DOI: 10.18087/cardio.2609

Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г.
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу?

Ключевые слова: сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНпФВ, классификация сердечной недостаточности, клинический фенотип сердечной недостаточности

Ссылка для цитирования: Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? Кардиология. 2018;58(S12):4–10

Резюме

В статье обсуждается вопрос клинической целесообразности выделения в отдельную классификационную подгруппу больных с СН и промежуточной ФВ 40–49%. Анализ результатов исследований 2017–2018 гг., посвященных проблеме больных с промежуточной ФВ ЛЖ, показал, что эта подгруппа крайне гетерогенна, по ряду клинико-демографических показателей занимает промежуточное место между больными СН с низкой (<40%) и с сохранной (>50%) ФВ ЛЖ. Однако реакция на терапию β-АБ и ингибиторами РААС у больных с промежуточной ФВ ЛЖ положительна и близка к той, которую демонстрируют больные с низкой ФВ ЛЖ. Это принципиально отличает больных с промежуточной ФВ от больных СН и с сохранной ФВ ЛЖ, у которых положительного эффекта такой терапии, как правило, не наблюдается. Одной из главных причин такого отличия является различие этиологических причин, а значит, и патогенеза развития СН: у больных с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ это в основном ИБС (т. н. «ишемический» фенотип), у больных с сохранной ФВ ЛЖ – несердечные причины («неишемический» фенотип). Поскольку у больных с промежуточной ФВ ЛЖ «неишемический» фенотип встречается также достаточно часто, то при создании новой классификации СН, помимо ФВ ЛЖ, следует обязательно указывать клинический фенотип заболевания, что особенно важно для больных с промежуточной ФВ ЛЖ 40–49%. Изучению вариантов клинических фенотипов больных СН должны быть посвящены последующие исследования.

Ageev F. T., Ovchinnikov A. G.
FSBO National Medical research center of cardiology
of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia

Heart failure with mid-range ejection fraction: are there clinical reasons in introduction of this new group as a distinct entity?

Keywords: heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF), HFiEF, heart failure classification, clinical phenotype of heart failure

For citation: Ageev F. T., Ovchinnikov A. G. Heart failure with mid-range ejection fraction: are there clinical reasons in introduction of this new group as a distinct entity? Kardiologiia. 2018;58(S12):4–10

Summary

The article discusses the clinical expedience of isolating into a separate classification subgroup of patients with heart failure and a mid-range ejection fraction (EF) of 40–49%. Analysis of studies 2017–2018 focusing on the issue of patients with mid-range LV EF showed that this subgroup is highly heterogenous and by some clinical and demographic parameters takes an intermediate position between heart failure (HF) patients with reduced (<40%) and preserved (>50%) LV EF. However, patients with mid-range LV EF positively respond to beta-blocker and RAAS inhibitor therapy, and their response is close to that of patients with reduced LV EF. This is a principal difference between patients with mid-range and preserved LV EF who generally do not display any beneficial effect of such therapy. One of the major causes for such difference is a dissimilarity of HF etiology and, hence, pathogenesis in patients with reduced and mid-range LV EF: primarily IHD (so-called “ischemic” phenotype) in patients with reduced and mid-range LV EF and non-cardiac causes (“non-ischemic” phenotype) in patients with preserved LV EF. Since the nonischemic phenotype is also rather common among patients with mid-range LV EF a new HF classification should definitely indicate, in addition to LV EF, the clinical phenotype of disease, which is particularly important for patients with mid-range LV EF of 40–49%. Further studies should focus on variants of HF clinical phenotypes.

В последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению СН 2016 г. впервые было предложено выделить больных с СН и ФВ от 40 до 49% (промежуточная ФВ) в отдельную классификационную группу [1]. Необходимость такого выделения объяснялась стремлением «… стимулировать научные исследования базовых характеристик, патофизиологии и лечения этой категории больных СН» [1].

Действительно, подавляющее большинство выполненных до этого времени рандомизированных клинических исследований (РКИ), как правило, проводились у больных с ФВ ЛЖ <40% (или реже <45%) и мало затрагивали больных с ФВ 40–49%. Единичные работы включали больных с ФВ >45%. Очевидно, что категория больных СН и ФВ 40–49% была плохо исследована как в плане патогенетических механизмов развития, так и эффективности терапии, чисто эмпирически занимая промежуточное положение между больными с очевидно низкой (<40%) и очевидно сохранной (>50%) ФВ ЛЖ.

