

**М.С. Бычкова\*<sup>1</sup>, Е.В. Резник<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГКБ № 31 ДЗМ, Москва, Россия

# ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

**M.S. Bychkova\*<sup>1</sup>, E.V. Reznik<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> — N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, department of Hospital Therapy № 2, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia

## Management of a Patient with Severe Hypotension and Advanced Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction

### Резюме

Артериальная гипотония часто встречается при хронической сердечной недостаточности. Снижение артериального давления может быть обусловлено различными причинами, в том числе снижением насосной функции сердца, лекарственными препаратами, измененной вазореактивностью, связанной с сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом) и др. Единых критериев оценки тяжести артериальной гипотонии нет. Степень влияния ее на прогноз и течение заболевания окончательно не изучены. Сложность ведения пациентов с сердечной недостаточностью и артериальной гипотонией заключается в подборе и титровании рекомендованных лекарственных препаратов для компенсации заболевания без развития дополнительных побочных эффектов. На сегодняшний день разработаны поэтапные алгоритмы назначения и коррекции лекарственной терапии пациентам с артериальной гипотонией. В данной статье представлен клинический случай ведения пациента с тяжелой артериальной гипотонией на фоне хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Пациенту с врожденным пороком сердца (двустворчатый аортальный клапаном) в 25 лет было выполнено протезирование аортального клапана. Спустя 13 лет, после перенесенной вирусной инфекции, развилась декомпенсация хронической сердечной недостаточности со снижением фракции выброса левого желудочка до 19% с последующим сохранением клинической симптоматики на уровне III — IV функционального класса, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию в течение года. При наличии у пациента показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии была имплантирована система модуляции сердечной сократимости, после чего улучшения клинической симптоматики не отмечалось, наблюдались частые (до 4 в течение год) декомпенсации, требовавшие госпитализаций. С целью предотвращения прогрессирования заболевания и улучшения прогноза, несмотря на гипотензию, был назначен сакубитрил/валсартан в минимальных дозах, на фоне чего удалось компенсировать пациента и добиться стабильного течения хронической сердечной недостаточности без потребности в госпитализации в течение 9 месяцев. Данный клинический случай позволяет рассматривать необходимость проведения дополнительных клинических исследований для изучения возможности назначения малых доз сакубитрил/валсартана у пациентов с артериальной гипотонией на фоне сердечной недостаточности с целью уменьшения выраженности клинической симптоматики и улучшения прогноза.

**Ключевые слова:** терминальная сердечная недостаточность, двустворчатый аортальный клапан, сердечная ресинхронизирующая терапия, трансплантация сердца, система модуляции сердечной сократимости, гипотония, сакубитрил/валсартан

\*Контакты: Мария Сергеевна Бычкова, e-mail: mashabichkova@gmail.com

\*Contacts: Maria S. Bychkova, e-mail: mashabichkova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 16.03.2021 г.

Принята к публикации 21.01.2022 г.

**Для цитирования:** Бычкова М.С., Резник Е.В. ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО С ТЯЖЕЛОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 143-155. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-143-155

### Abstract

Hypotension is often in chronic heart failure patients. It has various reasons, including a decrease in the pumping function of the heart, medications, altered vasoreactivity associated with concomitant diseases (for example, diabetes mellitus). There are no universal criteria for assessing the severity of hypotension. Its prognosis significance has not been studied well. It is difficult to select and titrate the drugs recommended for treatment of heart failure, so that the prescribed therapy compensates the patient and does not cause the development of side effects. Step-by-step algorithms for prescribing and correcting drug therapy for heart failure patients with hypotension have been developed. This article presents a clinical case of management of a patient with severe hypotension and chronic heart failure with a reduced left ventricular ejection fraction.

Aortic valve replacement was performed the patient with congenital heart disease (bicuspid aortic valve) in 25 years. In 13 years, after a viral infection, there was a decompensation of chronic heart failure with reduced ejection fraction to 19%. Against the optimal drug therapy, heart failure persisted III–IV functional class with 4 hospitalization during a year. Despite the indications for cardiac resynchronization therapy, a system for modulating cardiac contractility was implanted, after which there was no improvement in clinical symptoms, there were frequent decompensations up to. In order to prevent the progression of the disease and improve the prognosis, despite hypotension, sacubitril/valsartan was prescribed, against which it was possible to compensate the patient and achieve a stable course of chronic heart failure without the need for hospitalization for 9 months. This case report suggest that additional clinical researches are necessary to study the possibility of prescribing of small doses of sacubitril/valsartan in patients with hypotension and heart failure to reduce the severity of clinical symptoms and to improve the prognosis.

