

Современные направления лечения хронической сердечной недостаточности

О.Н. Крючкова, Т.Н. Мудрицкая, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна,
Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

Current Directions for Treatment of Chronic Heart Failure

O.N. Kryuchkova, T.N. Mudritskaya, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna,
E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, сердечная недостаточность, лечение.

Резюме

Современные направления лечения хронической сердечной недостаточности

О.Н. Крючкова, Т.Н. Мудрицкая, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

Одним из важнейших итогов конгресса Европейского общества кардиологов 2021 года стало принятие обновленной версии клинических рекомендаций по лечению острой и хронической сердечной недостаточности. В Рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов 2021 г. изменена терминология вариантов сердечной недостаточности. У пациентов с фракцией выброса левого

Крючкова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kyuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Мудрицкая Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Ицкова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Лутай Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Турна Эльвира Юсуфовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Костюкова Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Жукова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: natalizhukova3@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

желудочка 41-49% предложено использовать термин сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса. Упрощен алгоритм лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Он предусматривает применение четырех ключевых лекарственных подходов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или ингибиторов ангиотензиновых рецепторов-неприлизина, бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 типа. Данные группы препаратов также должны быть рассмотрены в лечении сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса. В связи с отсутствием доказанных эффектов болезнь модифицируемой терапии, основная цель в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса – выявление и лечение в соответствии с этиологией кардиоваскулярных и некардиоваскулярных коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, сердечная недостаточность, лечение.

Abstract

Current Directions for Treatment of Chronic Heart Failure

O.N. Kryuchkova, T.N. Mudritskaya, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

One of the most important outcomes of the congress of the European Society of Cardiology in 2021 was the adoption of an updated version of the clinical guidelines for the treatment of acute and chronic heart failure. The European Association of Cardiology Guidelines 2021 has revised the terminology for variants of heart failure. It is suggested to use the term heart failure with mildly reduced ejection fraction in patients with a left ventricular ejection fraction of 41-49%. Treatment algorithm for patients with heart failure with low ejection fraction was simplified. It provides the use of four key drug approaches: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor inhibitors-nephrilysin, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, and type 2 sodium glucose counterporter inhibitors. These groups of drugs should also be considered in the treatment of heart failure with mildly reduced ejection fraction. Due to the lack of proven effects of disease modifiable therapy, the main goal in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction is to identify and treat cardiovascular and non-cardiovascular comorbid diseases in accordance with the etiology.

Keywords: European Cardiology Congress, clinical practical recommendations, heart failure, treatment.

Одним из важнейших итогов конгресса Европейского общества кардиологов 2021 года стало принятие обновленной версии клинических практических рекомендаций по лечению острой и хронической сердечной недостаточности, в которой нашли отражение результаты международных рандомизированных исследований последних лет [1]. Актуальность обсуждаемой проблемы обусловлена увеличением распространенности сердечной недостаточности (СН), что связано, несмотря на достигнутые успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, со старением населения большинства стран. Так среди лиц моложе 55 лет распространенность СН составляет 1-2%, а в возрасте 70 лет и старше достигает 10% [2].

Данные исследований, в которые были включены госпитализированные пациенты, показали, что около 50% пациентов с хронической сердечной недостаточностью имеют сниженную фракцию выброса левого желудочка (ХСНнФВ), остальные больные были с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Однако последний регистр Европейской ассоциации кардиологов, в который были включены амбулаторные пациенты, показал, что доля больных ХСНнФВ достигает 60%, при этом 24% пациентов

имели умеренно сниженную ФВ ЛЖ и 16% – сохраненную ФВ ЛЖ. Более 50% пациентов данного регистра были женщины [3].

В Рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов 2021 г. предложено некоторое изменение терминологии вариантов СН. У пациентов с существенным снижением ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ вариант СН по-прежнему определяется термином сердечной недостаточности со сниженной или низкой фракцией выброса левого желудочка. У пациентов с ФВ ЛЖ 41-49% предложено, вместо СН с промежуточной ФВ ЛЖ, использовать термин СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Европейские эксперты обосновывают это данными ретроспективного анализа рандомизированных клинических исследований, которые показали эффективность у данной категории пациентов терапии, доказано улучшающей прогноз пациентов с ХСНнФВ [4, 5, 6]. Диагноз сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) обоснован у пациентов с симптомами и клиническими признаками СН, доказанными структурными или функциональными изменениями сердца и/или повышенными натрий-уретическим пептидом (НУП) и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (Табл. 1.)

