациентов ХСНнФВ. Среди них необходимо отметить исследование DELIVER (дапаглифлозин 10 мг/сут, n=4700, ФВ>40%, NYHA II-IV, конечные точки: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по поводу ХСН, неотложный визит по поводу ХСН) и исследование EMPERIOR-Preserved (NCT03057951: эмпаглифлозин 10 мг/сут, n=4126 ФВ>40%, конечные точки смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по поводу ХСН – продолжается набор в исследование). Набор пациентов в исследование DELIVER завершен, и результаты ожидаются в 2021 г. Обнадёживающими в отношении перспективы данной группы препаратов стали результаты исследования SOLOIST-WHF (NCT03521934), целью которого было оценить эффективность раннего назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (SGLT- 2/SGLT- 1) во всех трех группах ХСН (СНнФВ, СНпФВ и СНсФВ) [46].

Была отмечена способность препарата снижать частоту развития неблагоприятных исходов (смерть, госпитализация по поводу ХСН, неотложная консультация по поводу ХСН) независимо от ФВ, в том числе, и в подгруппе пациентов СНсФВ, доля которых в исследовании составила 20% (n=256). Однако важно подчеркнуть, что данное исследование было прекращено по причине пандемии, таким образом, значимость данных результатов требует дальнейшего изучения [46]. Также следует отметить исследование по оценке клинической эффективности использования внутривенных

препаратов железа (железа карбоксимальтозат) (FAIR-HFpEF [NCT03074591]) у больных СНсФВ, результаты которого могут быть опубликованы в 2021-2022 гг.

Заключение

СНсФВ по-прежнему остается нерешенной проблемой современной кардиологии, что связано с недостаточным пониманием патофизиологических процессов, лежащих в основе развития и прогрессирования данной патологии, а также недостаточной чувствительностью и специфичностью используемых в настоящий момент диагностических критериев для верификации данного синдрома, определяющих формирование гетерогенной популяции больных для проведения РКИ. В настоящий момент предпринимаются шаги по разработке более чувствительных и специфичных методов диагностики СНсФВ, среди которых необходимо отметить шкалы H₂PEFF и HFA-PEEF, исследования по валидации и оценке точности данных шкал продолжаются. В настоящее время терапия СНсФВ преимущественно направлена на лечение коморбидностей и застоя. Ожидаются результаты исследований по оценке роли ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера и железа карбоксимальтозата, а также решения о возможности применения спиронолактона, сакубитрил/валсартана у данного ряда пациентов с СНсФВ. При этом, безусловно, остаются актуальными вопросы дальнейшего изучения патофизиологии СНсФВ и фенотипирования ХСН для разработки оптимального дизайна клинических исследований СНсФВ и персонализированного подхода.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90089, научного гранта «Клиническая и прогностическая значимость нейрегулина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и его взаимосвязь с маркерами оксидативного стресса, фиброза и воспаления».

Financing. The study was performed with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No. 20-315-90089, scientific grant "Clinical and prognostic significance of neuregulin-1 in patients with chronic heart failure with intact ejection fraction and its relationship with markers of oxidative stress, fibrosis and inflammation".

References / Литература

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083 (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and

acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(65):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические Рекомендации ОССН-РКО-РНИМОТ. Сердечная Недостаточность: Хроническая (ХСН) И Острая Декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, Профилактика И Лечение. Кардиология. 2018;58(65):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.

4. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. DOI:10.1093/eurheartj/ehz641.
5. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. BNP guided therapy review. *Card Fail Rev*. 2019;5(1):44.
6. Pfeiffer MA, Claggett B, Assmann SF, 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.
7. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. DOI:10.1056/nejmoa1908655.
8. Meyer M, Lewinter MM. Heart rate and heart failure with preserved ejection fraction: Time to slow β -blocker use? *Circ Heart Fail*. 2019;12(8):1-5. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006213.
9. Ho JE, Zern EK, Wooster L, et al. Differential Clinical Profiles, Exercise Responses, and Outcomes Associated with Existing HFpEF Definitions. *Circulation*. 2019;140(5):353-65. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136.
10. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):588-95. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
11. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, Borlaug BA. Altered Hemodynamics and End-Organ Damage in Heart Failure: Impact on the Lung and Kidney. *Circulation*. Published online 2020:998-1012. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045409.
12. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011.
13. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*. 2005;11(5 Suppl):15-20. DOI:10.1016/j.cardfail.2005.04.022.
14. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2012;110(6):870-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.05.014.
15. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. DOI:10.1002/ehfj.1494.
16. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic Stress Test: Invasive and Noninvasive Testing. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):272-82. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.01.037.
17. Pellicori P, Platz E, Dauw J, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail*. 2020;10.1002/ehfj.2032. DOI:10.1002/ehfj.2032.
18. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
19. Ezekowitz JA, Becher H, Belenkie I, et al. The Alberta Heart Failure Etiology and Analysis Research Team (HEART) study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14(1):1-9. DOI:10.1186/1471-2261-14-91.
20. Septhvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, et al. External Validation of the H2F-PEF Model in Diagnosing Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2019;139(20):2377-2379. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038594.
21. Segar MW, Patel KV, Berry JD, et al. Generalizability and Implications of the H2FPEF Score in a Cohort of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights from the TOPCAT Trial. *Circulation*. 2019;139(15):1851-1853. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039051.
22. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):413-21. DOI:10.1002/ehfj.1614.
23. Seo M, Yamada T, Tamaki S, et al. Prognostic Significance of Serum Cholinesterase Level in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights from the PUR-SUIT-HFpEF Registry. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(1):e014100. DOI:10.1161/JAHA.119.014100.
24. Iwakura K, Onishi T, Okada M, et al. Validation of the HFA-PEFF- and H2FPEF score in Japanese patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2020;41(Supplement_2):2020. DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.0998.
25. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC Heart Fail*. 2020;8(8):640-53. DOI:10.1016/j.jchf.2020.03.013.
26. TOPCAT: FDA Briefing Document Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). Published online 2020. [cited by Feb 20, 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/media/144411/download>.
27. FDA Briefing Document Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting. Published online 2014:205 [cited by Feb 20, 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/media/133297/download>.
28. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1605-1613. DOI:10.1002/ehfj.1604.
29. Wachter R, Schmidt-Schweda S, Westermann D, et al. Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3027-3036. DOI:10.1093/eurheartj/ehp341.
30. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, 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.
31. 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. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
32. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, et al. Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity among Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc*. 2018;320(17):1764-73. DOI:10.1001/jama.2018.14852.
33. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediou M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): A double-blind, phase 3, random. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):247-55. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70063-3.
34. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, et al. Effect of Praliquat on Peak Rate of Oxygen Consumption in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The CAPACITY HFpEF Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc*. 2020;324(15):1522-31. DOI:10.1001/jama.2020.16641.
35. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc*. 2020;324(15):1512-21. DOI:10.1001/jama.2020.15922.
36. 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. *J Am Med Assoc*. 2013;309(12):1268-77. DOI:10.1001/jama.2013.2024.
37. Van Tassel BW, Buckley LF, Carbone S, et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). *Clin Cardiol*. 2017;40(9):626-32. DOI:10.1002/clc.22719.
38. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehu193.
39. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2019;40(8):689-98. DOI:10.1093/eurheartj/ehy809.
40. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, 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.
41. Kalra R, Gupta K, Sheets R, et al. Cardiac Function and Sudden Cardiac Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (from the TOPCAT Trial). *Am J Cardiol*. 2020;129:46-52. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.04.038.
42. Park JJ, Park CS, Mebazaa A, et al. Characteristics and outcomes of HFpEF with declining ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(2):225-34. DOI:10.1007/s00392-019-01505-y.
43. Shah SJ. 20th Annual Feigenbaum Lecture: Echocardiography for Precision Medicine—Digital Biopsy to Deconstruct Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(11):1379-95.e2. DOI:10.1016/j.echo.2019.08.002.
44. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):172-84. DOI:10.1016/j.jchf.2019.09.009.
45. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(3):269-79. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
46. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. DOI:10.1056/nejmoa2030183.

About the Authors / Информация об авторах

Щендрыгина Анастасия Александровна

[Anastasia A. Shchendrygina]

eLibrary SPIN: 2137-5623, ORCID 0000-0002-8220-0350

Жбанов Константин Александрович [Konstantin A. Zhbanov]

ORCID 0000-0002-1574-3881

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0002-9908-9476

Юсупова Альфия Оскарровна [Alfiya O. Yusupova]

ORCID 0000-0002-9744-9183

Данилогорская Юлия Александровна [Yulia A. Danilogorskaya]

ORCID 0000-0002-4994-8500

Салахеева Екатерина Юрьевна [Ekaterina Yu. Salakheeva]

ORCID 0000-0003-4323-9671

Соколова Ирина Яковлена [Irina Ya. Sokolova]

ORCID 0000-0001-6201-1774

Цацурова Сабина Александровна [Sabrina A. Tsatsurova]

ORCID 0000-0002-5165-1204

Агеева Анастасия Алексеевна [Anastasia A. Ageeva]

ORCID 0000-0002-8669-6648

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129