**Key words:** terminal heart failure, bicuspid aortic valve, cardiac resynchronization therapy, heart transplantation, cardiac contractility modulation, hypotension, sacubitril/valsartan

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 16.03.2021

Accepted for publication on 21.01.2022

**For citation:** Bychkova M.S., Reznik E.V. Management of a Patient with Severe Hypotension and Advanced Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 143-155. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-143-155

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМКР — антагонист минералкортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСТ — аспартатаминотрансфераза, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ВАБК — внутриартериальная баллонная контрпульсация, ГГТП — гамма-глутамилтранспетидаза, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛП — левое предсердие, МНО — международное нормализованное отношение, МПК — механическая поддержка кровообращения, ОМ — омега-2 жирные кислоты, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ПЖ — правый желудочек, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФУ — фракция укорочения, ХБП — хроническая болезнь почек, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, ЭКГ — электрокардиография, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭХО-КГ — эхокардиография, ESC — Европейское Общество кардиологов, FDA — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца

## Введение

Проблема лечения хронической сердечной недостаточности (СН) остаётся крайне актуальной на сегодняшний день. В Российской Федерации СН I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) страдает 7,9 млн человек [1]. Современные достижения медикаментозной терапии

позволяют улучшить качество и увеличить продолжительность жизни, но неизбежно увеличивают количество пациентов с терминальной стадией СН. Терминальная СН характеризуется сохранением выраженной клинической симптоматики, несмотря на оптимальную терапию (Таблица 1) [2]. Основания для диагностики терминальной СН присутствуют у 1–10% всех пациентов с СН [3].

**Таблица 1. Обновленные критерии терминальной сердечной недостаточности. Европейского Общества кардиологов (ESC) [2].**

<b>Наличие всех перечисленных критериев, несмотря на оптимальную терапию:</b>
1. Тяжелые и стойкие симптомы сердечной недостаточности [III или IV ФК]
2. Тяжелая сердечная дисфункция, определяемая снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 30\%$ , изолированной недостаточностью правого желудочка (ПЖ) (например, при аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии) или неоперабельными тяжелыми клапанными аномалиями или врожденными аномалиями, а также устойчиво высокими (или увеличивающимися) значениями BNP или NT-proBNP), и данными о тяжелой диастолической дисфункции или структурных аномалиях ЛЖ в соответствии с определением критериев ESC сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и СН с промежуточной ФВ (СНпрФВ)
3. Эпизоды застоя по малому или большому кругам кровообращения, требующие внутривенного введения высоких доз диуретиков, эпизоды низкого АД, требующие инотропной или вазопрессорной поддержки, злокачественные аритмии, вызывающие > 1 незапланированного обращения к врачу или госпитализации за последние 12 месяцев
4. Тяжелое нарушение работоспособности со снижением толерантности к физической нагрузке

**Примечание:** BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, АД — артериальное давление

**Table 1. Updated HFA-ESC criteria for defining advanced heart failure**

<b>All the following criteria must be present despite optimal guideline-directed treatment:</b>
1. Severe and persistent symptoms of heart failure [NYHA class III (advanced) or IV].
2. Severe cardiac dysfunction defined by a reduced LVEF $\leq 30\%$ , isolated RV failure (e.g. ARVC) or non-operable severe valve abnormalities or congenital abnormalities or persistently high (or increasing) BNP or NT-proBNP values and data of severe diastolic dysfunction or LV structural abnormalities according to the ESC definition of HFpEF and HFmrEF.
3. Episodes of pulmonary or systemic congestion requiring high-dose intravenous diuretics (or diuretic combinations) or episodes of low output requiring inotropes or vasoactive drugs or malignant arrhythmias causing >1 unplanned visit or hospitalization in the last 12 months.
4. Severe impairment of exercise capacity with inability to exercise

**Note:** BNP — B-type natriuretic peptid, NT-proBNP — N-terminal pro-BNP, HFpEF — heart failure with preserved ejection fraction, HFmrEF — heart failure with mid-range ejection fraction, ARVC — arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, LV — left ventricular LVEF — left ventricular ejection fraction, NYHA — New York Heart Association, ESC — European Society of Cardiology, RV — right ventricular

Основную роль в предотвращении прогрессирования СН в настоящее время играет медикаментозное лечение. Согласно современным подходам, пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со снижением систолической функции левого желудочка при отсутствии противопоказаний должны получать [1, 4]:

- 1) Антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ) ИЛИ при невозможности его назначения/противопоказаниях/непереносимости — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАФП) ИЛИ при непереносимости ИАПФ и невозможности назначения АРНИ — блокатор рецепторов ангиотензина II типа (БРА) [5-7].
- 2) Бета-адреноблокатор (ББ) [1, 6].
- 3) Диуретик (при наличии застойных явлений) [6, 8].
- 4) В случае отсутствия эффекта от трехкомпонентной проводимой терапии и ФВ ЛЖ  $< 35\%$  — необходимо добавить антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [5, 6].
- 5) Для улучшения прогноза всем пациентам с ХСНнФВ показано добавление к терапии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2, «метаболадиуретики»).

При сохранении клинической симптоматики у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, ББ, АМКР и диуретик, при синусовом ритме с ЧСС  $> 70$  в минуту на фоне целевой дозы ББ или их непереносимости показано добавление блокаторов  $I_f$ -каналов (ивабрадина).

