

УДК 616.12-008.46-036.12-08:001.894  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-181-197>

## Перспективные направления лечения хронической сердечной недостаточности: совершенствование старых или разработка новых?

Калюжин В.В.<sup>1</sup>, Тепляков А.Т.<sup>2</sup>, Беспалова И.Д.<sup>1</sup>, Калюжина Е.В.<sup>1</sup>, Терентьева Н.Н.<sup>3</sup>, Гракова Е.В.<sup>2</sup>, Копьева К.В.<sup>2</sup>, Усов В.Ю.<sup>2</sup>, Гарганеева Н.П.<sup>1</sup>, Павленко О.А.<sup>1</sup>, Горелова Ю.В.<sup>1</sup>, Тетенева А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии) Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>3</sup> Сургутский государственный университет (СурГУ)  
Россия, 628412, Сургут, пр. Ленина, 1

### РЕЗЮМЕ

Беспрецедентные достижения последних десятилетий в области клинической фармакологии, кардиохирургии и имплантационной аритмологии значительно улучшили прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), однако, к сожалению, сердечная недостаточность продолжает ассоциироваться с высокой смертностью. Решение этой проблемы видится одновременно в максимально полном применении в клинической практике всех актуальных возможностей непрерывно совершенствующихся методов лечения сердечной недостаточности, доказавших свою эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях (особенно при подтверждении результатами исследований реальной клинической практики), с одной стороны, а также в разработке и оперативном внедрении инновационных подходов к терапии ХСН – с другой. Больше всего в этом нуждаются пациенты с ХСН с умеренно сниженной и сохранной фракцией выброса левого желудочка, бедная доказательная база возможности улучшения прогноза у которых не может обосновывать бездействие и оставление их без надежды хотя бы на клиническое улучшение состояния. В лекции последовательно рассмотрены общие принципы лечения ХСН, комплекс мероприятий, направленный на инотропную стимуляцию и разгрузку (нейрогормональную, объемную, гемодинамическую и иммунную) сердца, а также обозначены некоторые перспективные направления болезнью-модифицирующей терапии.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, лечение, нейрогормональные модуляторы, сакубитрил/валсартан, пекаваптан, финерон, верицигуат, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, омекамтив мекарбил, генная терапия, сердечная ресинхронизирующая терапия, модуляция сердечной сократимости, трансплантация сердца, имплантация аппарата вспомогательного кровообращения

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Усов В.Ю., Гарганеева Н.П., Павленко О.А., Горелова Ю.В., Тетенева А.В. Пер-

✉ Калюжин Вадим Витальевич, [kalyuzhinvv@mail.ru](mailto:kalyuzhinvv@mail.ru)

спективные направления лечения хронической сердечной недостаточности: совершенствование старых или разработка новых? *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):181–197. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-181-197>.

## Promising directions in the treatment of chronic heart failure: improving old or developing new ones?

Kalyuzhin V.V.<sup>1</sup>, Teplyakov A.T.<sup>2</sup>, Bepalova I.D.<sup>1</sup>, Kalyuzhina E.V.<sup>1</sup>, Terentyeva N.N.<sup>3</sup>, Grakova E.V.<sup>2</sup>, Kopeva K.V.<sup>2</sup>, Usov V.Yu.<sup>2</sup>, Garganeeva N.P.<sup>1</sup>, Pavlenko O.A.<sup>1</sup>, Gorelova Yu.V.<sup>1</sup>, Teteneva A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences  
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>3</sup> Surgut State University  
1, Lenina Av., Surgut, 628412, Russian Federation

### ABSTRACT

Unprecedented advances of recent decades in clinical pharmacology, cardiac surgery, arrhythmology, and cardiac pacing have significantly improved the prognosis in patients with chronic heart failure (CHF). However, unfortunately, heart failure continues to be associated with high mortality. The solution to this problem consists in simultaneous comprehensive use in clinical practice of all relevant capabilities of continuously improving methods of heart failure treatment proven to be effective in randomized controlled trials (especially when confirmed by the results of studies in real clinical practice), on the one hand, and in development and implementation of innovative approaches to CHF treatment, on the other hand. This is especially relevant for CHF patients with mildly reduced and preserved left ventricular ejection fraction, as poor evidence base for the possibility of improving the prognosis in such patients cannot justify inaction and leaving them without hope of a clinical improvement in their condition. The lecture consistently covers the general principles of CHF treatment and a set of measures aimed at inotropic stimulation and unloading (neurohormonal, volumetric, hemodynamic, and immune) of the heart and outlines some promising areas of disease-modifying therapy.

**Keywords:** chronic heart failure, treatment, neurohormonal modulators, sacubitril / valsartan, pecavaptan, fineron, vericiguat, sodium – glucose cotransporter type 2 inhibitors, omecamtiv mecarbil, gene therapy, cardiac resynchronization therapy, cardiac contractility modulation, heart transplantation, implantation of a circulatory assist device

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bepalova I.D., Kalyuzhina E.V., Terentyeva N.N., Grakova E.V., Kopeva K.V., Usov V.Yu., Garganeeva N.P., Pavlenko O.A., Gorelova Yu.V., Teteneva A.V. Promising directions in the treatment of chronic heart failure: improving old or developing new ones? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):181–197. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-181-197>.

## ВВЕДЕНИЕ

Благодаря прогрессу клинической фармакологии, кардиохирургии и имплантационной аритмологии последние десятилетия ознаменовались значитель-

ными успехами в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), однако, к сожалению, отдаленные результаты так называемой оптимальной терапии нередко продолжают вызывать разочарование [1–4]. Прогноз у пациентов с ХСН

является одним из самых плохих, хотя это нередко плохо осознается практикующими врачами [5–10].

В связи с этим становится понятной высокая потребность в фундаментальных и прикладных исследованиях, направленных на совершенствование существующих болезнь-модифицирующих подходов к лечению пациентов с ХСН, с одной стороны, и на поиск новых прорывных направлений фармакологической и нефармакологической коррекции дисфункции сердца – с другой.

Целью настоящей лекции является обсуждение перспективных направлений лечения пациентов с ХСН.

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лечебные подходы при ХСН многочисленны, к ним относят общие мероприятия, фармакотерапию, электрофизиологические методы лечения, хирургические вмешательства и механическую поддержку кровообращения. Естественно, в каждом конкретном случае эти методы используются в том или ином сочетании [11, 12]. Необоснованное игнорирование какого-либо из этих методов лечения (например, немедикаментозных мероприятий) затрудняет достижение конечного успеха [12].

Повысить качество и продолжительность жизни пациентов с ХСН можно с помощью этиотропной и патогенетической терапии. Персонализированный подход к лечению прежде всего диктует необходимость учета этиологической неоднородности группы пациентов с ХСН [13–15]. Поскольку состояния, которые осложняются развитием сердечной недостаточности, различны по своему патогенезу, создание универсальных алгоритмов терапии затруднительно [11, 14]. Тем не менее очевидно, что правильно подобранное лечение заболевания, лежащего в основе ХСН, во многих случаях может значительно уменьшить выраженность проявлений сердечной декомпенсации, а иногда позволяет полностью избавиться от них пациента (например, после успешной хирургической коррекции порока сердца) [1, 16]. В первую очередь речь идет о лечении ишемии и острого инфаркта миокарда, предотвращении повторных инфарктов, тщательном выявлении и активном лечении лиц с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением и дислипидемией, а также устранении причин специфического поражения миокарда, своевременной коррекции патологии клапанов и пороков сердца [1, 11].

В клинической ситуации, когда устранение причины возникновения заболевания временно невозможно (например, если в связи с наличием тяжелой

недостаточности кровообращения радикальное лечение основного заболевания невыполнимо), патогенетическая и симптоматическая терапия должна быть направлена на уменьшение клинических проявлений ХСН и создание условий, которые бы позволили вновь вернуться к вопросу об этиотропном лечении [16].

Все современные методы лечения сердечной недостаточности, направленные на улучшение прогноза, можно свести в несколько основных групп, каждая из которых имеет конкретную мишень [4, 17]: 1) блокада гибели кардиомиоцитов (некроза и апоптоза) и утраты клеточных органелл (аутофагия); 2) улучшение люситропной и инотропной функций сердца (повышение сердечного выброса, ресинхронизация сердечной деятельности и модуляция сердечной сократимости); 3) уменьшение выраженности патологического ремоделирования сердца (дилатации и сферификации камер, повышения массы миокарда); 4) сохранение и приумножение популяции активно сокращающихся кардиомиоцитов (выход кардиомиоцитов из состояния гибернации и оглушения или создание новых кардиомиоцитов). Дискретность этих мишеней достаточно условна, так как во многих случаях применение отдельных современных методов лечения ХСН (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) обеспечивает комплекс саногенных эффектов, выходящих за рамки одной цели.

Поскольку сердечная недостаточность, как правило, является заболеванием пожилых людей, она зачастую ассоциируется с другими заболеваниями и синдромами, такими как диабет, ожирение, анемия, почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения дыхания во сне, депрессия и гиперкалиемия, которые увеличивают вероятность негативного исхода и должны скрупулезно фиксироваться в диагностическом заключении [18–21]. Адаптация существующих и новых схем лечения ХСН для синхронного решения этих проблем теоретически может способствовать повышению выживаемости пациентов с коморбидной патологией, особенно с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1, 22–24].

## НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ

Современная концепция медикаментозного лечения больных сердечной недостаточностью может быть сведена к двум главным принципам: инотропная стимуляция и разгрузка (объемная, гемодинамическая, нейрогормональная, иммунная) сердца [16, 25]. В связи с разочарованием в инотропных стимуляторах в конце прошлого века в рамках эволюции

парадигмы патогенеза сердечной недостаточности произошел пересмотр доминирующей роли контрактальной недостаточности миокарда в ее механизмах, особенно на ранней стадии [26–29]. В начале нулевых ни у кого не осталось сомнений в том, что в наибольшей степени повышение выживаемости пациентов с ХСН обеспечивает нейрогуморальная разгрузка сердечно-сосудистой системы, так же как и в целесообразности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (или антагонистов рецепторов к ангиотензину II), бета-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов [30, 31]. Однако даже при комбинированном использовании (так называемая тройная нейрогормональная блокада) препараты этих групп не стали панацеей в лечении ХСН, а известный предел возможностей нейрогормональных модуляторов (снижение риска смерти не превышает 23–35%) заставил вести поиск принципиально новых мишеней для медикаментозного воздействия на функциональное состояние нейроэндокринных систем, активированных при этом синдроме на циркуляционном и, что более важно, на тканевом уровне [17, 22, 30, 32, 33].

К сожалению, проверка гипотезы о том, что подключение к лечению новых селективных блокаторов нейрогормональных систем может продолжать приносить дополнительные преимущества, привела к разочарованию исследователей, изучающих эффективность ингибиторов эндопептидазы (омапатрилат), ренина (алискирен) или антагонистов эндотелиновых рецепторов (бозентан, дарузентан) [30]. Известные кардиологи стали рассматривать с пессимизмом перспективу создания новых эффективных нейрогормональных ингибиторов для лечения ХСН в связи с тем, что на деле оказалось не так просто достигнуть полной нейрогормональной блокады (во многом за счет эффекта «ускользания» нейрогормонов), и последняя не является физиологичной, так как эндокринные, паракринные и аутокринные регуляторные эффекты гормонов при развитии сердечной недостаточности не стоит рассматривать как исключительно патологические [17, 34].

Когда стало казаться, что фармакологический конвейер создания новых эффективных нейрогормональных модуляторов для профилактики и лечения ХСН с низкой ФВ ЛЖ остановился, при поиске предпочтительных направлений разработки фармацевтических субстанций фокус внимания сместился с изолированного противодействия так называемым плохим нейроэндокринным реакциям на сбалансированную модуляцию с одновременной стимуляцией активности «полезных» гормональных регуляторных осей [22, 34, 35]. Успешность этой концепции

была подтверждена в клинических исследованиях, в которых ингибитор неприлизина сакубитрил в составе кристаллизованного единого надмолекулярного комплекса, включающего наряду с шестью молекулами последнего также шесть молекул валсартана [36], обеспечил превосходство над «чистым» блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы эналаприлом в отношении улучшения прогноза и качества жизни у пациентов с ХСН [17, 37–40]. Восстановление нормального баланса различных по направленности действия нейрогормонов достигалось за счет имеющихся саногенных эффектов (вазодилатация, повышение уровня диуреза/натрийуреза, замедление патологического ремоделирования кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса сердца) ингибирования деградации вазоактивных пептидов (натрийуретический пептид, брадикинин, субстанция P и пептид, связанный с геном кальцитонина).

Необходимость своевременного назначения трехкомпонентной терапии, включающей бетаадреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов и нейрогуморальный модулятор сакубитрил/валсартан, продлевающей жизнь пациентам с ХСН с низкой ФВ ЛЖ, подчеркивается в последнем руководстве Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [1]. Однако J. Lindenfeld и M. Jessup совершенно точно указали, используя цитату С.Е. Коор «Лекарства не действуют на пациентов, которые их не принимают» [41], что низкая активность врачей в назначении такой терапии в 2–3 раза повышает шансы пациента умереть [42, 43]. Неудовлетворительная приверженность интернистов современным принципам терапии ХСН, эффективность которых была доказана в крупных клинических исследованиях, требует больших образовательных усилий [11]. Врачи должны понимать, что несмотря на известный лимит возможностей нейрогормональных модуляторов, наиболее реальным способом повышения эффективности (увеличения продолжительности жизни) лечения больных ХСН (как с декомпенсированной, так и стабильной) с низкой ФВ ЛЖ является увеличение охвата их такой терапией [44–47]. Иными словами, практикующие врачи, пребывая в ожидании скорого появления волшебного средства лечения, не должны подвергать своим бездействием пациентов с ХСН неприемлемо высокому риску смерти. Применение всех актуальных возможностей непрерывно совершенствующейся нейрогуморальной модуляции должно стать для них незыблемым канонem.

Более того, результаты субанализа исследования PARAGON-HF и метаанализа исследований PARAGON-HF и PARADIGM-HF, продемонстри-

ровавшие потенциал болезнь-модифицирующей активности сакубитрила/валсартана и снижение числа госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, которые выходили за рамки ХСН с низкой ФВ ЛЖ, делают возможным обсуждение целесообразности применения комбинации этих препаратов вне зависимости от значения этого показателя контрактильной функции ЛЖ [1, 48, 49]. В этом плане есть основания ожидать эволюции доказательной базы [50–52].

Потенциал развития обсуждаемого направления патогенетической терапии ХСН не является исчерпанным. В частности, известная роль накапливающегося в задней доле гипофиза (нейрогипофиз) пептидного гормона гипоталамуса вазопрессина (антидиуретический гормон) в механизмах задержки жидкости, а также ремоделирования и дисфункции сердца и сосудов у пациентов с ХСН, позволяет рассматривать последний в качестве мишени фармакологического вмешательства [53, 54]. Так называемые аквагетики (ваптан) с успехом применяются у пациентов с ХСН, ассоциированной с выраженной гиперволемической гипонатриемией [1]. Так как терапия наиболее изученным селективным конкурентным антагонистом почечных V<sub>2</sub>-рецепторов вазопрессина толваптаном не оказывает влияния на прогноз пациента с ХСН, основное внимание в настоящее время уделяется применению двойных антагонистов вазопрессина, имеющих потенциальное преимущество за счет одновременной блокады васкулярных V<sub>1a</sub> рецепторов [55, 56]. В частности, в настоящее время выполняется несколько экспериментальных и клинических исследований, сфокусированных на анализе эффективности и безопасности неселективного антагониста V<sub>1a</sub>/V<sub>2</sub>-рецепторов вазопрессина пекаваптана [57, 58].

Через 60 лет после пророческих публикаций Н. Selye, в которых было подчеркнута значимость альдостерона в механизмах фиброза сердца и почек, несколько фармацевтических компаний, вдохновленных успехом применения для лечения ХСН его стероидных антагонистов (спиронолактон, эплеренон), инициировали поиск новых нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов с определенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, способных обеспечить теоретическое и практическое преимущество перед препаратами 1-го и 2-го поколений [59]. В разработке находятся несколько субстанций антагонистов минералокортикоидных рецепторов 3-го поколения, но в наибольшей степени условиям поиска, по-видимому, отвечает финерон, первые результаты клинического применения которого указывают на то, что

его преимущества над классическими препаратами 1-го и 2-го поколений далеко выходят за рамки теоретических [60–64].

У находящихся в состоянии острой декомпенсации пациентов с нормальным или повышенным системным артериальным давлением для преодоления рефрактерности к диуретикам могут быть добавлены гормональные вазодилататоры, из которых наиболее перспективным выглядит применение серелаксина (рекомбинантный аналог человеческого релаксина-2), низких доз несиритида (рекомбинантный человеческий мозговой наутрийуретический пептид) [65, 66].

Наконец, модулировать в необходимом направлении (увеличивать или уменьшать) биологические эффекты ряда гормонов и нейромедиаторов можно путем воздействия на их вторичные посредники. Например, саногенные эффекты (вазодилатация и уменьшение выраженности коронарной микрососудистой дисфункции, замедление развития фиброза и гипертрофии миокарда, повышение скорости и полноты релаксации кардиомиоцитов в диастолу, улучшение желудочково-артериального сопряжения, а также увеличение сердечного резерва) стимулятора рецептора растворимой гуанилатциклазы верицигуата обеспечивают при его длительном применении у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ улучшение прогноза (снижение вероятности смерти от сердечно-сосудистых причин) и снижение потребности в госпитализации по поводу декомпенсации [25, 67, 68].

В последнем руководстве Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности указано на то, что верицигуат может быть рассмотрен у пациентов ХСН с низкой ФВ ЛЖ II–IV функционального класса, у которых наблюдается ухудшение течения сердечной недостаточности, несмотря на комбинированную терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатором и антагонистом минералокортикоидных рецепторов [1]. Другой стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат в настоящее время рекомендован (в том числе в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами) для коррекции легочной артериальной гипертензии и портопульмональной гипертензии [69].

## ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

Что касается поиска новых направлений лечения ХСН, то наиболее удачным стал вектор, ориентированный на применение сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГТ-2). Убедительные доказа-

тельства эффективности так называемых глифлозинов позволили экспертам Европейского общества кардиологов обозначить в 2021 г. два селективных ИНГТ-2 (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) как 4-й компонент оптимальной терапии ХСН первой линии («волшебная четверка»), включающей обсуждаемые выше нейрогормональные модуляторы [1, 70]. При этом диуретический (осмотический диурез) и небольшой натрийуретический эффекты рассматриваемых ИНГТ-2 не связаны с уровнем глюкозы в крови, а их назначение пациентам с ХСН II–IV функционального класса и низкой ФВ ЛЖ обеспечивает снижение кардиоваскулярной смертности и потребности в госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности вне зависимости от наличия и выраженности нарушений углеводного обмена [70, 71].