Фармакотерапия является краеугольным камнем

лечения ХСНнФВ и должна быть внедрена перед терапией устройствами и совместно с нефармакологическим вмешательством. В лечении таких пациентов преследуются три крупных цели:

- снижение смертности;
- профилактика повторной госпитализации из-за ухудшения симптомов СН;
- улучшение клинического состояния, физической активности и качества жизни пациента [7].

Предложен упрощенный алгоритм лечения пациентов с ХСНнФВ. Модулирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ингибиторов ангиотензиновых рецепторов-неприлизина (АРНИ), бета-адреноблокаторов (ББ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) показало улучшение выживаемости, снижение риска госпитализации по СН и улучшение симптоматики у пациентов с ХСНнФВ. Эти препараты составляют базовую фармакотерапию у пациентов ХСНнФВ. Лечение ИАПФ/ингибиторами ангиотензиновых рецепторов-неприлизина и АМКР рекомендуется как ключевая терапия у этих пациентов, если нет противопоказаний или непереносимости. Должны быть оттитрованы дозы, использованные в клинических исследованиях (до максимально переносимой дозы, если это возможно). Рекомендуется использовать ингибитор ангиотензиновых рецепторов-неприлизина как замену ИАПФ у пациентов, у которых остаются симптомы, несмотря на терапию ИАПФ, ББ и ингибиторами АМКР, при этом АРНИ могут быть рассмотрены как препарат первой линии вместо ИАПФ [8, 9] (Табл. 2).

ИАПФ – препараты первого класса, которые показаны для снижения заболеваемости и смертности у пациентов с ХСНнФВ, а также для уменьшения симптомов СН. Они рекомендованы для всех пациентов без противопоказаний и непереносимости. ИАПФ должны быть оттитрованы до максимально переносимых доз [1].

В исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан (ангиотензин рецептор-неприлизин ингибитор) показал преимущество перед эналаприлом в снижении госпитализации по поводу ухудшения ХСНнФВ, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности у амбулаторных пациентов с ФВ $\leq 40\%$ (изменение от $\leq 35\%$ в течение исследования). Пациенты в этом исследовании имели повышенный уровень натрий-уретического пептида в плазме и СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², хорошую переносимость эналаприла, затем сакубитрила/валсартана. Дополнительные эффекты сакубитрила/валсартана включали улучшение симптомов и качества жизни, снижение случаев сахарного диабета, требующего лечения инсулином и замедление снижения СКФ. При использовании сакубитрила/валсартана гиперкалиемия наблюдалась также достоверно реже. Дополнительное использование сакубитрила/валсартана позволяет снизить потреб-

ность в петлевых диуретиках. О симптоматической гипотензии у пациентов, лечившихся сакубитрил/валсартаном, сообщалось чаще в сравнении с эналаприлом, хотя, несмотря на развитие гипотензии, эти пациенты получали дополнительную пользу от терапии сакубитрил/валсартаном [10].

Более того, рекомендуется, чтобы ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) заменялись на сакубитрил/валсартан у амбулаторных пациентов ХСНнФВ, у которых остаются симптомы, несмотря на проводимую оптимальную терапию. Два исследования изучали ингибиторы рецепторов и неприлизина у госпитальных пациентов, которые не получали предварительно ИАПФ. Назначение этой комбинации показало безопасность и снижение в последующем сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по СН на 42%, в сравнении с эналаприлом. В связи с этим начало терапии сакубитрил/валсартаном может обсуждаться у пациентов с ХСНнФВ, которые не принимали еще ИАПФ (класс рекомендации IIb и уровень доказательности В). Пациенты, которым планируется использование сакубитрил/валсартана должны иметь адекватное артериальное давление и СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Период 36 ч после отмены ИАПФ требуется с целью минимизации риска ангионевротического отека [1].

Бета-блокаторы показали снижение заболеваемости и смертности у пациентов с низкой ФВ в дополнении к лечению ИАПФ и диуретиками. Они также улучшают симптомы. Существует консенсус, что ББ должны быть назначены сразу после установления диагноза СН со сниженной ФВ [11].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон и эплеренон) рекомендуются в дополнение к ИАПФ и ББ у всех пациентов с ХСНнФВ для снижения смертности и госпитализации. Они также улучшают симптомы СН. АМКР, блокируя рецепторы, связывают альдостерон с разной степенью аффинности, а также блокируют рецепторы других стероидных гормонов (кортикостероиды и андрогены). Эплеренон – более селективный блокатор альдостерона, поэтому частота побочных эффектов ниже, чем при использовании спиронолактона. АМКР должны использоваться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек и у пациентов с концентрацией калия в плазме >5 ммоль/л [12].