При фибрилляции предсердий необходимо назначение пероральных антикоагулянтов и при ЧСС  $> 70$  в минуту на фоне целевой дозы ББ — добавление к терапии дигоксина. При сохранении клинической симптоматики у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, ББ, АМКР и диуретик, и систолическом артериальном давлении (АД)  $> 100$  мм рт.ст. показана замена ИАПФ/БРА на АРНИ [5, 6].

У пациентов с терминальной ХСН назначение этих групп препаратов ограничено частым развитием выраженной артериальной гипотензии (синоним: гипотонии).

Артериальная гипотония — это снижение АД более, чем на 20% от нормальных значений, а в абсолютных цифрах это снижение систолического АД  $< 90$  мм рт. ст. или среднего АД  $< 60$  мм рт.ст. [9]. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), артериальная гипотония отмечается у 10–15% пациентов с СН [2].

К причинам артериальной гипотонии при СН относят снижение насосной функции сердца, лекарственную гиповолемию, вазодилатацию, нарушение вазореактивности (например, при сахарном диабете) [3]. К артериальной гипотонии могут приводить высокие дозы петлевых диуретиков, которые на сегодняшний день остаются основой для лечения застойных явлений у пациентов с СН. При прогрессировании СН часто нарушается функция почек (развивается хронический кардиоренальный синдром), что сопровождается

резистентностью к диуретикам [10, 11]. Хронический кардиоренальный синдром может иметь несколько механизмов, включая нарушение гемодинамики, нейрогормональную активацию, избыточную канальцевую реабсорбцию натрия, воспаление, окислительный стресс и нефротоксичность лекарственных препаратов. Резистентность к диуретикам при этом обычно обусловлена рядом почечных адаптаций после применения диуретиков («феномен торможения»), включая гипертрофию и гиперфункцию участков нефрона, а также повышенную секрецию ренина. Для преодоления феномена торможения используют одновременное применение тиазидных диуретиков с петлевыми диуретиками. Тем не менее, достоверных данных РКИ в отношении эффективности этой комбинации нет, при этом комбинация может приводить к развитию/усугублению артериальной гипотонии [3].

Пациентам с неадекватным ответом на пероральное лечение диуретиками рекомендуется их внутривенное введение, начиная с дозы, большей, чем при пероральном лечении. Однако это тоже может способствовать развитию артериальной гипотонии. При отсутствии эффекта от диуретической терапии можно использовать перитонеальный диализ [2]. Показаниями к нему являются терминальная СН, перегрузка жидкостью, прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), терминальная стадия ХБП [2].

У пациентов парентеральные инотропные препараты могут улучшить гемодинамику и затормозить ухудшение функции органов-мишеней [2]. Инотропные условно можно разделить на производные катехоламинов (допамин, добутамин), положительные инотропные препараты с вазодилатирующим эффектом (левосимендан) и сердечные гликозиды. Данные препараты показаны пациентам с ХСН с сохраняющимися явлениями застоя, гипоперфузии, вне зависимости от применения вазодилататоров или диуретиков. Несмотря на благоприятное влияние на гемодинамику и выраженность симптомов, длительное применение препаратов с положительным инотропным эффектом (за исключением дигоксина) отрицательно влияет на прогноз пациентов с ХСН [12]: Препараты повышают потребность миокарда в кислороде и внутриклеточную концентрацию кальция, тем самым увеличивая риск нарушений ритма и летального исхода [12]. Поэтому применение таких препаратов должно ограничиваться лишь острым периодом гипоперфузии и гипотонии, некорректируемой препаратами других классов.

Левосимендан — препарат, который обладает тремя основными свойствами: инотропным, вазодилатирующим и кардиопротективным. Период полувыведения равен 1-1,5 часам. Его клинические эффекты реализуются за счет образования активных метаболитов OR-1855 и OR-1896, действие которых сохраняется в течение 7-9 дней после прекращения 24-часовой инфузии. Инотропный эффект реализуется благодаря повышению чувствительности миофибрилл кардиомиоцитов к кальцию, что приводит к связыванию тропонина С с ионами кальция и формированию тропонин С-кальциевого комплекса. Это в свою очередь

приводит к увеличению сократимости миокарда, не вызывая нарушения диастолического расслабления. Вазодилатирующий эффект обусловлен открытием АТФ-чувствительных калиевых каналов на мембране гладких миоцитов сосудистой стенки, что снижает общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление, и, соответственно, пред- и постнагрузку. В основе кардиопротективного эффекта левосимендана также лежит его влияние на открытие митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов [12].

