

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623815>

Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса — диагностика и лечение: краткий обзор литературы

С. Лаксоно^{1,2}, П.С. Прамесвари¹¹ Больница Румах Сакит Силоам Цинере, Западная Ява, Индонезия;² Университет Мухаммадии им. проф. Хамки, Тангеранг, Индонезия

АННОТАЦИЯ

Около 64 млн человек в мире страдают сердечной недостаточностью (СН). СН, при которой фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляет $\geq 50\%$, классифицируют как СН с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ). По оценкам, около 50% всех случаев СН приходится на СНсФВ. Нашей целью было описать современные данные по диагностике и лечению СНсФВ. Мы производили поиск литературы, посвящённой диагностике и лечению СНсФВ, в базах данных Google Scholar и PubMed Central (PMC). Существует несколько критериев для диагностики СНсФВ, включая ФВ $>50\%$, признаки диастолической дисфункции, повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида. Высокий (≥ 15) или средний (9–14) показатель отношения скорости митрального притока E к скорости митральной кольцевой релаксации e' (E/e') указывает на вероятность развития СНсФВ. Терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (иНГЛТ-2) уменьшает соотношение E/e' , что свидетельствует об улучшении диастолической функции ЛЖ, как отмечалось в нескольких исследованиях. Продолжительность лечения для достижения этого эффекта составляет от 3 мес до 1 года. иНГЛТ-2 оказывают положительное влияние на эхокардиографические параметры пациентов с СНсФВ. В исследованиях, включённых в обзор, в качестве первичной конечной точки оценки эффективности терапии в основном использовали показатель E/e' .

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа; диастолическая функция левого желудочка; отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации.

Как цитировать:

Лаксоно С., Прамесвари П.С. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса — диагностика и лечение: краткий обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. 71–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623815>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623815>

Heart failure with preserved ejection fraction: A short review of diagnosis and management

Sidhi Laksono^{1,2}, Prita Saskya Prameswari¹

¹ Diagram Heart Hospital Siloam Cinere, West Java, Indonesia;

² Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia

ABSTRACT

Around 64 million persons in the world have heart failure (HF). HF patients with left ventricle ejection fraction (LVEF) of $\geq 50\%$ are classified as having HF with preserved ejection fraction (HFpEF). It is estimated that about fifty percent of all HF is HFpEF. Our aim was to provide evidence of contemporary data regarding diagnosis and management of HFpEF. We conducted literature search through online search such as Google Scholar and PubMed Central (PMC), focusing on diagnosis and management of HFpEF. Several criteria exist for the diagnosis of HFpEF, including EF $> 50\%$, evidence of diastolic dysfunction, elevated brain natriuretic peptide. High (≥ 15) or intermediate (9–14) E/e' index indicates the likelihood of HFpEF. SGLT2I decrease E/e', indicating improvement of LV diastolic function as mentioned in several studies. Treatment duration to achieve this effect spans from 3 months to 1 year. SGLT2I have positive effect on echocardiographic parameter HFpEF patients. In the researches included in the review, E/e' was mainly used as primary end point.

Keywords: HFpEF; SGLT2 inhibitor; left ventricular diastolic function; ratio of the velocity of mitral inflow to the velocity of mitral annular relaxation.

To cite this article:

Laksono S, Prameswari PS. Heart failure with preserved ejection fraction: A short review of diagnosis and management. *CardioSomatics*. 2024;15(1):71–79.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623815>

Received: 24.11.2023

Accepted: 03.02.2024

Published online: 18.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечная недостаточность (СН), при которой фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляет $\geq 50\%$, классифицируется как СН с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ), при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ диагностируют СН со сниженной фракцией выброса (СНснФВ), при ФВ ЛЖ 41–49% — СН со средней фракцией выброса (СНсрФВ). Во всём мире около 64 млн человек страдают СН и, по разным оценкам, 50% всех случаев СН приходится на СНсФВ [1, 2]. По данным исследования, проведённого в одной из больниц Индонезии, 43% пациентов с СН попадают в категорию СНсФВ, при этом наиболее часто возникновение СНсФВ обусловлено нарушением функции клапанов сердца. Вероятно, в развивающихся странах, включая Индонезию, это связано с более высокой распространённостью порока клапанов сердца, вторичным по отношению к ревматической болезни сердца. В то же время в развитых странах СНсФВ обычно возникает вследствие гипертонической болезни сердца [3]. Ведение пациентов с СНсФВ может оказаться сложной задачей из-за ограниченности доказательной базы и числа исследований, посвящённых эффективному лечению этого заболевания [1].