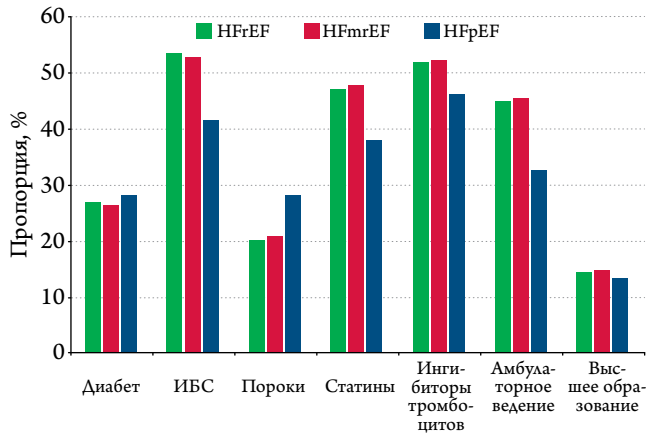
Тем не менее, как мы уже писали ранее, такие исследования крайне необходимы, поскольку число больных с СН и промежуточной ФВ достаточно велико (15–20% всей популяции больных СН), а механизмы развития СН у них и подходы к терапии не изучены вовсе [2].

Именно по этой причине в последующий период 2017–2018 гг. в Европе и США было целенаправленно проведено несколько специальных обсервационных исследований и регистров, а также субанализов выполненных ранее РКИ, результаты которых позволили несколько прояснить ситуацию с этиологическими приоритетами и эффективностью лечения больных СН и с промежуточной ФВ [3–16].

Клинический фенотип

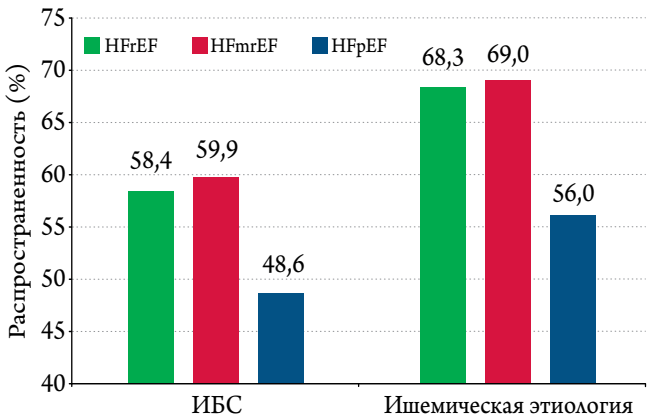
Шведский регистр стал одним из самых больших клинико-демографических исследований больных СН и разной ФВ ЛЖ [3]. Из 42061 больного 56% имели низкую ФВ <40%, 21% – промежуточную ФВ 40–49% и 23% – сохранную ФВ ≥50%. Сравнение больных в этих трех подгруппах показало, что пациенты с СН и ФВ 40–49% по большинству клинико-демографических показателей, включая пол, возраст, ряд сопутствующих заболеваний (и еще по 15 показателям), расположились как бы посередине – между больными с низкой и сохранной ФВ ЛЖ. Ключевым фактором, отличающим подгруппы, оказалась этиология заболевания. У больных с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ самой частой причиной декомпенсации была ИБС (у 53 и 54% больных соответственно), в то время как у больных с сохранной ФВ ИБС встречалась значительно реже – всего у 42% больных (рис. 1). Аналогичное одинаковое преобладание ИБС среди причин развития СН у больных с низкой и с промежуточной ФВ ЛЖ было отмечено в субанализе исследования CHARM [4], а также в ряде других исследований [5]. Так, в большом обсервационном исследовании GWTG-HF, в которое было включено более 99 тысяч больных СН, госпитализированных в 305 стационаров в США, более половины больных из подгрупп как с низкой, так и с промежуточной ФВ ЛЖ имели в анамнезе коронарную болезнь сердца или ишемию миокарда [6, 7] (рис. 2). Такое преобладание и одинаковая частота встречаемости ИБС как этиологической причины СН у больных с низкой и с промежуточной ФВ ЛЖ позволяет считать, что эти больные имеют один и тот же приоритетный механизм развития СН, но находятся на разных стадиях ишемического повреждения сердечной мышцы и сниже-