Позитивное аддитивное действие этих лекарственных средств на выживаемость пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ, уже принимающих оптимальную терапию, основанную на тройной нейрогормональной блокаде (сакубитрил/валсартан или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов), должно побуждать практикующих врачей как можно быстрее транслировать достижения клинических исследований в повседневную практику [47]. При этом накапливающиеся данные о высокой эффективности обсуждаемых глифлозинов в широком диапазоне значений ФВ ЛЖ, по-видимому, позволят в ближайшее время обосновать расширение показаний к их назначению за счет ХСН с умеренно (такой вариант перевода *mildly* звучит лучше, чем фактически разговорное «слегка», дающее повод для иронического иносказания – «слегонца») сниженной и сохранной ФВ ЛЖ [52, 72–74].

Есть основания предполагать наличие у ИНГТ-2 так называемого класс-эффекта и можно ожидать расширения линейки препаратов этой группы, предназначенных для лечения ХСН за счет других селективных ингибиторов котранспортера 2-го типа (например, канаглифлозин и эртуглифлозин) и неселективных ингибиторов котранспортера 1-го и 2-го типов (например, сотаглифлозин) [75–79].

Возможно, успех ИНГТ-2 могут повторить и другие гипогликемические средства. Ближе всего к доказательству эффективности при сердечной недостаточности подошли длительно действующие аналоги глюкагоноподобного пептида-1 [80–82].

## ИНОТРОПНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ

Сердечные гликозиды, являющиеся до конца прошлого века «классическими» препаратами для лечения ХСН, в настоящее время (дигоксин и, воз-

можно, дигитоксин) сохраняют место лишь в арсенале вспомогательных средств, которые не влияют на прогноз, но улучшают симптоматику в отдельных клинических ситуациях. На практике этих клинических ситуаций всего две. Во-первых, манифестная сердечная недостаточность, ассоциированная с фибрилляцией предсердий с высокой частотой сердечных сокращений, когда другие терапевтические подходы (например, изоляция легочных вен или эффективные дозы бета-адреноблокаторов из-за артериальной гипотензии) не могут быть применены [1]. Напомним, к слову, что при синусовом ритме с частотой сердечных сокращений в покое 70 ударов в минуту и более, когда, несмотря на комбинированную терапию оптимальными дозами препаратов первой линии тахисистолия персистирует, у пациентов с симптомной сердечной недостаточностью и значением ФВ ЛЖ 35% и менее к лечению рекомендуется добавить селективный блокатор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадин, с тем чтобы уменьшить риск госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых причин [1, 83]. Во-вторых, клинически выраженная ХСН с низкой ФВ ЛЖ у пациентов с синусовым ритмом, когда симптомы сохраняются несмотря на лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (или сакубитрилом/вальсартаном), бета-адреноблокатором и антагонистом минералокортикоидных рецепторов [1, 55].

Следует отметить, что основной механизм действия рекомендуемых для клинической практики малых доз дигоксина связан не с инотропным эффектом препарата, а с его нейромодуляторной активностью. Речь идет об ослаблении активности симпатической нервной системы и снижении секреции ренина, сопряженных с угнетением K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup>-зависимой АТФазы соответственно в афферентных волокнах блуждающего нерва и почечных канальцах [12, 55].

Краткосрочное применение негликозидных инотропных стимуляторов ограничено клинической ситуацией с низким сердечным выбросом и нестабильностью гемодинамики при прогрессирующей и острой сердечной недостаточности [1, 4, 55]. Применение в такой ситуации находят вазоконстрикторы (например, норэпинефрин, мидодрин и вазопрессин), инотропы с вазоконстрикторными свойствами (например, допамин, эпинефрин и доксидапа), кардиотоники (например, добутамин, милринон), а также инодилаторы, среди которых, по мнению ряда экспертов, наиболее перспективным является применение левосимендана (допустимо применение при отсутствии выраженного снижения систолического артериального давления >85 мм рт. ст.) [1, 84, 85]. Однако, несмотря на кратковременное улучшение

гемодинамики и клинического статуса больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью, длительная терапия негликозидными инотропными стимуляторами может ассоциироваться с повышением риска смерти [12, 86].

Светом в конце туннеля для пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, ассоциированной с низким сердечным выбросом и нестабильностью гемодинамики, у которых современные возможности фармакотерапии ограничены, может стать применение представителя нового класса миотропных соединений омекамтива мекарбила, являющегося селективным активатором сердечного миозина [87, 88]. Post hoc анализ результатов рандомизированного клинического исследования GALACTIC-HF, в качестве первичной конечной точки в котором учитывались эпизод декомпенсации ХСН или сердечно-сосудистая смерть, продемонстрировал позитивное влияние омекамтива мекарбила на прогноз пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, соответствующей III и IV функциональному классу, и низкой ФВ ЛЖ (<30 %) [88].

Другим относительно новым направлением неаппаратной инотропной поддержки является модуляция 2а изоформы  $Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикула (SERCA2a), экспрессия и активность которой при ХСН снижены, что приводит к нарушению движения внутриклеточного кальция между цитозолем и просветом саркоплазматического ретикула и негативно влияет на механику систолы и диастолы. Модуляция SERCA2a у пациентов с ХСН может быть достигнута посредством генной терапии (интракоронарное или эндомикардиальное введение вирусных и плазмидных векторов, кодирующих SERCA2a или другие белки семейства  $Ca^{2+}$ -модулирующих протеинов) [89, 90].

Поскольку взаимосвязь между возбуждением и сокращением миокарда при ХСН нарушается на самых разных уровнях (рецепторы, ионные каналы и транспортеры, состояние фосфорилирования белков, которые модифицируют функцию кардиомиоцита и др.), для направленной коррекции дезадаптивных сдвигов могут быть выбраны самые разнообразные мишени, начиная от ферментов и заканчивая структурными белками и цитопротекторными факторами. Особенно высокое значение эти подходы имеют при наследственных заболеваниях с поражением сердца. Несмотря на противоречивые результаты попыток переноса в клинику многообещающих результатов лабораторных исследований по модификации генетических программ и дополнительных трансляционных механизмов, интерес к данному направлению сохраняется, но еще очень много необходимо сде-

лать, чтобы доказать совершенство систем доставки и внутриклеточного переноса, а также эффективность и безопасность обсуждаемых подходов к терапии ХСН, прежде чем методы генной терапии и постгеномной медицины войдут в стандартные протоколы лечения [90–94].

## ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В дополнение к оптимальной медикаментозной терапии в селективных группах пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ более 20 лет с успехом применяются электрофизиологические методы лечения: имплантация обычных электрокардиостимуляторов (актуальна для пациентов с синдромом слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокадой высокой степени), сердечная ресинхронизирующая терапия (эффективность трехкамерной стимуляции доказана у пациентов с выраженной систолической дисфункцией и расширенным комплексом QRS) и имплантация кардиовертера-дефибриллятора (используется для первичной и вторичной профилактики потенциально фатальных нарушений ритма сердца). Последние два метода, которые могут комбинироваться (кардиостимулятор с функцией дефибриллятора) у одного больного, рекомендованы во всех современных руководствах по лечению ХСН с подробной детализацией показаний к применению, которые зависят от длительности QRS, уровня снижения значения ФВ ЛЖ, функционального класса ХСН, основного ритма сердца (синусовый или фибрилляция предсердий), риска фатальных аритмий, этиологии сердечной недостаточности, наличия и тяжести сопутствующей патологии, возраста, а также ожидаемой продолжительности жизни [1, 12, 95, 96].

Электрофизиологические методы лечения непрерывно совершенствуются, и в настоящее время продолжают активно изучаться эффективность и безопасность устройств модуляции сердечной сократимости, имплантируемых пациентам с симптомной ХСН с низкой ФВ ЛЖ, не подходящим для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (с «узким» комплексом QRS) или не получившим достаточного клинического эффекта от ее применения. Метод основан на двухэлектродной стимуляции межжелудочковой перегородки двухфазным импульсом высокого напряжения в абсолютный рефрактерный период, а его применение обеспечивает увеличение сократимости сердца за счет позитивных сдвигов состояния внутриклеточного кальциевого гомеостаза (повышение экспрессии SERCA2a или других белков семейства  $Ca^{2+}$ -модулирующих протеинов) без увеличения потребления миокардом

кислорода, а также улучшает функциональное состояние и качество жизни и, возможно, предотвращает госпитализацию указанных пациентов [1, 97].

Пока недостаточно данных, касающихся оценки эффективности и безопасности применения у пациентов с ХСН других имплантируемых электротерапевтических устройств, в частности направленных на модификацию активности вегетативной нервной системы (например, барорефлексотерапии), для того чтобы принять решение о возможности их применения в клинической практике [1, 98, 99].

## ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Пациенты с симптомами ХСН, соответствующей III и IV функциональному классу, которые персистируют, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, а также (при наличии соответствующих показаний) сердечную ресинхронизирующую терапию, и ассоциируются с объективными признаками тяжелой дисфункции сердца, такими как выраженная систолическая и (или) диастолическая дисфункция ЛЖ, высокое давление наполнения желудочков и повышение уровня натрийуретических пептидов в плазме крови, нуждаются в своевременном направлении в специализированный центр, где применяются передовые методы лечения сердечной недостаточности, недоступные в обычной клинике [1, 100–102].