Цель работы — представить современные данные о диагностике и лечении СНсФВ.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск литературы, посвящённой диагностике и лечению СНсФВ, осуществляли в таких системах, как Google Scholar и PubMed Central (PMC), по ключевым словам «сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса». В работу включали исследования, опубликованные за последние 10 лет на английском языке и представленные в открытом доступе. Во внимание принимали журналы, посвящённые диагностике и лечению СНсФВ. В обзор не включали рукописи, опубликованные более 10 лет назад, не связанные темой работы, а также статьи закрытого доступа. В результате авторами было обнаружено 547 рукописей, соответствовавших установленным критериям. После просмотра аннотаций этих работ, авторами были отобраны статьи ($n=20$), которые в итоге составили настоящий обзор.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика

По сведениям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), СНсФВ диагностируют у пациентов с признаками и симптомами СН при нормальной ФВ ЛЖ ($>50\%$). При этом может наблюдаться аномальный вариант нарушения диастолического наполнения ЛЖ, сопровождающийся нарушением его функции [4]. Индонезийская ассоциация кардиологов (Indonesian Heart Association, IHA), помимо критериев диагностики СНсФВ, предложенных

ESC, выделяет также повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP). Наличие этих 3 или более критериев позволяет диагностировать СНсФВ [5].

СН можно выявить с помощью анализа крови на содержание натрийуретических пептидов (НУП). Несмотря на высокую чувствительность и специфичность этого метода, следует отметить, что при некоторых заболеваниях сердца уровень НУП может превышать диагностический порог [6]. В отношении пациентов с ФВ $\geq 50\%$, обследуемых на предмет СН, подверженных одному или нескольким факторам риска развития СНсФВ (ожирение, пожилой возраст, гипертония, сахарный диабет — СД), необходимо учитывать также наличие некардиальной патологии (заболевания лёгких, анемия, физическое истощение), которая может вызывать симптомы и признаки, сходные с таковыми при СН [2].

Значительная часть пациентов с СНсФВ (40%) страдает СД, и прогрессирование СН тесно связано с этим заболеванием. СД может приводить к аномалиям структуры и функций сердца даже при отсутствии других сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклеротических поражений и гипертонии). Такое состояние определяется как диабетическая кардиомиопатия и возникает из-за накопления свободных жирных кислот, изменения кальциевой сигнализации, повышенного окислительного стресса, дисфункции митохондрий и структурных изменений, связанных с СД, в частности с СД 2-го типа [7].

Эхокардиография — очень полезный инструмент для измерения функции и структуры сердца, который позволяет неинвазивно оценить диастолическую дисфункцию ЛЖ. Глобальная продольная деформация может быть использована для оценки систолической дисфункции ЛЖ по длинной оси. Кроме того, эхокардиография позволяет оценить среднее давление заклинивания лёгочных капилляров, что также свидетельствует в пользу СНсФВ.

Для диагностики СНсФВ Европейское общество специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association, HFA) рекомендует применение алгоритма HFA-PEFF, который состоит из 4 этапов (табл. 1).

Шаг 1 — предварительная оценка признаков и симптомов СН, которая должна быть проведена у пациентов с подозрением на СНсФВ. Так, одышка при нагрузке является высокочувствительным, но умеренно специфичным признаком кардиологической проблемы. С другой стороны, ортопноэ — высокоспецифичный симптом, но обладает при этом невысокой чувствительностью. При подозрении на СНсФВ необходимо также проведение электрокардиографии, например, для выявления фибрилляции предсердий (ФП), что позволит с высокой степенью уверенности прогнозировать СНсФВ, а также выполнение нескольких лабораторных исследований (оценка плазменного содержания NT-proBNP/BNP, обследование на наличие СД, тесты для оценки функционального состояния печени и щитовидной железы, развёрнутый анализ крови).

Шаг 2 — диагностическое обследование (эхокардиография и оценка уровня НУП). При эхокардиографической

Таблица 1. Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса
Table 1. Application of the HFA-PEFF algorithm for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction

| | | |
|----|---|---|
| P | Первичное обследование (предварительная оценка) | <ul style="list-style-type: none"> • Симптомы и/или признаки СН • Сопутствующие заболевания / факторы риска ЭКГ • Стандартная эхокардиография • Натрийуретические пептиды • Эргометрия / тест с 6-минутной ходьбой или кардиопульмональные нагрузочные тесты |
| E | Диагностическое обследование (эхокардиография и оценка уровня натрийуретических пептидов) | <ul style="list-style-type: none"> • Комплексная эхокардиография • Натрийуретические пептиды (если оценка на проводилась на этапе 1) |
| F1 | Углублённое обследование (функциональное тестирование в случае неопределённости) | <ul style="list-style-type: none"> • Диастолический стресс-тест: стресс-эхокардиография с физической нагрузкой • Инвазивная оценка гемодинамики |
| F2 | Определение этиологии (окончательная этиология) | <ul style="list-style-type: none"> • Сердечно-сосудистый магнитный резонанс • Кардиальная или некардиальная биопсия • Сцинтиграфия / КТ / ПЭТ • Генетическое тестирование • Специфические лабораторные тесты |