В Европейских Рекомендациях по лечению острой и хронической сердечной недостаточности в разделе лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка впервые появляется рекомендация использования двух препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 типа – эмпаглифлазина и дапаглифлазина с классом рекомендаций I, уровнем доказательности А. Основанием стали результаты крупных рандомизированных исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, в которых, вне зависимости от наличия у пациентов сахарного диабета, дапаглифлазин снизил вероятность деком-

Определение СН со сниженной, умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса

Тип СН		СН со сниженной ФВ	СН с умеренно сниженной ФВ	СН с сохраненной ФВ
Критерии	1	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки
	2	ФВ ≤ 40%	ФВ 41-49%	≥ 50%
	3	-	-	Наличие объективных доказательств структурных или функциональных изменений сердца с наличием диастолической дисфункции/повышение наполнения ЛЖ, включая повышение натрийуретических пептидов

Табл. 2

Медикаментозное лечение пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ

Рекомендации	Класс	Уровень
ИАПФ рекомендуются пациентам СН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	A
Бета-блокаторы рекомендуются стабильным пациентам СН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	A
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендуются пациентам СН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	A
Дапаглифлазин и эмпаглифлазин рекомендуются пациентам СН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	A
Сакубитрил/валсартан рекомендуются как альтернатива ИАПФ пациентам СН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	B

Табл. 3

Основанные на данных ключевых рандомизированных исследований дозы болезней модифицирующих препаратов у пациентов с ХСНФВ

	Стартовая доза	Целевая доза
ИАПФ		
Каптоприл	6,25 мг	50 мг
Эналаприл	2,5 мг	10-20 мг
Лизиноприл	2,5-5 мг	20 -35 мг
Рамиприл	2,5 мг	5 мг
Трандолаприл	0,5 мг	4 мг
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов-неприлизина		
Сакубитрил/валсартан	49/51 мг	97/103 мг
Бета-блокаторы		
Бисопролол	1,25 мг	10 мг
Карведилол	3,125 мг x 2p	25 мг x 2p
Метопролол сукцинат (CR/XL)	12,5-25 мг	200 мг
Небиволол	1,25 мг	10 мг
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов		
Эплеренон	25 мг	50 мг
Спиронолактон	25 мг	50 мг
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа		
Дапаглифлазин	10 мг	10 мг
Эмпаглифлазин	10 мг	10 мг

пенсации сердечной недостаточности на 30% и сердечно-сосудистой смерти на 18%, а эмпаглифазин – риск серьезных нежелательных событий при сердечной недостаточности на 30%, нежелательных почечных событий на 50%. При обсуждении результатов этих исследований эксперты признают, что механизм полученных эффектов этих препаратов пока не известен, но, предположительно, он не является глюкозозависимым [13, 14]. Таким образом, алгоритм лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка предусматривает применение четырех ключевых лекарственных подходов:

- ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или ингибиторов сакубитрила и блокаторов рецепторов ангиотензина (АРНИ);
- бета-адреноблокаторов;
- антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР);
- ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 типа.

Дозы болезней модифицирующих препаратов у пациентов с ХСНФВ, основанные на данных ключевых рандомизированных исследований, представлены в таблице 3.

Среди других препаратов, рекомендуемых или обсуждаемых у отдельных пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, звучат петлевые диуретики, If –каналов ингибиторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, дигоксин, гидралазин и изосорбида динитрат, растворимый стимулятор рецепторов гуанилатциклазы Веригуат.

Диуретики рекомендованы пациентам с СН со сниженной ФВ с признаками и/или симптомами перегрузки для уменьшения симптомов СН, улучшения переносимости физической нагрузки и снижения госпитализации (IC). Влияние диуретиков на заболеваемость и смертность не изучено в рандомизированных клинических исследованиях. Тем не менее, необходимо помнить, что в больших исследованиях, посвященных болезням-модифицирующим препаратам при ХСНФВ, диуретики также использовались у многих пациентов, но их влияние на прогноз не оценивалось. Мета-анализ ряда клинических исследований показал, что у пациентов с ХСНФВ применение петлевых диуретиков снижает риск смерти и ухудшения СН в сравнении с плацебо и в сравнении с активным контролем, диуретики улучшают физическую нагрузку [15].