В исследованиях REVIVE и SURVIVE — двух наиболее масштабных из проведенных на сегодняшний день исследований — при терапии левосименданом гипотензия возникала чаще, чем в группе плацебо, но не в группе добутамина. В группе левосимендана частота возникновения мерцательной аритмии была больше, чем в обеих группах сравнения. 90% пациентов получало левосимендан со скоростью 0,2 мг/кг/мин в течение первых 2 часов, из них 70-85% пациентам препарат продолжал вводиться с такой же скоростью в течение последующих 24 часов. При этом основным побочным эффектом левосимендана было развитие гипотензии (у 50% исследуемых) и аритмий. Данные клинических исследований указывают, что левосимендан необходимо использовать с осторожностью у пациентов с артериальной гипотонией, особенно в случае гиповолемии.

Инотропы могут также использоваться у пациентов с терминальной СН перед проведением временной механической поддержки кровообращения (МПК), долгосрочной МПК или трансплантацией сердца. Не рекомендуется длительное лечение инотропами пациентов, ожидающих трансплантацию. У них целесообразна длительная МПК. Длительное применение инотропов может быть паллиативным подходом для пациентов, не имеющих альтернативных вариантов лечения [2].

Новый селективный пероральный инотроп омекамтив мекарбил (ОМ) является активатором сердечного миозина, который улучшает сократимость миокарда у пациентов с ХСН. В исследовании GALACTIC-HF была установлена безопасность ОМ, в том числе отсутствие побочных влияний ОМ на функцию почек, уровень калия в сыворотке крови, АД или частоту сердечных сокращений (ЧСС) [13, 14]. Недавно управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило еще один новый препарат для лечения СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) — пероральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы, увеличивающий биодоступность оксида азота, — верицигуат. В исследовании VICTORIA, в которое включались пациенты с ФВ ЛЖ <45%, после недавней госпитализации по поводу декомпенсации СН или после применения внутривенных диуретиков, было установлено, что препарат снижает смертность от сердечно — сосудистых событий и число госпитализаций по поводу СН [15].

В исследовании EMPEROR-Reduced показано снижение риска смерти из-за сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН в течение 16 месяцев под влиянием эмпаглифлозина в дозе 10 мг в день по сравнению с плацебо (соотношение 1:1) в группе

из 3730 пациентов с СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ  $\leq 40\%$  и повышенной концентрацией NT-proBNP [16]. Эмпаглифлозин снижал риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 30% (HR 0,70; 95% ДИ 0,58–0,85;  $p < 0,001$ ). Кроме того, частота неблагоприятных почечных событий (необходимости хронического гемодиализа, или трансплантации почки, или стойкого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации) снижалась на 50% в группе эмпаглифлозина (HR 0,50; 95% ДИ 0,32–0,77;  $p < 0,01$ ). Цифры АД в группе эмпаглифлозина и плацебо составили  $122,6 \pm 15,9$  и плацебо  $121,4 \pm 15,4$  мм рт.ст. соответственно, доля пациентов с артериальной гипертензией — 1349 (72,4%) и 1349 (72,3%) соответственно. Информация о применении препарата при артериальной гипотензии не представлена.

В исследовании DAPA-HF дапаглифлозин у пациентов с СНнФВ с и без СД2 приводил к снижению массы тела (-0,7 кг через 4 месяца и -0,8 кг через 8 месяцев, соответственно,  $p=0,14$ ) и систолического АД (-1,6 мм рт.ст. и -1,8 мм рт.ст. через 4 месяца, соответственно,  $p=0,43$ ) [17]. В исследовании DAPA-HF одним из ключевых критериев включения было САД  $\geq 95$  мм рт.ст. У 1205 пациентов исходное САД  $< 110$  мм рт.ст., у 981  $\geq$

110  $< 120$ ; у 1149  $\geq 120 < 130$ ; и у 1409  $\geq 130$  мм рт.ст. Снижение САД с поправкой на плацебо по сравнению с исходным уровнем и сроком применения дапаглифлозина до 2 недель составило -2,54 (от -3,33 до -1,76) мм рт.ст. Пациенты с самым низким уровнем САД показывали более оптимистичные результаты в снижении числа декомпенсаций СН (на 100 человеко-лет) [ОР 20,6; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 17,6–24,2], чем пациенты с самыми высокими цифрами САД (ОР 13,8; 95% ДИ 11,7–16,4). Польза и безопасность дапаглифлозина были одинаковыми во всем диапазоне САД ( $p=0,78$ ). Прекращение приема исследуемого препарата не отличалось между группами дапаглифлозина и плацебо по исследуемым категориям САД. Дапаглифлозин имел небольшое влияние на САД у пациентов с СНнФВ, превосходил плацебо по степени стабилизации течения СН и хорошо переносился во всем диапазоне САД у пациентов, включенных в DAPA-HF [17].

В целом ингибиторы SGLPT2 не увеличивают риск артериальной гипотонии у пациентов с СД2. Поэтому возможность возникновения гипотонии следует рассматривать в индивидуальном порядке, особенно у пациентов с низким АД в анамнезе, длительным СД2 или сопутствующими заболеваниями [18].

Таблица 2. Показания и противопоказания к трансплантации сердца [2].