Примечание. ЭКГ — электрокардиограмма, СН — сердечная недостаточность, КТ — компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

Note. ЭКГ — electrocardiogram, CH — heart failure, КТ — computed tomography, ПЭТ — positron emission tomography.

оценке сердца определяют функциональные или морфологические отклонения. Тяжёлые нарушения оценивают в 2 балла (большие критерии), незначительные — в 1 балл (малые критерии).

Показатель BNP оценивают в зависимости от основного ритма сердца, причём у пациентов с синусовым ритмом он ниже, чем у пациентов с ФП, поскольку ФП связана с повышением концентрации BNP. Аналогичным образом умеренное повышение уровня BNP оценивается в 1 балл (малые критерии), более выраженное — в 2 балла (большие критерии). После этого выводят суммарный балл эхокардиографических и натрийуретических показателей (табл. 2). Если сумма баллов ≥ 5 , диагностируют СНсФВ, если ≤ 1 , то СНсФВ можно исключить. Если сумма баллов находится между этими значениями (2–4), на 3-м этапе рекомендовано функциональное тестирование. 2-й этап алгоритма HFA-PEFF также полезен в качестве прогностического инструмента для предсказания риска смерти и повторной госпитализации по поводу острой СН у пациентов с СНсФВ. Оценка, полученная в результате применения алгоритма HFA-PEFF, как непрерывная величина, так и категориальная (6 баллов — высокая, 2–5 баллов — низкая), статистически значимо связана с клиническими исходами (смертность от всех причин и повторная госпитализация) у пациентов с острой декомпенсированной формой СНсФВ после выписки из стационара [8].

Во время функционального тестирования (*Шаг 3*) выполняют более инвазивные тесты для выявления таких гемодинамических изменений, как снижение сократительной функции сердца при физической нагрузке. Инвазивные тесты для измерения конечного диастолического

давления в ЛЖ могут быть использованы для непосредственной диагностики СН, однако они проводятся во время катетеризации сердца. Менее инвазивные тесты, такие как эхокардиография во время физической нагрузки или сразу после неё, могут продемонстрировать значительные гемодинамические изменения, связанные с СН.

Наконец, проведение более специфичных для конкретного заболевания исследований (*Шаг 4*), особенно у тех пациентов, которые не имеют общих факторов риска, может помочь в определении этиологии СН. Причины заболевания могут оказаться самыми разными: ишемические события, инфекции, кардиомиопатия, хроническое воспаление и т. д. [6].

Ведение пациентов

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (SGLT2) являются одними из препаратов 1-й линии терапии СНсФВ наряду с ответственным самолечением, физическими упражнениями, снижением массы тела для пациентов с ожирением и приёмом диуретиков (обычно петлевых) для пациентов с признаками сердечного застоя [9, 10]. Ингибиторы SGLT2 действуют на проксимальный каналец нефрона, вызывая снижение реабсорбции глюкозы и в процессе уменьшая реабсорбцию натрия. Ингибиторы SGLT2 были разработаны для лечения СД 2-го типа, однако последние данные также показали их преимущества в терапии СН.

Противопоказания к применению ингибиторов SGLT2 включают СД 1-го типа, кетоацидоз в анамнезе, рецидивирующие инфекции мочеполовой системы или расчётную скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин на $1,73$ м².

Таблица 2. Диагностическая оценка сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса с применением алгоритма HFA-PEFF
Table 2. Diagnostic assessment of HFpEF using the HFA-PEFF algorithm