Петлевые диуретики продуцируют более интенсивный и быстрый диурез, чем тиазидные, хотя их влияние синергично (последовательная блокада нефронов) и комбинация этих групп диуретиков может быть использована у резистентных пациентов. Но эта комбинация должна использоваться с осторожностью из-за более высокой вероятности неблагоприятных эффектов. Необходимо учитывать, что сакубитрил/валсартан, блокаторы минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы

глюкозо-натриевого ко-транспортера 2 типа также обладают диуретическим эффектом.

Целью диуретической терапии является достижение и поддержание эволемии на низких дозах диуретиков. Пациенты должны быть обучены для самостоятельного приема доз диуретиков, основанных на мониторинге симптомов [1].

БРА рекомендованы для снижения риска госпитализации по СН и сердечно-сосудистой смертности у симптомных пациентов при непереносимости ИАПФ (пациенты должны также принимать бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов) (IB). Кандесартан в исследовании SHARM-Alternative снижал сердечно-сосудистую смертность и госпитализацию по СН у пациентов, которые в период исследования не имели непереносимости ИАПФ. Валсартан в дополнении к используемой терапии, включая ИАПФ, снижал госпитализацию по СН в исследовании Val-HeFT. Но БРА не снижали общую смертность ни в одном исследовании, и рассматриваются у пациентов с ХСНФВ только как резервная группа препаратов [16].

Ивабрадин должен обсуждаться у симптомных пациентов с ФВ $\leq 35\%$ с синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд в минуту, несмотря на лечение доказанными дозами бета-блокаторов (или максимально переносимые), ИАПФ (или сакубитрил/валсартан) и АМКР для снижения риска госпитализации по СН и сердечно-сосудистой смерти (IIaB). Рекомендации базируются на результатах исследования SHIFT, в котором ивабрадин снижал комбинированную конечную точку по сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по СН у пациентов с симптомами СН со сниженной ФВ с ФВЛЖ $\leq 35\%$ с госпитализацией по СН в течение 12 месяцев с синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд в мин. При использовании ивабрадина вначале должна быть оттитрована терапия бета-блокаторами с рекомендованными максимально переносимыми дозами [17].

Веригуат (vericiguat) может быть обсужден у пациентов с NYHA II-IV класса, которые имеют ухудшение СН, несмотря на прием ИАПФ (или сакубитрил/валсартан), бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов для снижения риска госпитализации по СН и сердечно-сосудистой смерти (IIbB). Это совершенно новое направление в лечении сердечной недостаточности. Веригуат, представляющий собой стимулятор растворимой гуанилатциклазы, в доклинических моделях продемонстрировал сосудорасширяющие и противотромботические эффекты, способность улучшать ремоделирование и диастолическое расслабление миокарда, не изменяя гемодинамические параметры [18].

Дигоксин может обсуждаться у пациентов с симптомами СН со сниженной ФВ и синусовым ритмом, несмотря на прием ИАПФ (или сакубитрил/валсартан), ББ и АМКР для снижения риска госпитализации по всем причинам и СН (IIbB). В исследовании DIG влияние дигоксина на смертность было нейтральным. Влияние дигоксина у пациентов с

ХСНсФВ и фибрилляцией предсердий не изучалось в рандомизированных клинических исследованиях. У данной категории пациентов дигоксин так же может быть использован с целью контроля частоты сердечных сокращений. Дигоксин имеет узкое терапевтическое окно и для достижения цели, его концентрация в плазме должна быть $< 1,2$ нг/мл. С осторожностью его необходимо использовать у женщин, пожилых пациентов, при гиперкалиемии. Кроме того, терапия этим препаратом должна обсуждаться у пациентов со сниженной функцией почек [1].

Комбинация гидралазина и изосорбида динитрата должна обсуждаться у темнокожих пациентов с ФВЛЖ $\leq 35\%$ или $\leq 40\%$ в комбинации с дилатацией ЛЖ и NYHA III-IV класса, несмотря на прием ИАПФ (или сакубитрил/валсартан), бета-блокаторов и АМКР для снижения риска госпитализации по СН и сердечно-сосудистой смерти (IIaB) [1]. Дозы вышеперечисленных других препаратов, рекомендуемых или обсуждаемых у отдельных пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, представлены в таблице 4.