При неэффективности других способов дегидратации у этих пациентов возможно применение экстракорпоральной ультрафильтрации (предпочтительны щадящие режимы с использованием минимального объема экстракорпоральной крови и скоростью ультрафильтрации не более 250 мл/ч) и перитонеального диализа [12, 102–104].

С учетом того, что обоснованное заключение о прогрессирующей сердечной недостаточности практически не оставляет надежды на успех фармакотерапии, пациентам остается надеяться на хирургическое лечение, трансплантацию сердца или имплантацию аппарата вспомогательного кровообращения [102, 105, 106].

Конвенционное хирургическое лечение направлено на коррекцию этиологических факторов, а также ведущих механизмов, лежащих в основе ХСН. Речь идет, например, о реваскуляризации ишемизированного, но жизнеспособного миокарда у пациентов со значением ФВ ЛЖ, не превышающим 35%, протезировании аортального клапана (транскатетерная имплантация предпочтительнее в ситуации высокого периоперационного риска) при тяжелом симптоматическом стенозе аортального клапана со

средним градиентом давления выше 40 мм рт. ст. или при тяжелой аортальной регургитации у всех пациентов с симптомами и бессимптомных больных с ФВ ЛЖ менее или равной 50%, а также об операции по коррекции митральной регургитации (эндоваскулярная постановка клипсы митрального клапана теоретически выглядит более оправданной в ситуации высокого периоперационного риска), в том числе и при вторичной (вследствие дилатации ЛЖ) митральной недостаточности тяжелой степени (особенно у пациентов с ФВ ЛЖ менее 30%), которую не удастся скорректировать с помощью фармакотерапии и электрофизиологических методов лечения [102, 105, 107, 108].

Невзирая на отсутствие хорошо организованных контролируемых исследований, в кардиологическом сообществе распространено мнение о том, что пересадка сердца в финальной стадии ХСН в значительно большей степени повышает выживаемость (однолетняя выживаемость около 90% и медиана выживаемости 12,2 года), физическую работоспособность и качество жизни по сравнению с обычным лечением при условии тщательного соблюдения надлежащих критериев отбора (золотой стандарт лечения рефрактерной ХСН) [102, 109].

Длительная механическая поддержка кровообращения все чаще рассматривается в качестве альтернативы пересадке сердца у пациентов с терминальной стадией ХСН, у которых по объективным или субъективным причинам трансплантация невыполнима [1, 102, 110, 111].

## ДРУГИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Неполный перечень достойных отдельного обсуждения перспективных подходов к лечению пациентов с ХСН, разрабатываемых в настоящее время или уже доказавших свою эффективность, но нуждающихся в более широком применении в клинической практике, представлен в таблице.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беспрецедентные достижения вторичной профилактики значительно улучшили прогноз у пациентов с ХСН, однако, к сожалению, сердечная недостаточность продолжает ассоциироваться с высокой смертностью. Перманентный прогресс в решении этой проблемы видится одновременно в максимально полном применении в клинической практике всех актуальных возможностей непрерывно совершенствующихся методов лечения сердечной недостаточности, доказавших свою эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях

(особенно при подтверждении результатами исследований реальной клинической практики), с одной стороны, а также в разработке и оперативном внедрении инновационных подходов к терапии ХСН – с другой. Больше всего в этом нуждаются пациенты

с ХСН с умеренно сниженной и сохранной ФВ ЛЖ, бедная доказательная база возможности улучшения прогноза у которых не может обосновывать бездействие и оставление их без надежды хотя бы на клиническое улучшение состояния [175].

Т а б л и ц а

Некоторые перспективные подходы к лечению пациентов с ХСН	
Лечебные подходы	Примечание
Коррекция дефицита железа (концентрация ферритина в сыворотке крови менее 100 мг/л или в диапазоне от 100 до 300 мг/л в сочетании со значением коэффициента насыщения трансферрина железом менее 20%), который выявляется примерно у каждого второго пациента с ХСН [112]	<p>Анемия, которая у пациентов с ХСН в 75% случаев имеет железодефицитную природу, является независимым фактором плохого прогноза при любой этиологии сердечной недостаточности и каком угодно значении ФВ ЛЖ [12, 113, 114]. Дефицит железа следует рассматривать как самостоятельное клинически значимое сопутствующее состояние и, следовательно, с целью снижения потребности в госпитализации, уменьшения клинической выраженности ХСН, а также улучшения функциональных возможностей и качества жизни пациентов целесообразно корригировать даже латентный железодефицит [1, 113].</p> <p>Результаты Кокрейновского обзора подтверждают то, что хорошо известно интернистам – в общей популяции эффективность солевых препаратов железа (преимущественно двухвалентные) и препаратов <math>Fe^{3+}</math> на основе гидроксид полимальтозного комплекса при лечении железодефицитной анемии одинакова, при лучшем профиле переносимости у последних [115, 116]. Тем не менее среди кардиологов распространено мнение о неэффективности пероральных препаратов железа при лечении больных ХСН и в большинстве современных руководств при дефиците железа рекомендовано только внутривенное применение железа карбоксимальтозата [1, 113, 117]. Следует отметить, что в аннотации препарата «Феринжект» указано: «...следует применять в отделениях, имеющих необходимое оснащение для оказания неотложной медицинской помощи в случае развития анафилактических реакций».</p> <p>Эритропозтин не должен применяться в лечении больных ХСН даже при сниженном уровне гемоглобина [1, 113]</p>
Стимуляция регенеративного потенциала сердечной мышцы	<p>В передовых научных центрах ведется накопление материала по четырем основным направлениям [118–128]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– одни исследуют эффективность и безопасность различных способов трансплантации (эндоваскулярной, трансторакальной или во время операции на сердце) собственных или аутологичных стволовых клеток и миобластов, выделенных из скелетной мышцы, а также иных (в том числе генномодифицированных) клеток. На этом пути исследователи встречаются с ожидающими своего решения проблемами, связанными с необходимостью подготовки достаточного для трансплантации материала, разработкой методик прекондиционирования клеток, их адресного введения, выживания/отторжения трансплантированных клеток и их коммитированности в сторону кардиомиогенеза;</li> <li>– другие исследователи разрабатывают методику стимуляции выработки и выброса в кровотоки из костного мозга собственных стволовых клеток (например, при помощи колоние-стимулирующих факторов: гранулоцитарный, гранулоцитарно-макрофагальный), которая не требует проведения операции или сложного инвазивного вмешательства и может быть хорошей альтернативой трансплантации клеток;</li> <li>– третьи изучают возможность прямого репрограммирования фибробластов сердца, позволяющего преобразовывать терминально дифференцированные клетки в кардиомиоциты. Параллельно ведется поиск оптимальных факторов репрограммирования клеток (транскрипционные факторы, такие как GATA4, MEF2c и TBX5, которые обычно комбинируют в разных соотношениях в одном «коктейле»), цитокины, микроРНК, другие эпигенетические модификаторы) и совершенствуются системы доставки;</li> <li>– наконец, есть те, кто убежден в том, что регенерация сердца может быть достигнута путем повторной активации пролиферации собственных кардиомиоцитов (маркер пролиферативной активности Ki-67 экспрессируют не более 5% клеток) и пытаются стимулировать регенеративный потенциал сердечной мышцы используя, например, ацеллюлярные биоматериалы.</li> </ul> <p>Результаты этих экспериментальных и клинических исследований пока не позволяют пересмотреть клинические рекомендации по лечению ХСН [129, 130]</p>
Миокардиальная цитопротекция	<p>Несмотря на достаточно внушительный перечень средств, которые можно отнести к так называемым миокардиальным цитопротекторам, с позиции медицинской практики, основанной на доказанном, обосновано применение лишь триметазидина <i>продолжительного действия</i> для лечения пациентов с ХСН ишемической этиологии, у которых он наряду с высокой антиангинальной и антиишемической эффективностью обеспечивает повышение толерантности к физической нагрузке, позитивную динамику показателей, характеризующих</p>

Окончание табл.

Лечебные подходы	Примечание
	ремоделирование и функциональное состояние ЛЖ, а также снижение риска смерти и повторных госпитализаций [1, 12, 131, 132]. Продолжается разработка и клиническое тестирование потенциально эффективных при ХСН миокардиальных цитопротекторов, направленных на торможение окисления жирных кислот, стимуляцию окисления глюкозы, активацию цитохромной цепи, оптимизацию транспорта энергетического субстрата в митохондрии, а также повышение антиоксидантного потенциала кардиомиоцита [4, 133–143]
Коррекция гиперкалиемии, которая классифицируется как легкая (5,0–5,4 ммоль/л), умеренная (5,5–6,0 ммоль/л) и тяжелая (>6,0 ммоль/л).	Связанная с повышенным риском неблагоприятных (в том числе фатальных) исходов гиперкалиемия становится все более распространенным явлением у пациентов ХСН отчасти из-за увеличения частоты сопутствующих заболеваний, но, по-видимому, в большей степени из-за широкого применения комбинированной терапии нейрогормональными модуляторами [144]. Назначение секвестрантов калия (например, патиомера или натрия циркония циклосиликата) повышает безопасность такой терапии и вероятность достижения целевых доз ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1, 96, 145–147]. Приведет ли коррекция гиперкалиемии этими препаратами к улучшению клинических исходов у пациентов с ХСН еще предстоит определить [96].
Воздействия, направленные на замедление ремоделирования внеклеточного матрикса сердца	Антифибротической активностью в той или иной степени обладают все нейрогормональные модуляторы, ставшие краеугольным камнем терапии ХСН. В последние годы изучается возможность потенцирования этого эффекта путем направленного воздействия на ключевые механизмы патологического накопления коллагена и изменения его композиции в интерстиции, а также ведется поиск возможных терапевтических мишеней (галектин-3, матриксные металлопротеиназы, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1, фактор дифференцировки роста-15, остеопонтин и др.) [148–157]
Коррекция провоспалительного статуса	Существенное значение патологии иммунной системы в механизмах ХСН является хорошо доказанным фактом [158–161]. В качестве перспективных мишеней терапии, направленной на снижение выраженности провоспалительных сдвигов на системном и локальном уровне, а также готовности кардиомиоцитов к реализации программ апоптоза, пироптоза и аутофагии, чаще всего обозначают Toll-подобные рецепторы, инфламмосомы (включая NOD-подобные рецепторы), цитокины, а также апоптотические и пироптотические эффекторные механизмы [162–173]. Применение нестероидных противовоспалительных средств может снижать эффективность основных препаратов, используемых для лечения ХСН, провоцировать развитие острой декомпенсации и повышать риск тромботических событий (особенно селективные блокаторы циклооксигеназы) [1, 174]