| | Функциональные отклонения | Морфологические отклонения | Биомаркёр (СР) | Биомаркёр (ФП) |
|----------------------------|---|---|---|---|
| Большие критерии (2 балла) | е' септальный <7 см/с или е' латеральный <10 см/с или E/e' ср ≥15 или TP >2,8 м/с (СДЛА >35 мм рт.ст.) | иОЛП >34 мл/м ² или иММЛЖ ≥149/122 г/м ² (м/ж) и ОТС >0,42 | NT-proBNP >220 пг/мл, или BNP >80 мкг/мл | NT-proBNP > 660пг/мл, или BNP >240 мкг/мл |
| | | иОЛП 29–34 мл/м ² или иММЛЖ >115/95 г/м ² (м/ж), или ОТС >0,4, или толщина стенки ЛЖ ≥12 мм | NT-proBNP 125–220 пг/мл, или BNP=35–80 мкг/мл | NT-proBNP 365–660 пг/мл, или BNP=105–240 мкг/мл |
| Малые критерии (1 балл) | E/e' ср. 9–14 или GLS <16% | | | |
| Результаты | ≥5 баллов — СНсФВ подтверждена 2–4 балла — промежуточная вероятность СНсФВ, необходим Шаг 3 (функциональное тестирование) ≤1 балл — СНсФВ исключена | | | |

Примечание. СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, BNP — мозговой натрийуретический пептид, иОЛП — индекс объёма левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пептид, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, ОТС — относительная толщина стенок, TP — трикуспидальная регургитация, GLS — глобальная продольная деформация, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса.

Note. СР — sinus rhythm, ФП — atrial fibrillation, BNP — brain natriuretic peptide, иОЛП — left atrial volume index, ЛЖ — left ventricle, иММЛЖ — left ventricular myocardial mass index, NT-proBNP — N-terminal brain natriuretic peptide, СДЛА — systolic pressure in the pulmonary artery, ОТС — relative wall thickness, TP — tricuspid regurgitation, GLS — global longitudinal strain, СНсФВ — heart failure with preserved ejection fraction.

Ингибиторы SGLT2 незначительно повышают уровень креатинина в сыворотке крови (0,2–0,4 мг/дл), вызывают глюкозурию и незначительно повышают гематокрит. В то же время SGLT2 благоприятно влияют на функцию почек в долгосрочной перспективе, поэтому врачам следует рассмотреть возможность продолжения терапии, несмотря на небольшое повышение уровня креатинина в сыворотке крови [11].

Ингибиторы SGLT2 демонстрируют значительные преимущества в минимизации частоты госпитализаций и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД [12]. Так, в 2 клинических исследованиях эффект ингибиторов SGLT2 сравнивали с плацебо. В одном из исследований сравнивали плацебо с дапаглифлозином, в другом — с эмпаглифлозином. В обоих исследованиях наблюдали статистически, но не клинически значимое улучшение показателей качества жизни (по сравнению с плацебо). При этом прирост баллов по опроснику кардиомиопатии Канзас-Сити составил 1,32 [95% доверительный интервал, ДИ 0,45–2,19] при приёме эмпаглифлозина и 1,11 [95% ДИ 1,03–1,21] — при применении дапаглифлозина. В обоих исследованиях сообщалось о снижении частоты госпитализации по поводу СН или смерти по причине сердечно-сосудистой патологии на 18–21% при использовании ингибиторов SGLT2. Частота событий на 100 пациенто-лет составила 8,7 для плацебо против 6,9 для эмпаглифлозина и 9,6 для плацебо против 7,8 для дапаглифлозина. В обоих исследованиях не было установлено значительного снижения сердечно-сосудистой

смертности у пациентов, получавших ингибиторы SGLT2. Основное преимущество ингибиторов было обусловлено более низкой частотой госпитализаций [1].

Рекомендации ESC по лечению СНсФВ также применимы к пациентам с СНсрФВ. Диуретики — это препараты, которые минимизируют признаки и симптомы СН за счёт уменьшения застойных явлений. Во всём спектре ФВ только небиволол снижает смертность и госпитализацию, тогда как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов не смогли снизить смертность при СНсФВ или СНсрФВ [2].

Воздействие ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа на сердечные миоциты *in vitro*

Патогенез диастолической дисфункции включает в себя несколько патофизиологических факторов. Отложение коллагена вызывает интерстициальный фиброз миокарда и, как следствие, увеличение жёсткости стенки ЛЖ. На свиньях, получавших эмпаглифлозин, было продемонстрировано, что отложение коллагена в кардиомиоцитах уменьшается по сравнению с плацебо, при этом также уменьшается объём внеклеточного матрикса. В этой группе наблюдали снижение интенсивности экспрессии генов коллагена I типа и профибротического цитокина TGF-β (TGF — трансформирующий фактор роста) [13].