Рис. 1. Некоторые базовые характеристики пациентов с СН и низкой (HFrEF), промежуточной (HFmrEF) или сохранной ФВ ЛЖ (HFpEF), по данным Шведского регистра



Встречаемость ИБС у больных со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ практически одинакова – 54 и 53%, соответственно, у больных с сохранной ФВ ЛЖ – 42%

Рис. 2. Распространенность ишемического фенотипа среди этиологических причин СН с низкой (HFrEF), промежуточной (HFmEF) и сохранной (HFpEF) ФВ ЛЖ

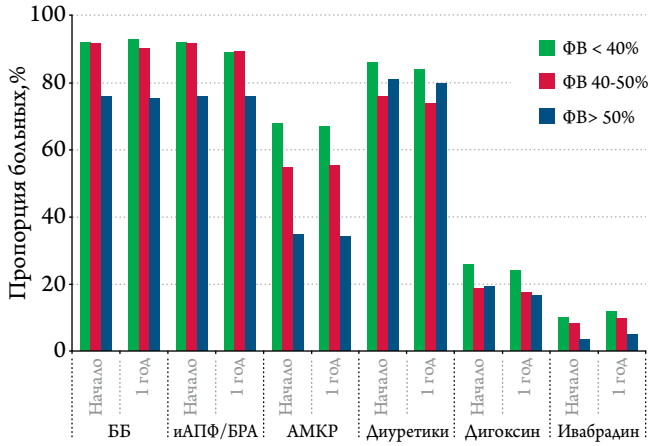


Дано по Lam , Teng. JACC-HF 2016 [7].

ния сократительной способности, что проявляется разной степенью снижения ФВ ЛЖ.

Значительное присутствие ИБС среди этиологических причин СН не исключает у таких больных (особенно с промежуточной ФВ) сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии (АГ) с гипертрофией ЛЖ, СД, хронической обструктивной болезни легких, ожирения и др.), которые также способны вносить свой «вклад» в развитие СН. Более того, как показали наши собственные исследования, именно сопутствующие заболевания (АГ с гипертрофией ЛЖ в первую очередь) чаще всего (в 72% случаев) приводят к развитию СН с сохранной ФВ и гораздо реже к развитию ишемического фенотипа СН (всего в 8% случаев) [17]. Тем не менее у больных с СН и промежуточной ФВ (как и у больных с низкой ФВ) дальнейшее прогрессирование СН, вероятность госпитализации и смерти, а также реакцию на терапию прежде всего предопределяет именно преобладающий фенотип ИБС.

Рис. 3. Препараты, прописанные 9 134 больным в начале и спустя 1 год наблюдения в группах с разной ФВ ЛЖ