Показания	Противопоказания
1. Терминальная стадия СН с тяжелыми симптомами, плохим прогнозом и отсутствием альтернативных вариантов лечения	1. Острый инфекционный процесс
2. Мотивированный, хорошо информированный и эмоционально стабильный пациент	2. Тяжелые заболевания периферических артерий или сосудов головного мозга
3. Высокая приверженность к лечению в период реабилитации после операции	3. Фармакологически необратимая легочная гипертензия (следует рассмотреть МПК у этих пациентов с последующей переоценкой выраженности легочной гипертензии)
	4. Злокачественные новообразования
	5. Необратимая почечная дисфункция (например, клиренс креатинина $< 30$ мл/мин)
	6. Системное заболевание с полиорганным поражением
	7. Другие серьезные сопутствующие заболевания с плохим прогнозом
	8. Предтрансплантационный ИМТ $> 35$ кг/м <sup>2</sup> (рекомендуется снижение веса для достижения ИМТ $< 35$ кг/м <sup>2</sup> )
	9. Употребление наркотиков, алкоголя
	10. Отсутствие условий для осуществления ухода за пациентом в послеоперационном периоде амбулаторно

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, МПК — механическая поддержка кровообращения (установка устройств для поддержания работы левого желудочка)

Table 2. Indications and contraindications to heart transplantation Patients to consider.

Indications	Contraindications
1. End-stage HF with severe symptoms, a poor prognosis, and no remaining alternative treatment options	1. Active infection
2. Motivated, well informed, and emotionally stable	2. Severe peripheral arterial or cerebrovascular disease
3. Capable of complying with the intensive treatment required postoperatively	3. Pharmacologic irreversible pulmonary hypertension (LVAD should be considered with subsequent re-evaluation to establish candidacy)
Contraindications	4. Cancer (a collaboration with oncology specialists should occur to stratify each patient as to their risk of tumour recurrence)
	5. Irreversible renal dysfunction (e.g. creatinine clearance $35$ kg/m <sup>2</sup> (weight loss is recommended to achieve a BMI)
	6. Systemic disease with multiorgan involvement
	7. Other serious co-morbidity with poor prognosis
	8. Pre-transplant BMI $> 35$ kg/m <sup>2</sup> (weight loss is recommended to achieve a BMI)
	9. Current alcohol or drug abuse
	10. Any patient for whom social supports are deemed insufficient to achieve compliant care in the outpatient setting

Note: LVAD — left ventricular assistant device, BMI — body mass index, HF — heart failure

Также при терминальной СН возможна внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК). Одноцентровое исследование (n=56) показало, что ВАБК обеспечивала клиническую стабилизацию у 57% пациентов перед проведением имплантации системы МПК [2].

Несмотря на достижения медикаментозной терапии терминальной СН, многим таким пациентам требуется трансплантация сердца (Таблица 2). Она значительно улучшает выживаемость, качество жизни и прогноз пациентов по сравнению с фармакотерапией. При ухудшении состояния пациента может потребоваться краткосрочное проведение МПК как «мост» к трансплантации сердца [2]. Основным ограничением трансплантации сердца является достаточно небольшой резерв донорских сердец, численность которого варьирует в зависимости от страны.

По данным регистра IRODAT за 2018 г., в России количество трансплантаций сердца составило 1,72 на 1 млн населения страны. Потребность в трансплантации сердца в России (2019 г.) у пациентов с СН составляла 900 человек, при этом было проведено 337 трансплантаций [18]. В 2020 году на статистику трансплантации сердца негативное влияние не могла не оказать пандемия COVID-19. Поскольку прогноз у пациентов с терминальной СН крайне неблагоприятный, они зачастую не доживают до трансплантации сердца. В связи с этим крайне актуален вопрос о медикаментозной терапии пациентов с терминальной СН во время нахождения в листе ожидания трансплантации сердца.

В данной статье описан случай ведения пациента с терминальной СНнФВ с тяжелой артериальной гипотонией в период нахождения в листе ожидания трансплантации сердца.

## Описание клинического случая

В 2003 году в возрасте 25 лет у пациента был диагностирован врожденный порок сердца: двухстворчатый аортальный клапан с формированием тяжелой аортальной недостаточности. Пациент был госпитализирован в тяжелом состоянии в Институт кардиохирургии им. В.И. Бураковского Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева. При поступлении АД 105/50 мм рт. ст., ЧСС 90 ударов в минуту. По данным электрокардиографии (ЭКГ), ритм синусовый с ЧСС 64 в минуту, электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена влево, признаки гипертрофии ЛЖ, неполная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), диффузные изменения миокарда. При эхокардиографии (ЭХО-КГ): ФВ ЛЖ 30%, левое предсердие (ЛП) 4,6 см, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ 8,4 см, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ 9,9 см, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ 384 мл, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ 552 мл, ударный объем (УО) ЛЖ 168 мл. Створки митрального клапана тонкие, подвижные, передняя митральная створка удлинена. Аортальный клапан: 2-х створчатый, створки не коаптируют, восходящая аорта 35 мм, на уровне синуса Вальсальвы 51–52 мм, дуга 30 мм, нисходящая