Анализ *in vitro* показал, что ингибиторы SGLT2 способствуют фосфорилированию миофибры кардиомиоцитов в миокарде человека и крысы, что благоприятствует улучшению диастолической функции ЛЖ [6]. Сопутствующие заболевания, обычно существующие у пациентов с СНсФВ, вызывают прооксидантное состояние в клетках и микрососудистые осложнения [13, 14]. Эти механизмы обуславливают снижение биодоступности оксида азота, количества циклического монофосфата и активности протеинкиназы G (PKG) в кардиомиоцитах. Снижение активности PKG, в свою очередь, уменьшает фосфорилирование титина (внутриклеточного белка, вызывающего жёсткость кардиомиоцитов). Компенсаторная гипертрофия в меньшей степени была выражена у свиней, получающих эмпаглифлозин, о чём свидетельствуют меньшие размеры кардиомиоцитов [13].

Воздействие ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа на диастолическую функцию у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса

Врачам важно понимать влияние ингибиторов SGLT2 на диастолическую функцию ЛЖ, поскольку это один из критериев диагностики СНсФВ. В нашем обзоре литературы в качестве первичной конечной точки для измерения диастолической функции ЛЖ рассматривали отношение скорости митрального притока E к скорости митральной кольцевой релаксации e' (E/e'; табл. 3).

В рандомизированном контролируемом исследовании Akasaka и соавт. не было обнаружено значительного улучшения показателя E/e'. Авторы указали, что возможной причиной может быть недостаточная продолжительность

терапии (24 нед). Другие исследования продемонстрировали значительную пользу ингибиторов SGLT2 для пациентов с СНсФВ в том случае, если лечение проводили в течение более длительного времени. Так, например, в исследовании DECLARE-TIMI 58 наблюдали профилактический эффект ингибиторов SGLT2 в отношении снижения частоты госпитализации при СН после 1 года терапии [15].

Результаты исследования Soga и соавт. свидетельствуют о том, что дапаглифлозин улучшает диастолическую функцию ЛЖ после 6 мес приёма, о чём свидетельствует значительное снижение соотношения E/e': с 9,3 (7,7–11,8) до 8,5 (6,6–10,7) см/с ($p=0,020$) [7]. В исследовании Sakai и Miura отмечено значительное снижение соотношения скорости раннего пика E и предсердного пика A — E/A (среднее значение \pm стандартное отклонение, $-0,06 \pm 0,007$; $p=0,048$), септального E/e' ($-6,73 \pm 0,009$; $p=0,003$) и латерального E/e' ($-8,35 \pm 0,008$, $p=0,044$), а также другие положительные эффекты SGLT2i, такие как снижение массы тела и артериального давления [16]. Ожирение и гипертония, а также микрососудистые изменения — предикторы развития симптоматической СН у пациентов с СД 2-го типа. Прогрессирование СН в конечном итоге приводит к увеличению размеров ЛЖ и снижению других показателей работы сердца [17].

Matsutani и соавт. продемонстрировали улучшение диастолической функции ЛЖ в течение 3 мес после приёма канаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа. В этом исследовании также было обнаружено, что улучшение показателей гемоглобина (Hb) в значительной степени коррелирует с изменениями септального E/e' ($p=0,002$) и выступает независимым прогностическим фактором изменений соотношения E/e'. Возможный механизм этой корреляции обусловлен улучшением доставки кислорода к тканям миокарда,

Таблица 3. Воздействие ингибиторов SGLT2 на диастолическую функцию левого желудочка в исследованиях на людях [15–18]
Table 3. Human studies showing the effect of SGLT2-i on left ventricle diastolic function [15–18]

| Авторы | Субъекты исследования | Дизайн исследования | Размер выборки | Лечение | Препарат сравнения | Влияние на первичную конечную точку |
|--------------------|---------------------------------|---|----------------|---|--------------------|---|
| Sakai и Miura | Пациенты с СД 2-го типа и СНсФВ | Проспективное когортное исследование | 184 | Эмпаглифлозин vs лузоглифлозин vs тофоглифлозин | - | Значительное снижение септального E/e' ($-6,73 \pm 0,009$; $p=0,003$) и латерального E/e' ($-8,35 \pm 0,008$, $p=0,044$) через 12 нед |
| Akasaka и соавт. | Пациенты с СД 2-го типа и СНсФВ | Рандомизированное контролируемое исследование | 68 | Ипраглифлозин | Обычное лечение | E/e' составляло $11,0 \pm 2,8$ в исходном состоянии и $10,4 \pm 2,8$ через 24 нед (разница незначительна) |
| Matsutani и соавт. | Пациенты с СД 2-го типа и СНсФВ | Проспективное исследование | 37 | Канаглифлозин | - | Среднее значение септального E/e' значительно уменьшилось (с $13,7 \pm 3,5$ до $12,1 \pm 2,8$; $p=0,001$) |
| Soga и соавт. | Пациенты с СД 2-го типа и ХСН | Проспективное исследование | 58 | Дапаглифлозин | - | Через 6 мес после приёма дапаглифлозина соотношение E/e' значительно снизилось: с 9,3 до 8,5 см/с ($p=0,020$) |

Примечание. СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса.