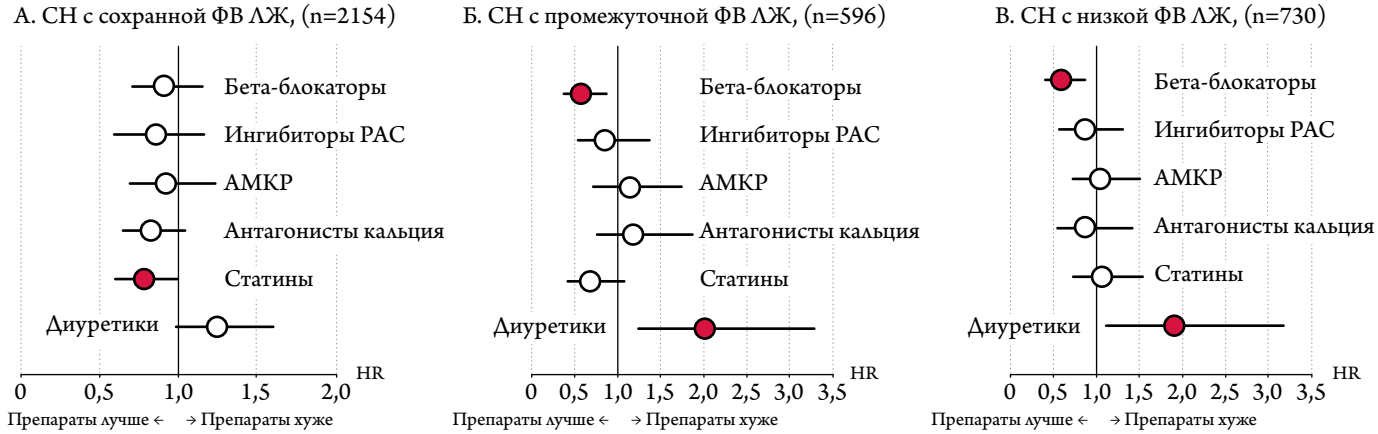


ББ – бета-адреноблокаторы, иАПФ/БРА – ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов к ангиотензину, АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов [5].

Реакция на терапию

В ходе последнего большого Европейского регистра ESC-HF-LT Registry, в котором изучалась эпидемиология и клинические исходы 9134 больных СН с разной ФВ ЛЖ, было показано, что больные с промежуточной ФВ лечатся фактически так же, как и больные с низкой ФВ ЛЖ, и получают «обязательные» в таких случаях β-АБ и иАПФ/сартаны более чем в 90% случаев [5] (рис. 3). В отличие от этих больных, назначение тех же препаратов больным СН и с сохранной ФВ происходит менее чем в 75% случаев. Это соотношение сохраняется и год спустя. Одним из объяснений разницы в частоте назначения препаратов, в частности, иАПФ/сартанов и особенно β-АБ, авторы считают преобладание фенотипа ИБС в подгруппах больных СН как с низкой, так и с промежуточной ФВ ЛЖ, который требует обязательного применения этих классов препаратов. Преобладающий фенотип ИБС у таких больных, в свою очередь, является одним из объяснений разной эффективности лечения больных СН. Так, в регистре CHART-2 [8] эффективность влияния препаратов у больных СН была различной в подгруппах с разной исходной величиной ФВ ЛЖ: β-АБ достоверно и примерно в равной степени улучшали прогноз лишь у больных с промежуточной и низкой ФВ и не влияли на выживаемость у больных с сохранной ФВ ЛЖ (рис. 4). То есть факт связи эффективности терапии β-АБ с исходной величиной ФВ, казалось бы, очевиден. Однако если принять во внимание то обстоятельство, что самой частой причиной развития СН у больных с низкой и промежуточной ФВ была ИБС, то самостоятельная предопределяющая роль исходной ФВ становится уже не столь очевидной. Таким образом, одинаковая положительная реакция на терапию β-АБ пациентов с СН, протекающей с низкой/промежуточной ФВ ЛЖ (которые

Рис. 4. Прогностическое влияние препаратов у больных СН в зависимости от ФВ ЛЖ



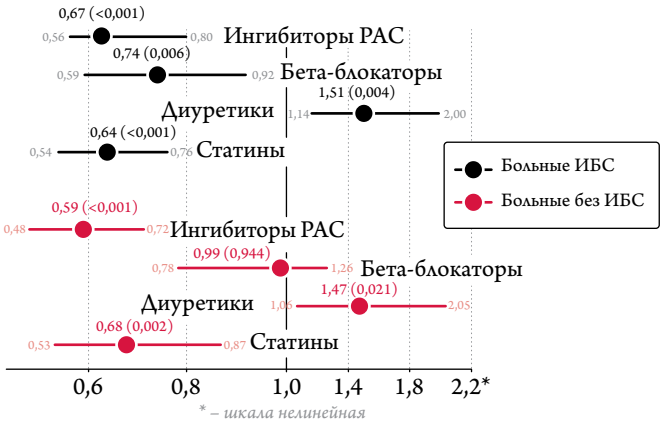
Красным цветом обозначены препараты с достоверным влиянием

чаще имеют ишемический фенотип СН), и, напротив, отсутствие положительной реакции у больных с сохранной ФВ (которые чаще имеют неишемический фенотип СН) свидетельствует о том, что не только величина ФВ, но и этиология СН определяет картину заболевания, реакцию на лечение и прогноз.

Особо отчетливо это было подтверждено в ходе субанализа упомянутого выше Шведского регистра [3]. Так, эффективность влияния терапии β-АБ на годичную смертность в подгруппе больных с промежуточной ФВ прямо зависела от наличия у них ишемического фенотипа: у больных с ИБС в анамнезе смертность снижалась, у больных без ИБС в анамнезе – практически не менялась (рис. 5).