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Salah H.M., Minhas A.M.K., Khan M.S., Khan S.U., Ambrosy A.P., Blumer V. et al. Trends in hospitalizations for heart failure, acute myocardial infarction, and stroke in the United States from 2004 to 2018. *Am. Heart J.* 2022; 243:103–109. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.09.009.
- Roger V.L. Epidemiology of heart failure: A contemporary perspective. *Circ. Res.* 2021;128(10):1421–1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Сердечная недостаточность. М.: Медицинское информационное агентство, 2018:376.
- Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(8):1342–1356. DOI: 10.1002/ejhf.1858.
- Тепляков А.Т., Тарасов Н.И., Исаков Л.К., Гракова Е.В., Синькова М.Н., Копьева К.В. и др. Прогноз сердечно-сосудистых событий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с хронической сердечной недостаточностью: значение повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(3):140–150. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-140-150.
- Bottle A., Fainna P., Aylin P., Cowie M.R. Five-year survival and use of hospital services following ICD and CRT implantation: comparing real-world data with RCTs. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2438–2447. DOI: 10.1002/ehf2.13357.
- Spitaleri G., Lupón J., Domingo M., Santiago-Vacas E., Codina P., Zamora E. et al. Mortality trends in an ambulatory multidisciplinary heart failure unit from 2001 to 2018. *Sci. Rep.* 2021;11(1):732. DOI: 10.1038/s41598-020-79926-3.
- Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что из-

- менилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. [DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
11. Remme W.J., Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2001;22(17):1527–1560. DOI: 10.1053/euhj.2001.2783.
  12. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6):8–161. DOI: 10.18087/cardio.2475.
  13. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Черногорюк Г.Э., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):134–139. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-134–139.
  14. Triposkiadis F., Xanthopoulos A., Parissis J., Butler J., Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(1):337–344. DOI: 10.1007/s10741-020-09987-z.
  15. Fayol A., Wack M., Livrozet M., Carves J.B., Domengé O., Vermersch E. et al. Aetiological classification and prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):519–530. DOI: 10.1002/ehf2.13717.
  16. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2019:904.
  17. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности. *Журнал сердечная недостаточность*. 2002;3(3):109–114.
  18. Xanthopoulos A., Tryposkiadis K., Giamouzis G., Dimos A., Bourazana A., Papamichalis M. et al. Coexisting morbidity burden in hospitalized elderly patients with new-onset heart failure vs acutely decompensated chronic heart failure. *Angiology*. 2022;33197211062661. DOI: 10.1177/00033197211062661.
  19. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Останко В.Л., Терентьева Н.Н. и др. Корректная формулировка диагноза у пациента с хронической сердечной недостаточностью: реальность или несбыточная мечта? *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(3):128–136. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-128-136.
  20. Zheng C., Han L., Tian J., Li J., He H., Han G. et al. Hierarchical management of chronic heart failure: a perspective based on the latent structure of comorbidities. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):595–605. DOI: 10.1002/ehf2.13708.
  21. Maeda D., Matsue Y., Kagiya N., Jujo K., Saito K., Kamiya K. et al. Inaccurate recognition of own comorbidities is associated with poor prognosis in elderly patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022. DOI: 10.1002/ehf2.13824.
  22. Kaye D., Krum H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007;6:127–139. DOI: 10.1038/nrd2219.
  23. Marra A.M., Bencivenga L., D’Assante R., Rengo G., Cittadini A. Heart failure with preserved ejection fraction: Squaring the circle between comorbidities and cardiovascular abnormalities. *Eur. J. Intern. Med.* 2022;S0953-6205(22)00018-8. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.01.019.
  24. Sabouret P., Attias D., Beauvais C., Berthelot E., Bouleti C., Gibault Genty G. et al. Diagnosis and management of heart failure from hospital admission to discharge: A practical expert guidance. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 2022;71(1):41–52. DOI: 10.1016/j.ancard.2021.05.004.
  25. Ghionzoli N., Gentile F., Del Franco A.M., Castiglione V., Aimo A., Giannoni A. et al. Current and emerging drug targets in heart failure treatment. *Heart Fail. Rev.* 2021;27(4):1119–1136. DOI: 10.1007/s10741-021-10137-2.
  26. Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. *Eur. J. Heart Fail.* 2000;2(3):229–233. DOI: 10.1016/s1388-9842(00)00102-1.
  27. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции ЛЖ в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив*. 2002;74(12):15–18.
  28. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2007;6(4):71–79. DOI: 10.20538/1682-0363-2007-4-71-79.
  29. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. Физиология и клиническая патофизиология. Томск: Изд-во ТПУ, 2007:212.
  30. Gheorghiadu M., De Luca L., Bonow R.O. Neurohormonal inhibition in heart failure: insights from recent clinical trials. *Am. J. Cardiol.* 2005;96(12A):3L–9L. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.059.
  31. Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилюгов В.Л. и др. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2004;76(9):62–65.
  32. Jneid H., Moukarbel G.V., Dawson B., Hajjar R.J., Francis G.S. Combining neuroendocrine inhibitors in heart failure: reflections on safety and efficacy. *Am. J. Med.* 2007;120(12):1090.e1–1090.e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.02.029.
  33. Dobrek Ł., Thor P. Neuroendocrine activation as a target of modern chronic heart failure pharmacotherapy. *Acta Pol. Pharm.* 2011;68(3):307–316.
  34. Ferrari R., Cardoso J., Fonseca M.C., Aguiar C., Moreira J.I., Fucili A. et al. ARNIs: balancing “the good and the bad” of neuroendocrine response to HF. *Clin. Res. Cardiol.* 2020;109(5):599–610. DOI: 10.1007/s00392-019-01547-2.
  35. Berliner D., Bauersachs J. New drugs: big changes in conservative heart failure therapy? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019;55(1):i3–i10. DOI: 10.1093/ejcts/ezy421.
  36. Gu J., Noe A., Chandra P., Al-Fayoumi S., Ligueros-Saylan M., Sarangapani R. et al. Pharmacokinetics and phar-

- macodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J. Clin. Pharmacol.* 2010;50(4):401–414. DOI: 10.1177/0091270009343932.
37. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur. J. Heart Fail.* 2013;15(9):1062–1073. DOI: 10.1093/eurjhf/hft052.
38. Berg D.D., Samsky M.D., Velazquez E.J., Duffy C.I., Gurm Y., Braunwald E. et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in High-Risk Patients in the PIONEER-HF Trial. *Circ. Heart Fail.* 2021;14(2):e007034. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007034.
39. Wachter R., Senni M., Belohlavek J., Straburzynska-Migaj E., Witte K.K., Kobalava Z. et al. 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(8):998–1007. DOI: 10.1002/ejhf.1498
40. Chandra A., Lewis E.F., Claggett B.L., Desai A.S., Packer M., Zile M.R. et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):498–505. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0398.
41. Lindenfeld J., Jessup M. ‘Drugs don’t work in patients who don’t take them’ (C. Everett Koop, MD, US Surgeon General, 1985). *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(11):1412–1413. DOI: 10.1002/ejhf.920.
42. Cole G.D., Patel S.J., Zaman N., Barron A.J., Raphael C.E., Mayet J. et al. “Triple therapy” of heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitor, beta-blocker, and aldosterone antagonist may triple survival time: shouldn’t we tell patients? *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):545–548. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.04.012/
43. Zaman S., Zaman S.S., Scholtes T., Shun-Shin M.J., Plymen C.M., Francis D.P., Cole G.D. The mortality risk of deferring optimal medical therapy in heart failure: a systematic comparison against norms for surgical consent and patient information leaflets. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(11):1401–1409. DOI: 10.1002/ejhf.838.
44. Bhatt A.S., Vaduganathan M., Claggett B.L., Liu J., Packer M., Desai A.S. et al. Effect of sacubitril/valsartan vs. enalapril on changes in heart failure therapies over time: the PARADIGM-HF trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(9):1518–1524. DOI: 10.1002/ejhf.2259.
45. Cabral J., Vasconcelos H., Maia-Araújo P., Moreira E., Campelo M., Amorim S. et al. Sacubitril/valsartan in everyday clinical practice: an observational study based on the experience of a heart failure clinic. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021;11(6):1217–1227. DOI: 10.21037/cdt-21-312.
46. Yoshikawa T. New paradigm shift in the pharmacotherapy for heart failure—where are we now and where are we heading? *J. Cardiol.* 2022;S0914-5087(22)00031-4. DOI: 10.1016/j.jjcc.2022.02.008.
47. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера. *Кардиология.* 2021;61(6):4–10. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1678.
48. Vaduganathan M., Claggett B.L., Greene S.J., Aggarwal R., Bhatt A.S., McMurray J.J.V. et al. Potential implications of expanded US food and drug administration labeling for sacubitril/valsartan in the US. *JAMA Cardiol.* 2021;6(12):1415–1423. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.3651.
49. Lin Y., Wu M., Liao B., Pang X., Chen Q., Yuan J. et al. Comparison of Pharmacological Treatment Effects on Long-Time Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Pharmacol.* 2021;12:707777. DOI: 10.3389/fphar.2021.707777.
50. Bozkurt B., Ezekowitz J. Substance and Substrate: LVEF and Sex Subgroup Analyses of PARAGON-HF and PARADIGM-HF Trials. *Circulation.* 2020;141(5):362–366. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045008
51. Yancy C.W. An expanded heart failure indication for sacubitril/valsartan: evolving the evidence bar. *JAMA Cardiol.* 2021;6(12):1357–1358. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.3658.
52. Gallo G., Volpe M., Battistoni A., Russo D., Tocci G., Musement M.B. Sacubitril/valsartan as a therapeutic tool across the range of heart failure phenotypes and ejection fraction spectrum. *Front. Physiol.* 2021;12:652163. DOI: 10.3389/fphys.2021.652163.
53. Vaz-Salvador P., Adão R., Vasconcelos I., Leite-Moreira A.F., Brás-Silva C. Heart failure with preserved ejection fraction: a pharmacotherapeutic update. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2022;1–18. DOI: 10.1007/s10557-021-07306-8.
54. Aikins A.O., Nguyen D.H., Paundralingga O., Farmer G.E., Shimoura C.G., Brock C. et al. Cardiovascular neuroendocrinology: emerging role for neurohypophysial hormones in pathophysiology. *Endocrinology.* 2021;162(8):bqab082. DOI: 10.1210/endo/bqab082.
55. Urbach J., Goldsmith S.R. Vasopressin antagonism in heart failure: a review of the hemodynamic studies and major clinical trials. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2021;15:1753944720977741. DOI: 10.1177/1753944720977741.
56. Vishram-Nielsen J.K.K., Tomasoni D., Gustafsson F., Metra M. Contemporary drug treatment of advanced heart failure with reduced ejection fraction. *Drugs.* 2022;1–31. DOI: 10.1007/s40265-021-01666-z.
57. Bhatt A.S., Yanamandala M., Konstam M.A. For vaptans, as for life, balance is better. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(5):751–753. DOI: 10.1002/ejhf.2042.
58. Goldsmith S.R., Burkhoff D., Gustafsson F., Voors A., Zanad F., Kolkhof P. et al. Dual Vasopressin Receptor Antagonism to Improve Congestion in Patients With Acute Heart Failure: Design of the AVANTI Trial. *J. Card. Fail.* 2021;27(2):233–241. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.10.007.
59. Mondritzki T., Mai T.A., Vogel J., Pook E., Wasnaire P., Schmeck C. et al. Cardiac output improvement by pexavaptan: a novel dual-acting vasopressin V1a/V2 receptor antagonist in experimental heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(5):743–750. DOI: 10.1002/ejhf.2001.

60. Kolkhof P., Bärfacker L. 30 years of the mineralocorticoid receptor: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J. Endocrinol.* 2017;234(1):T125–T140. DOI: 10.1530/JOE-16-0600.
61. Kolkhof P., Bärfacker L. 30 years of the mineralocorticoid receptor: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J. Endocrinol.* 2017;234(1):T125–T140. DOI: 10.1530/JOE-16-0600.
62. Filippatos G., Anker S.D., Böhm M., Gheorghiadu M., Køber L., Krum H. et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2105–2114. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw132.
63. Capelli I., Gasperoni L., Ruggeri M., Donati G., Baraldi O., Sorrenti G. et al. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure. *J. Nephrol.* 2020;33(1):37–48. DOI: 10.1007/s40620-019-00600-7.
64. Rico-Mesa J.S., White A., Ahmadian-Tehrani A., Anderson AS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: a Comprehensive Review of Finerenone. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020;22(11):140. DOI: 10.1007/s11886-020-01399-7.
65. Filippatos G., Anker S.D., Agarwal R., Ruilope L.M., Rossing P., Bakris G.L. et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation.* 2022;145(6):437–447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983.
66. Cox Z.L., Hung R., Lenihan D.J., Testani J.M. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3t trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):157–168. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.09.012.
67. Batool A., Salehi N., Chaudhry S., Cross M., Malkawi A., Siraj A. Role of vasodilator therapy in acute heart failure. *Cureus.* 2021;13(8):e17126. DOI: 10.7759/cureus.17126.
68. Armstrong P.W., Pieske B., Anstrom K.J., Ezekowitz J., Hernandez A.F., Butler J. et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(20):1883–1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928.
69. Calamera G., Moltzau L.R., Levy F.O., Andressen K.W. Phosphodiesterases and compartmentation of cAMP and cGMP signaling in regulation of cardiac contractility in normal and failing hearts. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(4):2145. DOI: 10.3390/ijms23042145.
70. Klinger J.R., Chakinala M.M., Langleben D., Rosenkranz S., Sitbon O. Riociguat: clinical research and evolving role in therapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021;87(7):2645–2662. DOI: 10.1111/bcp.14676.
71. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
72. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Pocock S.J., Carson P. et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(15):1413–1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
73. Solomon S.D., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N. et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(7):1217–1225. DOI: 10.1002/ejhf.2249.
74. Butler J., Packer M., Filippatos G., Ferreira J.P., Zeller C., Schnee J. et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2022;43(5):416–426. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab798.
75. Yadava O.P. Heart failure - does ejection fraction hold any relevance? *Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022;38(1):1–4. DOI: 10.1007/s12055-021-01295-x.
76. Bethel M.A., McMurray J.J.V. Class effect for sodium glucose-cotransporter-2 inhibitors in cardiovascular outcomes: implications for the cardiovascular disease specialist. *Circulation.* 2018;137(12):1218–1220. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030117.
77. Volpe M., Patrono C. Do VERTIS-CV trial results question a class-effect of cardiovascular protection with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors? *Eur. Heart J.* 2020;41(44):4232–4233. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa891.
78. Teo Y.H., Yoong C.S.Y., Syn N.L., Teo Y.N., Cheong J.Y.A., Lim Y.C. et al. Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2021;77(10):1453–1464. DOI: 10.1007/s00228-021-03147-4.
79. Savarese G., Butler J., Lund L.H., Bhatt D.L., Anker S.D. Cardiovascular effects of non-insulin glucose-lowering agents: a comprehensive review of trial evidence and potential cardioprotective mechanisms. *Cardiovasc. Res.* 2021;cvab271. DOI: 10.1093/cvr/cvab271.
80. Täger T., Frankenstein L., Atar D., Agewall S., Frey N., Grundtvig M. et al. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. *Clin. Res. Cardiol.* 2022;111(4):428–439. DOI: 10.1007/s00392-021-01913-z.
81. Correale M., Lamacchia O., Ciccarelli M., Dattilo G., Tricarico L., Brunetti N.D. Vascular and metabolic effects of SGLT2i and GLP-1 in heart failure patients. *Heart Fail. Rev.* 2021. DOI: 10.1007/s10741-021-10157-y.
82. Helmstädter J., Keppeler K., Küster L., Münzel T., Daiber A., Steven S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and their cardiovascular benefits-The role of the GLP-1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2022;179(4):659–676. DOI: 10.1111/bph.15462.
83. Tandy N., Flatt P.R., Irwin N. Metabolic responses and benefits of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor ligands. *Br. J. Pharmacol.* 2022;179(4):526–541. DOI: 10.1111/bph.15485.
84. Rashki Kemmak A., Dolatshahi Z., Mezginjad F., Nargesi S. Economic evaluation of ivabradine in treatment of patients with heart failure: a systematic review. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2022;22(1):37–44. DOI: 10.1080/14737167.2021.1941881.
85. Heringlake M., Alvarez J., Bettex D., Bouchez S., Fruhwald S., Girardis M. et al. An update on levosimendan in acute cardiac care: applications and recommendations for optimal efficacy