Note. СНсФВ — heart failure with preserved ejection fraction.

что приводит к улучшению диастолической функции. Также было обнаружено, что при приёме ингибиторов SGLT2 повышается содержание эритропоэтина, поскольку ингибирование глюкозы в проксимальных канальцах почек снижает потребление кислорода и тем самым ускоряет восстановление выработки эритропоэтина. Как показано в других исследованиях, эритропоэтин обладает кардиопротекторным действием. Другой возможный механизм повышения концентрации Hb — это уменьшение объёма плазмы крови вследствие осмотического диуреза и натрийуретического эффекта. Такое уменьшение внутрисосудистого объёма снижает нагрузку на сердце у пациентов с СН [18].

Рандомизированное контролируемое исследование Santos-Gallego и соавт. с участием 84 пациентов с СНсФВ показало, что у пациентов, получавших эмпаглифлозин, имело место большее снижение конечного диастолического и систолического объёма ЛЖ, а также снижение массы ЛЖ по сравнению с группой, получавшей плацебо. Помимо эффективности, это исследование также продемонстрировало хороший профиль безопасности применения ингибиторов SGLT2 у недиабетиков в связи с отсутствием случаев гипогликемии, кетоацидоза, мочевых/генитальных инфекций или ампутаций [19].

В вышеупомянутых исследованиях принимали участие пациенты с СД 2-го типа. Число исследований, посвящённых воздействию ингибиторов SGLT2 на недиабетических пациентов с СНсФВ, ограничено. Однако проводились исследования ингибиторов SGLT2 на недиабетических животных моделях (табл. 4). Так, Carretta и соавт. сообщали, что у недиабетических крыс с гипертонией и диастолической дисфункцией 6-недельный приём дапаглифлозина улучшил диастолические параметры, что проявилось увеличением отношения E/A и снижением конечной диастолической жёсткости ЛЖ, измеренной по отношению конечно-диастолического давления к конечно-диастолическому объёму [20].

В исследовании Santos-Gallego и соавт., которое проводилось на свиньях с СНсФВ после инфаркта миокарда,

сообщалось об улучшении эхокардиографических параметров диастолической функции, что может дать полезную информацию для будущих работ на моделях с СНсФВ на людях. Более высокое значение величины e' по сравнению с плацебо было достигнуто после приёма эмпаглифлозина в течение 2 мес после перенесённого инфаркта миокарда. В группе приёма эмпаглифлозина также наблюдали улучшение расслабления ЛЖ, о чём свидетельствовали более высокая скорость распространения волны в M-режиме и время изоволюметрического расслабления. У свиней, получавших эмпаглифлозин, отмечено более низкое соотношение E/ e' [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы SGLT2 оказывают положительное воздействие на эхокардиографические параметры, по которым диагностируют СНсФВ. В исследованиях, включённых в наш обзор, в качестве первичной конечной точки в основном использовали показатель E/ e' . По мере накопления данных и их анализа возможно, что в будущих рекомендациях будет предусмотрено разделение между терапией СНсФВ, СНсрФВ и СНснФВ. Для изучения воздействия ингибиторов SGLT2 на недиабетических пациентов с СНсФВ необходимо проведение дополнительных исследований, чтобы определить их безопасность и эффективность в лечении СНсФВ независимо от коморбидных состояний пациентов. Как указывалось выше, промежуточное соотношение E/ e' (9–14) обладает меньшей чувствительностью при диагностике СНсФВ. Не рекомендуется его использование в качестве единственного эхокардиографического критерия. Настоящая работа представляет собой обзор литературы с включением лишь 20 работ. В некоторых исследованиях размер выборки был небольшим, поэтому доказательная база ограничена. Для определения эффективности и безопасности ингибиторов SGLT2 в лечении СНсФВ необходимо дальнейшее выполнение систематических обзоров или метаанализов.