Еще одним важным подтверждением ведущей роли ишемического фенотипа по влиянию на прогноз больных СН стал субанализ исследования CHARM [4], который показал, что терапия не только β-АБ, но и другими рекомендованными для СН препаратами, в данном случае – кандесартаном, способна снижать риск развития первичной точки. Однако эта закономерность касается только больных с низкой или промежуточной ФВ ЛЖ, бóльшая часть которых была представлена больными ИБС (рис. 6).

Рис. 5. Различная взаимосвязь между применением соответствующего препарата и 1-летней смертностью в подгруппе больных с промежуточной ФВ ЛЖ в зависимости от наличия ишемической или неишемической этиологии СН



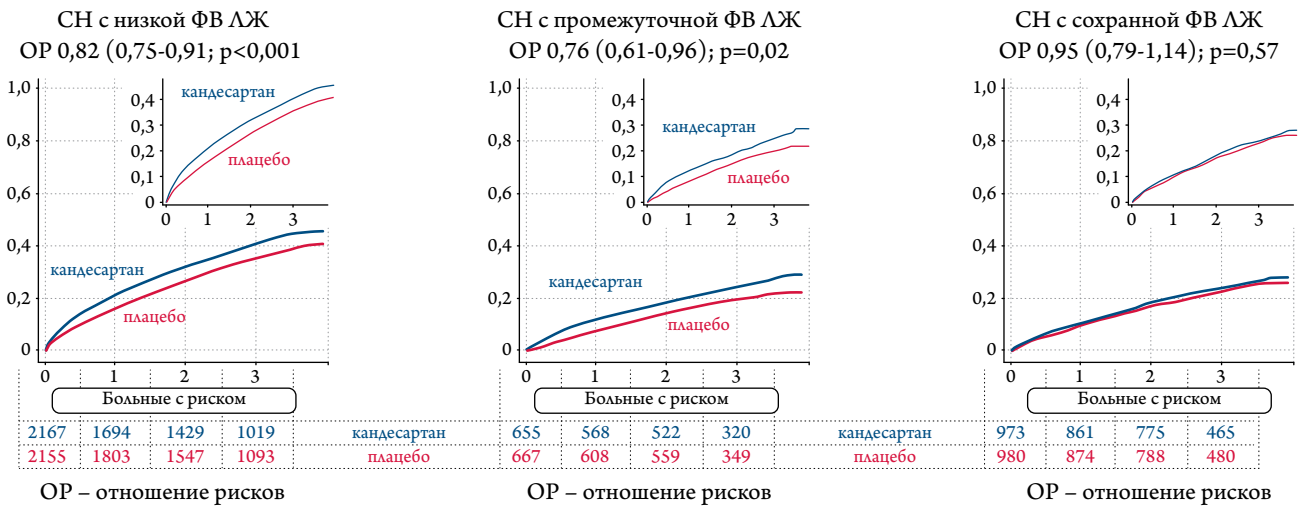
Таким образом, идентичность положительной реакции на терапию больных СН с промежуточной и с низкой ФВ ЛЖ свидетельствует в пользу той теории, что большинство из них представляют одну и ту же классификационную подгруппу, объединяющим началом которой является преобладание ишемической этиологии (фенотипа) декомпенсации.

Аналогичное заключение было сделано по результатам крупного обсервационного исследования TIME-CHF [9], с участием 622 пациентов с СН и разной ФВ, в том числе 108 (17%) из которых соответствовали критериям СН с промежуточной ФВ ЛЖ. На протяжении почти 5 лет проводилась оценка выживаемости больных в группах терапии, проводимой «под контролем симптомов» и терапии «под контролем NT-proBNP».

В результате было показано, что выживаемость больных лучше в группе терапии «под контролем NT-proBNP», однако преимущество этой стратегии проявило себя только у больных с низкой или промежуточной ФВ ЛЖ. Почему? По мнению авторов, потому, что «СН с промежуточной ФВ является той же категорией, что и СН с низкой ФВ из-за высокого преобладания у них коронарной болезни сердца и связанной с этим одинаковой эффективностью терапии (по критерию NTproBNP) по сравнению с СН и сохранной ФВ».