- andsafety. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2021;19(4):325–335. DOI: 10.1080/14779072.2021.1905520.
86. Asai Y., Sato T., Kito D., Yamamoto T., Hioki I., Urata Y. et al. Combination therapy of midodrine and droxidopa for refractory hypotension in heart failure with preserved ejection fraction per a pharmacist's proposal: a case report. *J. Pharm. Health Care Sci.* 2021;7(1):10. DOI: 10.1186/s40780-021-00193-z.
  87. Nagao K., Kato T., Yaku H., Morimoto T., Inuzuka Y., Tamaki Y. et al. Current use of inotropes according to initial blood pressure and peripheral perfusion in the treatment of congestive heart failure: findings from a multicentre observational study. *BMJ Open.* 2022;12(1):e053254. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053254.
  88. Cotter G., Davison B.A., Edwards C., Takagi K., Cohen-Solal A., Mebazaa A. Acute heart failure treatment: a light at the end of the tunnel? *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(5):698–702. DOI: 10.1002/ejhf.2116.
  89. Felker G.M., Solomon S.D., Claggett B., Diaz R., McMurray J.J.V., Metra M. et al. Assessment of Omecamtiv Mecarbil for the Treatment of Patients With Severe Heart Failure: A Post Hoc Analysis of Data From the GALACTIC-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7(1):26–34. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4027.
  90. Bernardo B.C., Blaxall B.C. From bench to bedside: new approaches to therapeutic discovery for heart failure. *Heart Lung Circ.* 2016;25(5):425–434. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.01.002.
  91. Greenberg B. Gene therapy for heart failure. *Trends Cardiovasc. Med.* 2017;27(3):216–222. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.11.001.
  92. Gabisonia K., Recchia F.A. Gene therapy for heart failure: new perspectives. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2018;15(6):340–349. DOI: 10.1007/s11897-018-0410-z.
  93. Yamada K.P., Tharakan S., Ishikawa K. Consideration of clinical translation of cardiac AAV gene therapy. *Cell Gene Ther. Insights.* 2020;6(5):609–615. DOI: 10.18609/cgti.2020.073.
  94. Devarakonda T., Mauro A.G., Cain C., Das A., Salloum F.N. Cardiac gene therapy with relaxin receptor 1 overexpression protects against acute myocardial infarction. *JACC Basic Transl. Sci.* 2021;7(1):53–63. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.10.012.
  95. Sayed N., Allawadhi P., Khurana A., Singh V., Navik U., Pasmurthi S.K. et al. Gene therapy: comprehensive overview and therapeutic applications. *Life Sci.* 2022;294:120375. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120375.
  96. Palmiero G., Florio M.T., Rubino M., Nesti M., Marchel M., Russo V. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: what is new? *Heart Fail. Clin.* 2021;17(2):289–301. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.01.010.
  97. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022:101161CIR0000000000001062. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001062.
  98. Chinyere I.R., Balakrishnan M., Hutchinson M.D. The emerging role of cardiac contractility modulation in heart failure treatment. *Curr. Opin. Cardiol.* 2022;37(1):30–35. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000929.
  99. Jorbenadze A., Fudim M., Mahfoud F., Adamson P.B., Bekfani T., Wachter R. et al. Extra-cardiac targets in the management of cardiometabolic disease: Device-based therapies. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):3327–3338. DOI: 10.1002/ehf2.13361.
  100. Reed S.D., Yang J.C., Rickert T., Johnson F.R., Gonzalez J.M., Mentz R.J. et al. Quantifying Benefit-Risk Preferences for Heart Failure Devices: A Stated-Preference Study. *Circ. Heart Fail.* 2022;15(1):e008797. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008797.
  101. Baumwol J. "I Need Help" – A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 2017;36(5):593594. DOI: 10.1016/j.healun.2017.02.010.
  102. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Сибирева О.Ф. et al. Прогрессирующая (advanced) сердечная недостаточность. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(1):129–146. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-129-146.
  103. Crespo-Leiro M.G., Metra M., Lund L.H., Milicic D., Costanzo M.R., Filippatos G. et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(11):1505–1535. DOI: 10.1002/ejhf.1236.
  104. Shi X., Bao J., Zhang H., Wang H., Li L., Zhang Y. Patients with high-dose diuretics should get ultrafiltration in the management of decompensated heart failure: a meta-analysis. *Heart Fail. Rev.* 2019;24(6):927–940. DOI: 10.1007/s10741-019-09812-2.
  105. Grossekkettler L., Schmack B., Meyer K., Brockmann C., Wanninger R., Kreusser M.M. et al. Peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):271–279. DOI: 10.1002/ehf2.12411.
  106. Masarone D., Kittleston M., Petraio A., Pacileo G. Advanced heart failure: state of the art and future directions. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022;23(2):48. DOI: 10.31083/j.rcm2302048.
  107. Hullin R., Meyer P., Yerly P., Kirsch M. Cardiac surgery in advanced heart failure. *J. Clin. Med.* 2022;11(3):773. DOI: 10.3390/jcm11030773.
  108. Tadic M., Sala C., Cuspidi C. The role of TAVR in patients with heart failure: do we have the responses to all questions? *Heart Fail. Rev.* 2022;27:1617–1625. DOI: 10.1007/s10741-021-10206-6.
  109. Yousef S., Arnaoutakis G.J., Gada H., Smith A.J.C., Sanon S., Sultan I. Transcatheter mitral valve therapies: State of the art. *J. Card. Surg.* 2022;37(1):225–233. DOI: 10.1111/jocs.15995.
  110. Lund L.H., Khush K.K., Cherikh W.S., Goldfarb S., Kucheryavaya A.Y., Levvey B.J. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J. Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1037–1046. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.019.
  111. Kormos R.L., Cowger J., Pagani F.D., Teuteberg J.J., Goldstein D.J., Jacobs J.P. et al. The society of thoracic surgeons intermacs database annual report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *Ann. Thorac. Surg.* 2019;107(2):341–353. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.011.

112. Hullin R., Meyer P., Yerly P., Kirsch M. Cardiac surgery in advanced heart failure. *J. Clin. Med.* 2022;11(3):773. DOI: 10.3390/jcm11030773.
113. Rizzo C., Carbonara R., Ruggieri R., Passantino A., Scrutinio D. Iron deficiency: a new target for patients with heart failure. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:709872. DOI: 10.3389/fcvm.2021.709872.
114. Мареев В.Ю., Гиляревский С.Р., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции. *Кардиология.* 2020;60(1):99–106. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n961.
115. Pintér A., Behon A., Veres B., Merkel E.D., Schwertner W.R., Kuthi L.K. et al. The prognostic value of anemia in patients with preserved, mildly reduced and recovered ejection fraction. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(2):517. DOI: 10.3390/diagnostics12020517.
116. Toblli J.E., Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(6A):431–438. DOI: 10.1055/s-0031-1296692.
117. Zdravkovic S.C., Nagorni S.P., Cojbasic I., Mitic V., Cvetkovic P., Nagorni I. et al. Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplement therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure. *J. Int. Med. Res.* 2019;47(7):3179–3189. DOI: 10.1177/0300060519847352.
118. Loncar G., Obradovic D., Thiele H., von Haehling S., Laincak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2368–2379. DOI: 10.1002/ehf2.13265.
119. Shen T., Xia L., Dong W., Wang J., Su F., Niu S. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis: Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells Therapy for Heart Failure. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2021;16(3):354–365. DOI: 10.2174/1574888X15999200820171432.
120. Kir D., Patel M.J., Munagala M.R. What is the status of regenerative therapy in heart failure? *Curr. Cardiol. Rep.* 2021;23(10):146. DOI: 10.1007/s11886-021-01575-3.
121. Pourtaji A., Jahani V., Moallem S.M.H., Karimani A., Mohammadpour A.H. Application of G-CSF in congestive heart failure treatment. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019;15(2):83–90. DOI: 10.2174/1573403X14666181031115118.
122. Sadahiro T., Ieda M. *In vivo* reprogramming as a new approach to cardiac regenerative therapy. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2022;122:21–27. DOI: 10.1016/j.semdb.2021.06.019.
123. Testa G., Di Benedetto G., Passaro F. Advanced Technologies to Target Cardiac Cell Fate Plasticity for Heart Regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9517. DOI: 10.3390/ijms22179517.
124. Pascale E., Caiazza C., Paladino M., Parisi S., Passaro F., Caiazza M. MicroRNA Roles in Cell Reprogramming Mechanisms. *Cells.* 2022;11(6):940. DOI: 10.3390/cells11060940.
125. Zhou W., Ma T., Ding S. Non-viral approaches for somatic cell reprogramming into cardiomyocytes. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2022;122:28–36. DOI: 10.1016/j.semdb.2021.06.021.
126. Garbern J.C., Lee R.T. Heart regeneration: 20 years of progress and renewed optimism. *Dev. Cell.* 2022;57(4):424–439. DOI: 10.1016/j.devcel.2022.01.012.
127. Sharma V., Dash S.K., Govarathanan K., Gahtori R., Negi N., Barani M. et al. Recent advances in cardiac tissue engineering for the management of myocardium infarction. *Cells.* 2021;10(10):2538. DOI: 10.3390/cells10102538.
128. Goonoo N. Tunable biomaterials for myocardial tissue regeneration: promising new strategies for advanced biointerface control and improved therapeutic outcomes. *Biomater. Sci.* 2022;10(7):1626–1646. DOI: 10.1039/d1bm01641e.
129. Hoeeg C., Dolatshahi-Pirouz A., Follin B. Injectable hydrogels for improving cardiac cell therapy *in vivo* evidence and translational challenges. *Gells.* 2021;7(1):7. DOI: 10.3390/gels7010007.
130. Doimo S., Pavan D. Novelty in therapy of chronic heart failure. *Heart Fail. Clin.* 2021;17(2):255–262. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.01.006.
131. Eschenhagen T., Ridders K., Weinberger F. How to repair a broken heart with pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2022;163:106–117. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.10.005.
132. Калюжин В.В., Соловцов М.А., Камаев Д.Ю. Эффективность цитокардиопротекции у больных с умеренно выраженной постинфарктной дисфункцией левого желудочка: результаты рандомизированного исследования триметазидина и ателолола. *Бюллетень сибирской медицины.* 2002;1(1):40–44. DOI: 10.20538/1682-0363-2002-1-40-44.
133. Shu H., Peng Y., Hang W., Zhou N., Wang D.W. Trimetazidine in heart failure. *Front. Pharmacol.* 2021;11:569132. DOI: 10.3389/fphar.2020.569132.
134. Jong C.J., Sandal P., Schaffer S.W. The role of taurine in mitochondria health: more than just an antioxidant. *Molecules.* 2021;26(16):4913. DOI: 10.3390/molecules26164913.
135. Yuan S., Schmidt H.M., Wood K.C., Straub A.C. Coenzyme Q in cellular redox regulation and clinical heart failure. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;167:321–334. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.011.
136. Raddysh M.E., Delgado D.H. Integrating supplementation in the management of patients with heart failure: an evidence-based review. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2021;19(10):891–905. DOI: 10.1080/14779072.2021.1999806.
137. Oppedisano F., Mollace R., Tavernese A., Gliozzi M., Musolino V., Macrì R. et al. PUFA supplementation and heart failure: effects on fibrosis and cardiac remodeling. *Nutrients.* 2021;13(9):2965. DOI: 10.3390/nu13092965.
138. Liu J., Meng Q., Zheng L., Yu P., Hu H., Zhuang R. et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular remodeling in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2022;1–35. DOI: 10.1017/S0007114521004979.
139. Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л. Коэнзим Q-10 в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и мета-анализ. *Кардиология.* 2022;62(6):3–14. DOI: 10.18087/cardio.2022.6.n2050.