Таблица 4. Воздействие ингибиторов SGLT2 на диастолическую функцию левого желудочка в исследованиях на животных [13, 20]
Table 4. Animal studies showing the effect of SGLT2i on LV diastolic function [13, 20]

| Авторы | Субъекты исследования | Дизайн исследования | Размер выборки | Используемый препарат | Сравнение | Результаты |
|-------------------------|--|---|----------------|-----------------------|--|---|
| Santos-Gallego и соавт. | Недиабетические свиньи с СНсФВ после индукции инфаркта миокарда | Рандомизированное контролируемое исследование | 14 | Эмпаглифлозин | Плацебо | Более низкое соотношение E/ e' ($p < 0,05$) после 2 мес приёма препарата |
| Carretta и соавт. | Недиабетические крысы с прогрессирующей гипертонией и диастолической дисфункцией | Рандомизированное контролируемое исследование | 75 | Дапаглифлозин | Плацебо и крысы с низкосолевого диеты в качестве сопоставимой по возрасту контрольной группы | Увеличение отношения E/A ($p < 0,001$), уменьшение времени замедления раннего наполнения ЛЖ ($p < 0,05$) и времени изоволюметрического расслабления ($p < 0,001$) после 6 нед приёма дапаглифлозина |

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С. Лаксоно — идея работы, написание и редактирование рукописи, утверждение финальной версии рукописи; П.С. Прамесвари — сбор и анализ данных, подготовка и написание рукописи.

Источник финансирования. Не указан.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. S. Laksono is responsible for the design of the manuscript, manuscript editing, manuscript reviewing, final revision and is the corresponding author; P.S. Prameswari is responsible for the data acquisition, data analysis, manuscript preparation and writing.

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Redfield M.M., Borlaug B.A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review // *JAMA*. 2023. Vol. 329, N 10. P. 827–838. doi: 10.1001/jama.2023.2020
2. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 36. P. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021. Oct 14.
3. Mumpuni H., Adhi Kusumastuti D., Purnasidha Bagaswoto H., Yuli Setianto B. Epidemiology, Aetiology and Risk Profile of Heart Failure in a Tertiary Referral Hospital: a Report from the Sardjito Heart Failure Registry // *Acta Cardiologia Indonesiana*. 2020. Vol. 7, N 1. P. 7–12.
4. Egashira K., Sueta D., Komorita T., et al. HFA-PEFF scores: prognostic value in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction // *Korean J Intern Med*. 2022. Vol. 37, N 1. P. 96–108. doi: 10.3904/kjim.2021.272
5. PERKI. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular. Indonesia, 2020. P. 848–853.
6. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association. N HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2019. Vol. 40, N 40. P. 3297–3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J* // 2021. Vol. 42, N 13. P. 1274.
7. Laksono S., Hosea G.T., Nursshofa Z. Diabetic Cardiomyopathy: Pathophysiology and Novel Therapies // *Brown Hospital Medicine*. 2022. Vol. 1. N 3. Режим доступа: <https://bhm.scholasticahq.com/article/37850-diabetic-cardiomyopathy-pathophysiology-and-novel-therapies>. doi: 10.56305/001c.37850
8. Sotomi Y., Iwakura K., Hikoso S., et al. Prognostic significance of the HFA-PEFF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction // *ESC Heart Fail*. 2021. Vol. 8, N 3. P. 2154–2164. doi: 10.1002/ehf2.13302
9. Putra M.G.D., Laksono S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT 2) Inhibitor as A Therapy For Heart Failure With Low Ejection Fraction (HFrEF) // *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2022. Vol. 12. N 2. P. 148–55.
10. Laksono S. Heart Failure Clinic: A Practical Guide for Health Practitioners in Hospitals // *Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan*. 2022. Vol. 5. N 1. P. 32–36.
11. Besmaya B.M., Laksono S. Mekanisme Penghambat Sodium-Glukosa Transport Protein-2 (SGLT2-i) pada Penyakit Kardiovaskular: Sebuah Tinjauan // *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*. 2023. Vol. 5, N 1. P. 71–85. doi: 10.24123/mpi.v5i1.5266
12. Laksono S., Syukran. Management of Heart Failure in the Hospital: A Clinical Approach // *Ahmad Dahlan Medical Journal*. 2023. Vol. 4. N 2. P. 117–132.
13. Santos-Gallego C.G., Requena-Ibanez J.A., San Antonio R., et al. Empagliflozin Ameliorates Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Fibrosis / Stiffness in Nondiabetic Heart Failure: A Multimodality Study // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021. Vol. 14, N 2. P. 393–407. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.042
14. Redfield M.M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N 19. P. 1868–1877. doi: 10.1056/NEJMcp1511175
15. Akasaka H., Sugimoto K., Shintani A., et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study // *Geriatr Gerontol Int*. 2022. Vol. 22, N 4. P. 298–304. doi: 10.1111/ggi.14363
16. Sakai T., Miura S. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Vascular Endothelial and Diastolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction — Novel Prospective Cohort Study // *Circ Rep*. 2019. Vol. 1, N 7. P. 286–295. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0018
17. Soga F., Tanaka H., Tatsumi K., et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure UMIN000019789 UMIN // *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17, N 1. P. 132. doi: 10.1186/s12933-018-0775-z
18. Matsutani D., Sakamoto M., Kayama Y., et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17, N 1. P. 73. doi: 10.1186/s12933-018-0717-9
19. Santos-Gallego C.G., Vargas-Delgado A.P., Requena-Ibanez J.A., et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 77, N 3. P. 243–255. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008
20. Cappetta D., De Angelis A., Ciuffreda L.P., et al. Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium // *Pharmacol Res*. 2020. N 157. P. 104781. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104781