аорта 19 мм, фиброзное кольцо (ФК) 43–44 мм, аортальная регургитация III–IV. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) выявило асцит, гепатомегалию (правая доля 143 мм, левая доля 55 мм). Проведена операция протезирования аортального клапана МИКС–27, перевязка ушка левого предсердия. При выписке рекомендован варфарин 6,25 мг в сутки под контролем международного нормализованного отношения (МНО), периндоприл 2 мг в сутки, спиронолактон 50 мг в сутки, гидрохлортиазид + триамтерен 25 мг+50 мг в неделю, на фоне чего отмечалось стабильное течение заболевания в течение 12 лет. ФВ ЛЖ увеличилась до 47%, КДР ЛЖ уменьшился до 9,2 см.

В 38 лет после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с катаральными явлениями и повышением температуры до 39 °С пациента стала беспокоить одышка при минимальной физической нагрузке, в покое, при разговоре, приступы удушья в ночное время. При эхокардиографии выявлено снижение ФВ ЛЖ до 23%.

С 39 лет отмечено нарастание клинической симптоматики, при обследовании выявлено увеличение размеров печени, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 81 Ед/л, билирубина общего до 34 мкмоль/л, креатинина до 134 мкмоль/л, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (СКД–ЕП) до 61 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. По данным ЭХО–КГ функция протеза удовлетворительная, аортальная регургитация I степени, митральная регургитация III степени, КДР ЛЖ 9,1 см, КДО ЛЖ 458 мл, ФВ ЛЖ 19%, диффузное снижение сократимости левого желудочка, нарастание легочной гипертензии (систолическое давление легочной артерии СДЛА — 66 мм рт. ст.).

Несмотря на медикаментозное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, сохранялись жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, слабость, малопродуктивный кашель, отмечалось нарастание цитолиза (повышение АЛТ до 111 Ед/л), снижение функции почек в течение года. Несмотря на наличие показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии (блокада левой ножки пучка Гиса, QRS–160 мс, ХСН IIБ стадии, IV ФК по NYHA, низкая ФВ ЛЖ (19%) на фоне оптимальной медикаментозной терапии) в рамках клинической апробации была имплантирована система модуляции сердечной сократимости. После этого улучшения клинической симптоматики не отмечалось, нередко наблюдалось снижение АД до 85/65 мм рт.ст., частые, до четырех в течение года, декомпенсации, требовавшие госпитализаций.

Через 9 месяцев после имплантации системы модуляции сердечной сократимости появились жалобы на тупые боли в эпигастриальной и мезогастральной областях, усиливающиеся при приеме пищи, тошноту, слабость, заподозрен хронический гастродуоденит, обострение панкреатита. Госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение. При поступлении состояние тяжелое. Невозможность самообслуживания в связи с одышкой. Масса тела 64 кг, рост 174 см, ИМТ = 21,14 кг/м<sup>2</sup>. Отеки голеней до средней трети. Аускультативно дыхание везикулярное, ослаблено

в нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, выслушивается мелодия протеза. Ритм правильный с ЧСС 60 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. Язык сухой с белесоватым налетом. Живот обычной формы. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Печень не увеличена, пальпируется нижний край нормальной эластичности, край закруглен.

В клиническом анализе крови патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови зафиксировано повышение лактатдегидрогеназы общей (ЛДГ) — 492 МЕ/л (225–450), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — 192 МЕ/л (9–39), альфа-амилазы — 268 МЕ/л (0–220), билирубина общего — 42,0 ммоль/л (1,7–20,5), билирубина прямого — 19,00 ммоль/л (0,86–5,00), креатинина 156,8 мкмоль/л (рСКФ (СКД–ЕРІ) — 46,88 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), аспаратаминотрансферазы (АСТ) — 89 МЕ/л (5–34), АЛТ — 58 МЕ/л (0–32); МНО 2,5. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) обнаружены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, кранио-каудальный размер левой доли печени 104 мм, толщина — 53 мм, косой вертикальный размер правой доли — 148 мм, толщина — 105 мм, а также нормальные размеры, повышенная эхогенность, неоднородная структура поджелудочной железы. При эзофагогастро-дуоденоскопии (ЭГДС) выявлена картина поверхностного гастрита, недостаточность кардии, кандидоз пищевода. При ректосигмоколоноскопии органической патологии толстой кишки не выявлено.

По результатам обследования диагностирован хронический панкреатит в стадии обострения. Хронический поверхностный гастрит, обострение. В последующих анализах через 14 дней лечения отмечено снижение трансаминаз: АЛТ 81 Ед/л, АСТ 25 Ед/л, креатинин 134 мкмоль/л (рСКФ (СКД–ЕРІ) — 57,08 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), билирубин общий 34,0 ммоль/л, калий 3,9 мкмоль/л.