Исходя из вышеизложенных фактов можно предположить, что выделение больных с СН и ФВ ЛЖ 40–49% в отдельную «подгруппу больных с промежуточной ФВ» теряет всякий клинический смысл, поскольку превалирующая ишемическая этиология СН и реак-

Рис. 6. Эффект кандесартана на первичную точку в зависимости от ФВ ЛЖ



ция на терапию этих больных мало отличается от того, что наблюдается у больных СН с ФВ ЛЖ <40%. Поэтому если в качестве классифицирующего критерия выбирать одну только величину ФВ ЛЖ, то единственным «водоразделом» следует признать уровень ФВ ЛЖ = 50%, выше которого (сохранная ФВ ЛЖ) или ниже которого (сниженная ФВ ЛЖ) больные СН диаметрально отличаются по принципиальным клинико-демографическим показателям, включая этиологию, реакцию на терапию и прогноз.

Анализ работ по изучению больных СН и промежуточный ФВ оказался очень полезен, поскольку показал, что классификация больных, основанная исключительно на величине ФВ, без учета характера основного заболевания («сердечного» или «несердечного»), может привести к ошибочному выбору патофизиологически необоснованного лечения.

Показательным в этом отношении стало исследование Ashish Rastogi [10], в котором авторы ретроспективно оценили результаты терапии 168 больных СН с промежуточной ФВ ЛЖ с учетом того, какая ФВ ЛЖ у них была до включения в исследование. По результатам терапии эти 168 больных были разделены на 3 группы: 1-я – те, у кого ФВ до включения была <40%, а стала > 40% (улучшение – 73% больных); 2-я – те, у кого ФВ как была 40–50%, так и осталась (без динамики – 10%); 3-я – те, чья ФВ ЛЖ была исходно >50%, а стала < 50% (ухудшение – 17%). Анализ этиологических причин показал, что большинство пациентов с улучшением ФВ ЛЖ были с ИБС, а с ухудшением – с гипертонией и диастолической дисфункцией. Следует учесть, что все три группы лечились одинаково (блокаторы РААС, β-АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов), но у большинства больных (с исходной сниженной ФВ ЛЖ, где преобладала ИБС) эта терапия оказалась патогенетически верной и привела к улучшению ФВ ЛЖ, а ухудшение ФВ ЛЖ наблюдалось в основном у больных с гипертонией и диастолической дисфункцией, природа которой диктует необходимость иного патогенетического подхода к терапии, чем терапия больных СН на фоне ИБС.

Еще одним важным результатом этого исследования стало доказательство того, что ключевую роль в положительном прогнозе больных СН играет не столько исходная ФВ ЛЖ, сколько ее положительная динамика на фоне лечения. Выводы авторов были очевидны: больные с промежуточной ФВ ЛЖ очень гетерогенны, их объединение в одну подгруппу лишь по одному признаку исходной ФВ ЛЖ 40–49% неизбежно будет вводить в заблуждение, «что требует новой систематизации (таксономии) в классификации больных СН». Этого же мнения придерживаются и другие авторы [11].

Роль и место ФВ ЛЖ

Значит ли это, что нужно вовсе отказаться от использования ФВ ЛЖ при классификации больных СН, стратификации риска и т. д., как это предлагают некоторые эксперты [12]? Этой точки зрения придерживаются далеко не все. Так, по мнению Josep Lupón, «лучшее – враг хорошего». ФВ ЛЖ при всех ее недостатках как самостоятельного классифицирующего фактора имеет важные для практики положительные качества: простота, доступность, «привычность» для терапевтов и т. д., от чего не следует отказываться [13]. Однако в современных условиях этого недостаточно, поскольку с физиологической точки зрения ФВ ЛЖ отражает лишь один из механизмов развития СН, более связанный с ишемическим повреждением сердечной мышцы и развитием систолической дисфункции с формированием соответствующего ишемического фенотипа. В то же время современная палитра больных СН гораздо разнообразнее и у большинства из них в основе патогенеза заболевания могут лежать иные механизмы, не связанные с коронарной болезнью сердца и систолической дисфункцией. Наиболее частой причиной развития СН в наши дни становятся экстракардиальные заболевания, такие как АГ с гипертрофией ЛЖ, ожирение, СД, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек и ряд других, при которых нарушение насосной функции вызвано не систолическими, а диастолическими расстройствами, обусловленными разными причинами, в том числе микрососудистым воспалением с развитием эндотелиальных расстройств коронарного циркуляторного русла, избыточным диффузным фиброзообразованием в толще сердечной мышцы с неизбежным повышением ее жесткости и ухудшением податливости, а также рядом других механизмов, сопровождающих внесердечные заболевания.