Высокая доля смертей среди пациентов с СН, в особенности с умеренными симптомами случается внезапно и необъяснимо. Главным образом, это может быть обусловлено желудочковыми аритмиями, брадикардией и асистолией, хотя бывают и некоторые другие сосудистые события. Имплантация кардиовертера-дефибрилятора рекомендуется для снижения риска внезапной сердечной смерти и общей смертности пациентам с возвращающейся желудочковой аритмией, являющейся причиной гемодинамической нестабильности, и выживаемостью >1 года, с хорошим функциональным состоянием, с отсутствием обратимых причин или без желудочковой аритмии, случившейся < 48 ч после ИМ (IA) [19].

Современные подходы к лечению пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ представлены в таблице 5.

Нет отдельных исследований использования ИАПФ и БРА у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ. Ретроспективный анализ исследования CHARM-Preserved показал, что кандесартан снижал количество госпитализации по СН в категории СН с умеренно сниженной ФВ. Учитывая, что наиболее вероятными причинами СН с умеренно сниженной ФВ являются ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, или постинфарктная систолическая дисфункция, которые требуют уже лечения ИАПФ или БРА, применение блокаторов РААС должно обсуждаться у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ [1,20].

Специфические исследования эффективности бета-адреноблокаторов в категории пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ также не проводились. Однако в исследовании SENIORS небивалол в общей популяции пациентов, включающих больных с ФВ ЛЖ 35-50%, снизил показатель комбинированной конечной точки общей смертности или

госпитализации по сердечно-сосудистой причине. Большинство пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ могут иметь другие показания для назначения бета-блокаторов, такие, как ишемическая болезнь сердца, тахикардии, в связи с чем применение бета-адреноблокаторов у данной категории пациентов также может обсуждаться [1, 21].

Блокаторы минералокортикоидных рецепторов могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти. Основанием для этой рекомендации служит ретроспективный анализ исследования TOPCAT у пациентов с ФВЛЖ $\geq 45\%$, по данным которого спиронолактон снижал госпитализацию по причине СН у пациентов с ФВЛЖ $< 55\%$. Также в данном исследовании прослеживалась тенденция снижения сердечно-сосудистой смертности у изучаемой категории больных [22].

В исследовании PARAGO N-HF, включавшем пациентов с ФВЛЖ $\geq 45\%$, терапия сакубитрил/валсартаном в сравнении с валсартаном сопровождалась снижением первичных комбинированных исходов по сердечно-сосудистой смертности и общей госпитализации на 22%. Данные комбинированного анализа исследований PARADIGM-HF и PARAGON-HF показали, что сакубитрил/валсартан в сравнении с другими блокаторами РААС более эффективно снижает госпитализацию по причине СН среди пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ. Сакубитрил/валсартан может обсуждаться у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти (IIbC) [23].

Среди других препаратов, которые могут быть использованы у некоторых категорий пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, традиционно звучит применение диуретиков для уменьшения симптомов СН. Основания, даже косвенные, которые позволяют рекомендовать в лечении этой категории пациентов дигоксин и ивабрадин, в настоящее время отсутствуют. Нет существенных исследований у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ и с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора для первичной или вторичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Самой сложной, по-прежнему, является задача диагностики и лечения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Диагноз ХСНсФВ должен включать следующие параметры:

- симптомы и клинические признаки СН;
- ФВЛЖ $\geq 50\%$;
- объективные данные структурных или функциональных изменений, согласующихся с наличием диастолической дисфункции/ повышением давления наполнения левого желудочка, повышением натрийуретических пептидов.

Пациенты с известным из анамнеза снижением ФВЛЖ $\leq 40\%$, у которых позднее на фоне лечения ФВЛЖ стала $\geq 50\%$ должны рассматриваться как имеющие выздоровление СН со сниженной ФВ или «СН с улучшением ФВЛЖ». Этой категории пациен-

Дозы препаратов, рекомендуемых или обсуждаемых у отдельных пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

	Стартовая доза	Целевая доза
Другие препараты		
Кандесартан	4 мг	32 мг
Лозартан	50 мг	150 мг
Валсартан	40 мг	160 мг
Ивабрадин	2,5 мг	7,5 мг
Верцигуат	2,5 мг	10 мг
Дигоксин	62,5 мг	250 мг
Гидралазин/изосорбида динитрат	37,5 мг	75 мг

Медикаментозное лечение, обсуждаемое у пациентов с NYHA II-IV класса СН с умеренно сниженной ФВ

Рекомендации	Класс	Уровень
Диуретики рекомендуются пациентам с СН с умеренно сниженной ФВ для уменьшения симптомов.	I	C
ИАПФ могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти.	IIb	C
БРА могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти.	IIb	C
Бета-блокаторы могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти.	IIb	C
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти.	IIb	C
Сакубитрил/валсартан могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти.	IIb	C

тов рекомендуется продолжить лечение ХСНФВ.