На ЭКГ во время госпитализации в гастроэнтерологическое отделение зарегистрирован синусовый ритм с частотой 64 в минуту, отклонение электрической оси резко влево, желудочковая экстрасистола, блокада левой ножки пучка Гиса, нарушения реполяризации в V5–6, вероятно, за счет перегрузки левого желудочка (Рис. 1 А). Периодически — изменения, связанные с работой устройства модуляции сердечной сократимости (Рис.1Б).

При холтеровском мониторинге (ХМ ЭКГ), выявлен пакроксизм полиморфной желудочковой тахикардии по типу пируэт из 4 комплексов. В лечение добавлены амиодарон, калия аспарагинат и магния аспарагинат, на фоне которых отмечено усугубление слабости, пожелтение кожных покровов, тошнота, рвота. Препараты отменены.

При ЭХО — КГ выявлена удовлетворительная функция протеза, выраженная дилатация камер сердца, снижение систолической функции ЛЖ (18%), относительная недостаточность атриовентрикулярных клапанов.

Амбулаторно рекомендован прием варфарина 3,625 мг в сутки под контролем МНО (целевой уровень 2,5 — 3,5), спиринолактона 50 мг в сутки, карведилола 6,25 мг в сутки, торасемида 20 мг в сутки, эналаприла 2,5 мг в сутки. На фоне терапии в течение 2 месяцев значимого улучшения не отмечено.

Обсуждался вопрос о проведении сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (СРТ–Д), но из-за технических сложностей на фоне системы модуляции сердечной сократимости, имплантация ресинхронизирующего устройства не была произведена.

Симптоматика, приведшая к госпитализации в гастроэнтерологическое отделение, расценена как декомпенсация СН с поражением печени, развитием гипоксического гепатита, поражением почек с развитием ХБП С3аА1. Через 2 месяца после выписки наблюдалось резкое ухудшение — сухой кашель, мокрота с прожилками крови. По результатам ЭХО–КГ: СДЛА 70 мм рт. ст.,

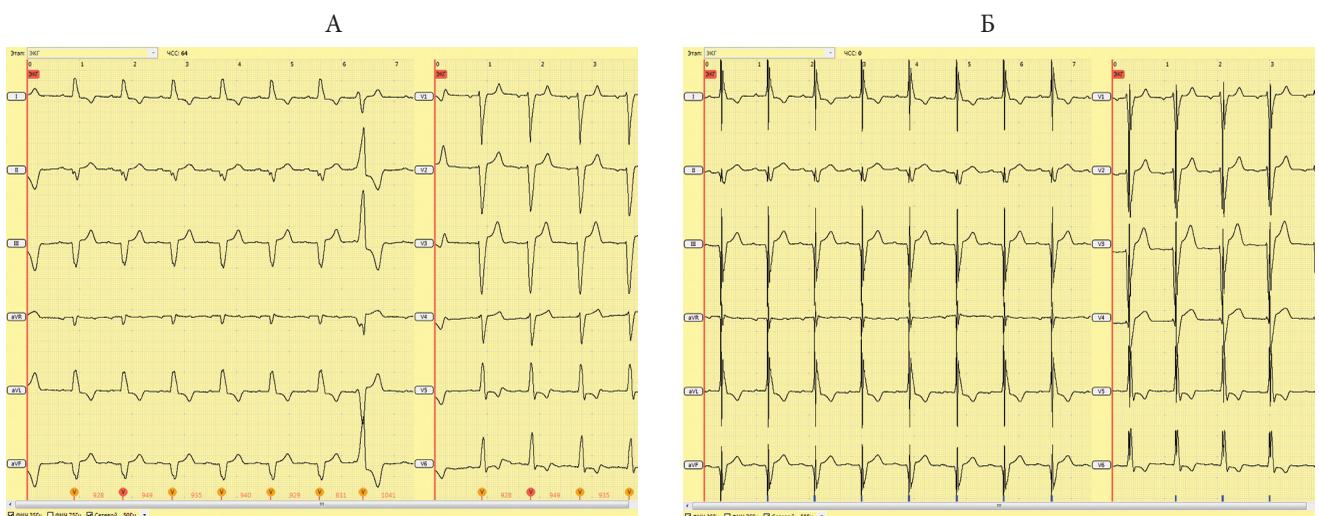
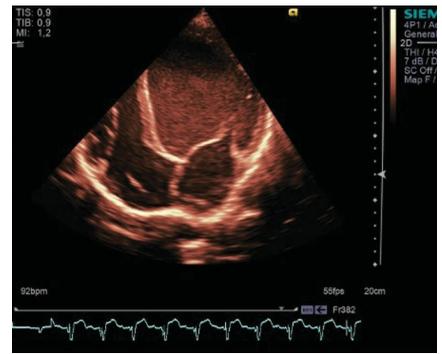
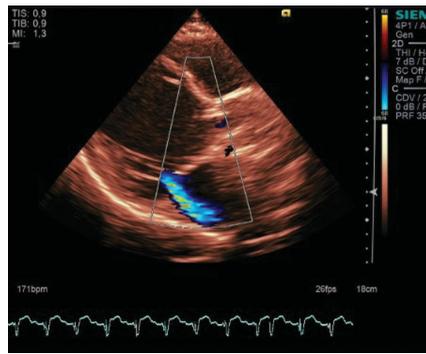
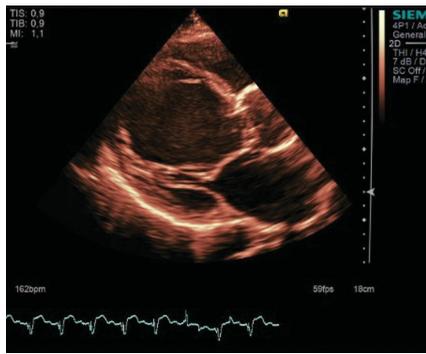