140. Samuel T.Y., Hasin T., Gotsman I., Weitzman T., Ben Ivgi F., Dadon Z. et al. Coenzyme Q10 in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Drugs R. D.* 2022;22(1):25–33. DOI: 10.1007/s40268-021-00372-1.
141. Mongirdienė A., Skrodenis L., Varonekaitė L., Mierkytė G., Gerulis J. Reactive oxygen species induced pathways in heart failure pathogenesis and potential therapeutic strategies. *Biomedicines.* 2022;10(3):602. DOI: 10.3390/biomedicines10030602.
142. Schwemmlin J., Maack C., Bertero E. Mitochondria as therapeutic targets in heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2022;19(2):27–36. DOI: 10.1007/s11897-022-00539-0.
143. Bisaccia G., Ricci F., Gallina S., Di Baldassarre A., Ghinassi B. Mitochondrial Dysfunction and Heart Disease: Critical Appraisal of an Overlooked Association. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):614. DOI: 10.3390/ijms22020614.
144. Ghionzoli N., Gentile F., Del Franco A.M., Castiglione V., Aimo A., Giannoni A. et al. Current and emerging drug targets in heart failure treatment. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(4):1119–1136. DOI: 10.1007/s10741-021-10137-2.
145. Ismail U., Sidhu K., Zieroth S. Hyperkalaemia in heart failure. *Card. Fail. Rev.* 2021;7:e10. DOI: 10.15420/cfr.2020.29.
146. Murphy D., Ster I.C., Kaski J.C., Anderson L., Banerjee D. The LIFT trial: study protocol for a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of K<sup>+</sup>-binder Lokelma for maximisation of RAAS inhibition in CKD patients with heart failure. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):254. DOI: 10.1186/s12882-021-02439-2
147. Montagnani A., Frasson S., Gussoni G., Manfellotto D. Optimization of RAASi Therapy with New Potassium Binders for Patients with Heart Failure and Hyperkalemia: Rapid Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2021;10(23):5483. DOI: 10.3390/jcm10235483.
148. Silva-Cardoso J., Brito D., Frazão J.M., Ferreira A., Bettencourt P., Branco P. et al. Management of RAASi-associated hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Heart Fail. Rev.* 2021;26(4):891–896. DOI: 10.1007/s10741-020-10069-3.
149. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э. и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):264–280. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.
150. Sainio A., Järveläinen H. Extracellular matrix macromolecules as potential targets of cardiovascular pharmacotherapy. *Adv. Pharmacol.* 2018;81:209–240. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.09.008.
151. Castiglione V., Aimo A., Vergaro G., Saccaro L., Passino C., Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(2):625–643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w.
152. Sygitowicz G., Maciejak-Jastrzębska A., Sitkiewicz D. The diagnostic and therapeutic potential of galectin-3 in cardiovascular diseases. *Biomolecules.* 2021;12(1):46. DOI: 10.3390/biom12010046.
153. Shirakawa K., Sano M. Osteopontin in cardiovascular diseases. *Biomolecules.* 2021;11(7):1047. DOI: 10.3390/biom11071047.
154. Maruyama K., Imanaka-Yoshida K. The pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2617. DOI: 10.3390/ijms23052617.
155. Aimo A., Spitaleri G., Panichella G., Lupón J., Emdin M., Bayes-Genis A. Pirfenidone as a novel cardiac protective treatment. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(2):525–532. DOI: 10.1007/s10741-021-10175-w.
156. Trinh K., Julovi S.M., Rogers N.M. The role of matrix proteins in cardiac pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1338. DOI: 10.3390/ijms23031338.
157. May B.M., Pimentel M., Zimmerman L.I., Rohde L.E. GDF-15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;116(3):494–500. DOI: 10.36660/abc.20200426 .
158. Lewis G.A., Rosala-Hallas A., Dodd S., Schelbert E.B., Williams S.G., Cunnington C. et al. Predictors of myocardial fibrosis and response to anti-fibrotic therapy in heart failure with preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2022. DOI: 10.1007/s10554-022-02544-9.
159. Zhang Y., Bauersachs J., Langer H.F. Immune mechanisms in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(11):1379–1389. DOI: 10.1002/ejhf.942.
160. Murphy S.P., Kakkar R., McCarthy C.P., Januzzi J.L. Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(11):1324–1340. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014.
161. Kumar P., Lim A., Poh S.L., Hazirah S.N., Chua C.J.H., Sutamam N.B. et al. Pro-Inflammatory Derangement of the Immuno-Interactome in Heart Failure. *Front. Immunol.* 2022;13:817514. DOI: 10.3389/fimmu.2022.817514.
162. Bertero E., Dudek J., Cochain C., Delgado M., Ramos G., Gerull B. et al. Immuno-metabolic interfaces in cardiac disease and failure. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(1):37–52. DOI: 10.1093/cvr/cvab036.
163. Everett B.M., Cornel J.H., Lainscak M., Anker S.D., Abbate A., Thuren T. et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2019;139(10):1289–1299. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
164. Abbate A., Toldo S., Marchetti C., Kron J., Van Tassell B.W., Dinarello C.A. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2020;126(9):1260–1280. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315937.
165. Hanna A., Frangogiannis N.G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2020;34(6):849–863. DOI: 10.1007/s10557-020-07071-0.
166. Libby P. Targeting inflammatory pathways in cardiovascular disease: the inflammasome, interleukin-1, interleukin-6 and beyond. *Cells.* 2021;10(4):951. DOI: 10.3390/cells10040951.
167. Reina-Couto M., Pereira-Terra P., Quelhas-Santos J., Silva-Pereira C., Albino-Teixeira A., Sousa T. Inflammation in human heart failure: major mediators and therapeutic targets. *Front. Physiol.* 2021 Oct.11;12: 746494. DOI: 10.3389/fphys.2021.746494

168. Szabo T.M., Frigy A., Nagy E.E. Targeting mediators of inflammation in heart failure: a short synthesis of experimental and clinical results. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23):13053. DOI: 10.3390/ijms222313053.
169. Olsen M.B., Gregersen I., Sandanger Ø., Yang K., Sokolova M., Halvorsen B.E. et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease. *JACC Basic Transl. Sci.* 2021;7(1):84–98. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.08.006.
170. Ridker P.M., Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2021;128(11):1728–1746. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.319077.
171. Corcoran S.E., Halai R., Cooper M.A. Pharmacological inhibition of the nod-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome with MCC950. *Pharmacol. Rev.* 2021;73(3):968–1000. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000171/
172. Zhuang C., Chen R., Zheng Z., Lu J., Hong C. Toll-like receptor 3 in cardiovascular diseases. *Heart Lung Circ.* 2022;S1443-9506(22)00080-4. DOI: 10.1016/j.hlc.2022.02.012.
173. Zhang F.S., He Q.Z., Qin C.H., Little P.J., Weng J.P., Xu S.W. Therapeutic potential of colchicine in cardiovascular medicine: a pharmacological review. *Acta Pharmacol. Sin.* 2022;43(9):2173–2190. DOI: 10.1038/s41401-021-00835-w.
174. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., Nicotra F., Zamboni A., Kollhorst B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016;354:i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857.
175. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013;14(7):379–472.

## Информация об авторах

**Калюжин Вадим Витальевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

**Тепляков Александр Трофимович** – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Vgelen1970@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

**Беспалова Инна Давидовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

**Калюжина Елена Викторовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhina.e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7978-5327>

**Терентьева Надежда Николаевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней СурГУ, г. Сургут, nadiater@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0462-3526>

**Гракова Елена Викторовна** – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

**Копьева Кристина Васильевна** – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

**Усов Владимир Юрьевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, usov1962@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7978-5514>

**Гарганеева Наталья Петровна** – д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, garganeeva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

**Павленко Ольга Алексеевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, pavlenko.51@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6766-3974>

**Горелова Юнона Валериевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, junonag@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8119-9482>

**Тетенева Анна Валентиновна** – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, anna.dubodelova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4323-2798>

(✉) **Калюжин Вадим Витальевич**, kalyuzhinvv@mail.ru

Поступила в редакцию 14.04.2022;  
одобрена после рецензирования 29.04.2022;  
принята к публикации 25.05.2022