В настоящее время нет данных, подтверждающих снижение смертности и заболеваемости на фоне лечения ХСНФВ. Ни одно из крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных поиску медикаментозной стратегии лечения ХСНФВ не достигло первичной конечной точки. Это такие исследования, как PEP-CHF (периндоприл), SHARM-Preserved (кандесартан), I-PRESERVE (ирбесартан), TOPCAT (спиронолактон), DIG-Preserved (дигоксин) PARAGON-HF (сакубитрил/валсартан). В связи с отсутствием доказанных эффектов болезнь модифицируемой терапии основная цель в лечении ХСНФВ – выявление и лечение в соответствии с этиологией кардиоваскулярных и не-кардиоваскулярных коморбидных заболеваний (IC). Кроме этого, традиционно рекомендуются диуретики с целью уменьшения выраженности симптомов СН (IC) [1].

Достаточно большой раздел обновленных Рекомендаций посвящен особенностям ведения и лечения пациентов с СН на фоне различных коморбидных не сердечно-сосудистых заболеваний. Так у пациентов с сахарным диабетом и риском сердечно-

сосудистых заболеваний ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин и сотаглифлозин) рекомендуют с целью снижения госпитализаций по причине СН, больших сердечно-сосудистых событий, конечной стадии ренальной дисфункции и сердечно-сосудистой смертности. Эти же препараты (кроме эртуглифлозина) рекомендуют пациентам СД 2 типа и ХСНФВ для снижения госпитализации по причине СН, а такой ингибитор ДПП-4, как саксаглиптин, не рекомендован у пациентов с СН [1,24].

Всех пациентов с СН рекомендуется периодически скринировать для определения анемии и железодефицита с полным подсчетом концентрации ферритина и сатурации трансферрина. При госпитализации симптомных пациентов с СН и ФВ < 50% и дефицитом железа, определяемым как ферритин плазмы < 100 нг/мл или ферритином плазмы 100-299 нг/мл со снижением сатурации трансферрина < 20% рекомендуется внутривенное введение препаратов железа. Лечение анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз, не рекомендуется [1,25].

Пациентам со злокачественными опухолевыми заболеваниями с учетом кардиотоксичности многих препаратов, применяемых в онкологии, необходима тщательная оценка анамнеза и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В случае снижения на фоне антрациклиновой химиотерапии ФВ ЛЖ, в лечении должны быть использованы ИАПФ и бета-адреноблокаторы (преимущественно карведилол) [1, 26].

Литература

- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, ehab368, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*.2020;141:139-596.
- Conrad N., Judge A., Tran J., et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*.2018;391:572-580.
- Lund L.H., Claggett B., Liu J., et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1230-1239.
- Solomon S.D., Claggett B., Lewis E.F., et al. Desai TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37:455-462.
- Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D., et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*.2018;39:26-35.
- Anker S.D., Schroeder S., Atar D., et al. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:482-489.
- Velazquez E.J., Morrow D.A., DeVore A.D., et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*.2019;380:539-548.
- Wachter R., Senni M., Belohlavek J., et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:998-1007.
- McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- Kotecha D., Holmes J., Krum H., et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-2243.
- Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*.2011;364:11-21.
- Packer M. EMPEROR-Reduced: Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction, With and Without Diabetes. Presented on 29 August 2020 at the European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020 – The Digital Experience.
- Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J., et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819-829.
- Mullens W., Damman K., Harjola V.P., et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:137-155.
- Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S., et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*.2003;362:772-776.
- Bohm M., Borer J., Ford I., et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*.2013;102:11-22.
- Armstrong P.W., Pieske B., Anstrom K.J., et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-1893.
- Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R., investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*. 2000;21:2071-2078.
- Yusuf S., Pfeffer M. A., Svedberg K., et al. CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*. 2003;362:777-781.
- Veldhuisen D.J., Cohen-Solal A., Bohm M., et al. SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2150-2158
- Pitt B., Pfeffer M.A., Asmann S.F., et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*.2014;370:1383-1392.
- Solomon S.D., Vaduganathan M., Claggett B.L., et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation*.2020;141:352-361.
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
- Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*.2015;36:657-668.
- Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*.2015.;131:1981-1988.