REFERENCES

1. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023;329(10):827–838. doi: 10.1001/jama.2023.2020
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo 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. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021. Oct 14
3. Mumpuni H, Adhi Kusumastuti D, Purnasidha Bagaswoto H, Yuli Setianto B. Epidemiology, Aetiology and Risk Profile of Heart Failure in a Tertiary Referral Hospital: a Report from the Sardjito Heart Failure Registry. *Acta Cardiologia Indonesiana*. 2020;7(1):7–12.
4. Egashira K, Sueta D, Komorita T, et al. HFA-PEFF scores: prognostic value in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Korean J Intern Med*. 2022;37(1):96–108. doi: 10.3904/kjim.2021.272
5. PERKI. *Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular*. Indonesia; 2020. P. 848–853.
6. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297–3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(13):1274.
7. Laksono S, Hosea GT, Nurushofa Z. Diabetic Cardiomyopathy: Pathophysiology and Novel Therapies. *Brown Hospital Medicine*. 2022;1(3). Available from: <https://bhm.scholasticahq.com/article/37850-diabetic-cardiomyopathy-pathophysiology-and-novel-therapies>. doi: 10.56305/001c.37850
8. Sotomi Y, Iwakura K, Hikoso S, et al. Prognostic significance of the HFA-PEFF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):2154–2164. doi: 10.1002/ehf2.13302
9. Putra MGD, Laksono S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT 2) Inhibitor as A Therapy For Heart Failure With Low Ejection Fraction (HFrEF). *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2022;12(2):148–55.
10. Laksono S. Heart Failure Clinic: A Practical Guide for Health Practitioners in Hospitals. *Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan*. 2022;5(1):32–36.
11. Besmaya BM, Laksono S. Mekanisme Penghambat Sodium-Glukosa Transport Protein-2 (SGLT2-i) pada Penyakit Kardiovaskular: Sebuah Tinjauan. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*. 2023;5(1):71–85. (In Indonesian). doi: 10.24123/mppi.v5i1.5266
12. Laksono S, Syukran. Management of Heart Failure in the Hospital: A Clinical Approach. *Ahmad Dahlan Medical Journal*. 2023;4(2):117–132.
13. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Fibrosis/Stiffness in Nondiabetic Heart Failure: A Multimodality Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(2):393–407. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.042
14. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1868–1877. doi: 10.1056/NEJMcp1511175
15. Akasaka H, Sugimoto K, Shintani A, et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22(4):298–304. doi: 10.1111/ggi.14363
16. Sakai T, Miura S. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Vascular Endothelial and Diastolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction — Novel Prospective Cohort Study. *Circ Rep*. 2019;1(7):286–295. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0018
17. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):132. doi: 10.1186/s12933-018-0775-z
18. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):73. doi: 10.1186/s12933-018-0717-9
19. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):243–255. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008
20. Cappetta D, De Angelis A, Ciuffreda LP, et al. Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium. *Pharmacol Res*. 2020;(157):104781. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104781

ОБ АВТОРАХ

* **Лаксоно Сидхи**, врач, менеджер здравоохранения;
адрес: Индонезия, 13460, Тангеранг, провинция Бантен,
Джл. Раден Патах д. 1;
ORCID: 0000-0002-2959-8937;
e-mail: sidhilaksono@uhamka.ac.id

Прамесвари Прита Саскя;
ORCID: 0009-0004-0948-6307;
e-mail: pritaprameswari@gmail.com

AUTHORS INFO

* **Laksono Sidhi**, MD, healthcare manager;
address: 1 Jl. Raden Patah Str., Tangerang City, Banten Province,
13460, Indonesia;
ORCID: 0000-0002-2959-8937;
e-mail: sidhilaksono@uhamka.ac.id

Prita Saskya Prameswari;
ORCID: 0009-0004-0948-6307;
e-mail: pritaprameswari@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author