Основная часть этих больных имеет ФВ ЛЖ ≥50% и классифицируется как больные СН с сохранной ФВ ЛЖ. Определенная доля таких больных может иметь и незначительно сниженную ФВ ЛЖ 40–49%, что делает их частью подгруппы больных с СН и промежуточной ФВ ЛЖ. Таким образом, подгруппа больных СН с промежуточной ФВ ЛЖ представляет из себя «сборную солянку» из больных с разными клиническими фенотипами («ишемическим» и «неишемическими», в том числе «несердечными»), что обусловливает ее гетерогенность в плане клинической картины. Однако в отношении реакции больных на «классическую» терапию СН и их прогноз исход будет определяться преобладающим клиническим фенотипом. В этом контексте объединение больных с промежуточной ФВ ЛЖ в одну классификационную подгруппу без учета клинического фенотипа может привести к ошибке при выборе терапии со всеми вытекающими отсюда последствиями. Специальный анализ севе-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S12)

Рис. 7. Принципиальная схема классификации СН с учетом величины ФВ ЛЖ и клинического фенотипа

ФВ ЛЖ (%)	Сниженная (<50%)		Сохранная (≥50%)
	Значительно (<40%)	Умеренно (40–49%)	
	«СЕРДЕЧНЫЙ»		«НЕСЕРДЕЧНЫЙ»
Клинический фенотип	«Ишемический» – ХИБС – ПИКС Неишемический – Дилатационный – Токсический/ радиационный – Воспалительный – Перегрузочный – Рестриктивный – Другой		«Метаболический» – Ожирение – СД «Гипертонический с ГЛЖ» «ХОБЛ» «ХБП» «Анемический» Другой

«Сердечный» фенотип чаще имеет место у больных со значительно сниженной ФВ ЛЖ и у большей части больных с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, а также может быть при некоторых заболеваниях у больных с сохранной ФВ ЛЖ (например, при амилоидозе). Наоборот, «несердечный» фенотип в основном представлен у больных с сохранной ФВ ЛЖ, хотя у части таких больных может сопровождаться умеренным снижением ФВ ЛЖ.

роамериканской части исследования CHARM [14] показал, что относительный вклад сердечных и несердечных причин заболевания (иными словами, «ишемического» и «неишемического» фенотипа СН) в сердечно-сосудистые осложнения и смерть различался в зависимости от исходной величины ФВ ЛЖ. Эта находка объясняет, почему основные классы препаратов, применяемых в лечении СН (блокаторы РААС, β-АБ), эффективны у больных СН с низкой ФВ, у которых преобладает «ишемический» фенотип и «не работают» у больных СН с сохранной ФВ ЛЖ, у которых преобладает «неишемический» фенотип СН.

В комментариях к этому исследованию Lars H. Lund [15] предлагает не отказываться от определения ФВ ЛЖ с выделением подгрупп с низкой и с сохранной ФВ ЛЖ, а в случае ее промежуточной величины в обязательном порядке учитывать (указывать) клинический фенотип СН с проведением соответствующей терапии. Такой подход к классификации больных СН представляется наиболее взвешенным и практически целесообразным. Аналогичного мнения придерживается другой эксперт – Donato Mele [16], полагая, что одна лишь ФВ ЛЖ не может адекватно классифицировать все варианты СН и для более точной квалификации больных с СН ФВ ЛЖ следует интегрировать в новый комплексный подход, включающий определение сердечного выброса, давления заполнения ЛЖ и этиологию СН. Причем этиологию СН автор рассматривает в качестве ключевой детерминанты прогноза.

Подводя итоги, следует отметить, что целенаправленные исследования больных СН с промежуточной

ФВ, выполненные в 2017–2018 гг. были очень полезны для понимания механизмов развития разных форм (клинических фенотипов) СН и определения места ФВ ЛЖ в стратификации риска и классификации больных СН.

С учетом этого опыта будущая классификация СН должна принципиально выделять больных с сохранной (≥50%) и со сниженной (<50%) ФВ ЛЖ, причем сниженную ФВ ЛЖ подразделять на умеренно сниженную (40–49%) и значительно сниженную, или низкую (<40%). Кроме того, в классификации больных СН в обязательном порядке должно быть предусмотрено указание на ведущий клинический фенотип (например, «ишемический» или «неишемический»), расшифровка (уточнение) которого требует дальнейших исследований. Принципиальная схема такой классификации представлена на рисунке 7. Однако уже сегодня очевидно, что даже такое грубое определение клинического фенотипа может стать принципиально важным, особенно для больных с так называемой «промежуточной», а правильнее сказать – с умеренно сниженной ФВ ЛЖ 40–49%.

Конфликт интересов: *Овчинников А.Г. – гонорары за лекторскую деятельность от фармацевтических фирм KRKA, Берлин Хеми, TEVA.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure. 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
2. Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г., Дреева З. В. Что нового в современной классификации сердечной недостаточности? Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):67–71. [Ageev F. T., Ovchinnikov A. G., Dreeva Z. V. What is new in the modern classification of heart failure? Heart failure with mid-range ejection fraction. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):67–71.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2337
3. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction: Characteristics and outcomes in HFmrEF. European Journal of Heart Failure. 2017;19(12):1624–34. DOI: 10.1002/ejhf.945
4. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum: Candesartan across the ejection fraction spectrum. European Journal of Heart Failure. 2018;20(8):1230–9. DOI: 10.1002/ejhf.1149
5. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry: Analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. European Journal of Heart Failure. 2017;19(12):1574–85. DOI: 10.1002/ejhf.813
6. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. JACC: Heart Failure. 2016;4(6):464–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.02.017
7. Lam CSP, Teng T-HK. Understanding Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction ∗. JACC: Heart Failure. 2016;4(6):473–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.025
8. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study: Characterization of HFmrEF. European Journal of Heart Failure. 2017;19(10):1258–69. DOI: 10.1002/ejhf.807
9. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF): Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? European Journal of Heart Failure. 2017;19(12):1586–96. DOI: 10.1002/ejhf.798
10. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction: Heart failure with mid-range ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2017;19(12):1597–605. DOI: 10.1002/ejhf.879
11. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? European Journal of Heart Failure. 2017;19(12):1569–73. DOI: 10.1002/ejhf.1058
12. Lund LH, Vedin O, Savarese G. Is ejection fraction in heart failure a limitation or an opportunity?: Viewpoint. European Journal of Heart Failure. 2018;20(3):431–2. DOI: 10.1002/ejhf.1106
13. Lupón J, Bayés-Genís A. Left ventricular ejection fraction in heart failure: a clinician's perspective about a dynamic and imperfect parameter, though still convenient and a cornerstone for patient classification and management: Editorial. European Journal of Heart Failure. 2018;20(3):433–5. DOI: 10.1002/ejhf.1116
14. Wolsk E, Claggett B, Køber L, Pocock S, Yusuf S, Swedberg K, et al. Contribution of cardiac and extra-cardiac disease burden to risk of cardiovascular outcomes varies by ejection fraction in heart failure: Co-morbidity and cardiovascular outcomes in heart failure. European Journal of Heart Failure. 2018;20(3):504–10. DOI: 10.1002/ejhf.1073
15. Lund LH. Complex relationships between co-morbidity, outcomes, and treatment effect in heart failure: Editorial comment. European Journal of Heart Failure. 2018;20(3):511–3. DOI: 10.1002/ejhf.1107
16. Mele D, Nardozza M, Ferrari R. Left ventricular ejection fraction and heart failure: an indissoluble marriage?: Editorial. European Journal of Heart Failure. 2018;20(3):427–30. DOI: 10.1002/ejhf.1071
17. Овчинников А. Г., Ожерельева М. В., Масенко В. П., Агеев Ф. Т. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16(3):185–96. [Ovchinnikov A. G., Ozhereljeva M. V., Masenko V. P., Ageev F. T. Structure and function features and adverse prognostic factors of compensated hypertensive heart disease. Russian Heart Journal. 2017;16(3):185–96.]. DOI: 10.18087/rhj.2017.3.2347

Материал поступил в редакцию 02/08/2018