Рисунок 1. Электрокардиограмма

Picture 1. Electrocardiogram



А — парастеральная позиция по длинной оси

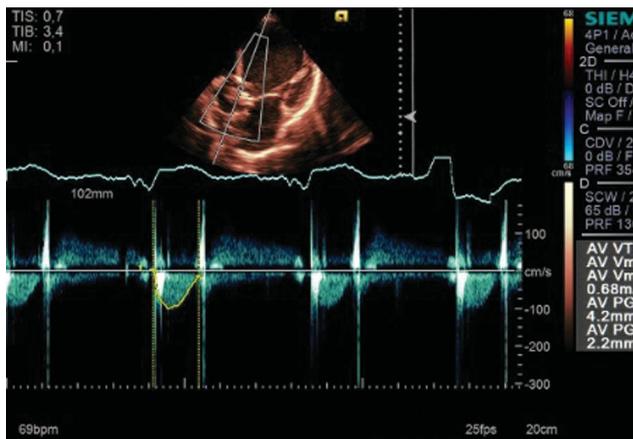
A — parasternal position on the long axis

Б — митральная регургитация в парастеральной позиции по длинной оси

B — mitral regurgitation in the parasternal position along the long axis

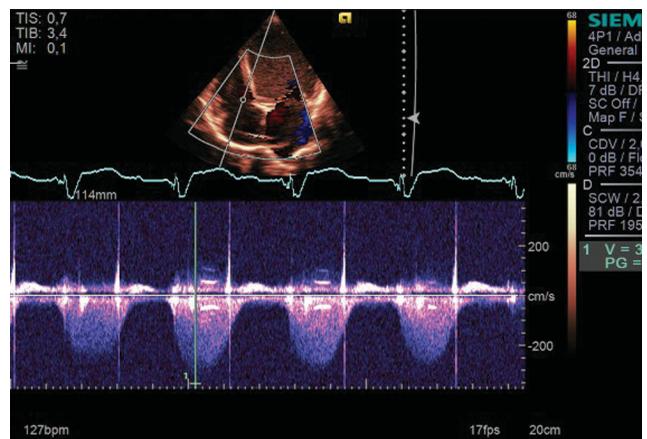
В — апикальная четырехкамерная позиция: дилатация левого желудочка, электрод оптимайзера в правых отделах

C — apical four-chamber position: dilatation of the left ventricle, the optimizer electrode in the right chambers



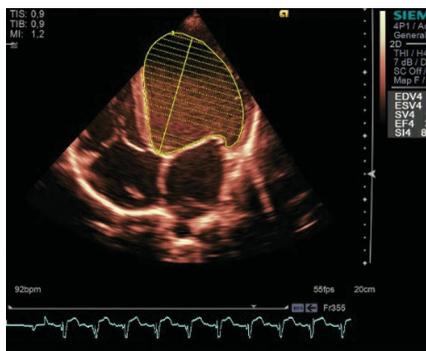
Г — градиент на аортальном протезе

D — gradient on the aortic prosthesis



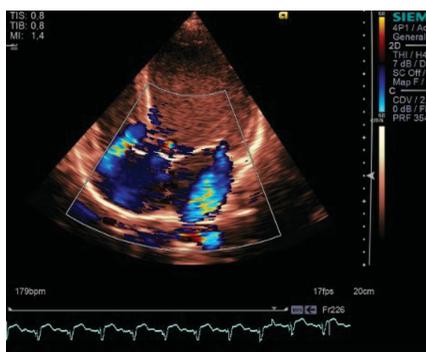
Ж — Максимальный градиент давления трехстворчатой регургитации 50,71 мм рт.ст.; систолическое давление в легочной артерии до приема сакубитрил/валсартана 70 мм рт.ст.

H — The maximal pressure gradient of tricuspid regurgitation is 50.71 mm Hg; systolic pressure in the pulmonary artery before taking sacubitril / valsartan is 70 mm Hg.



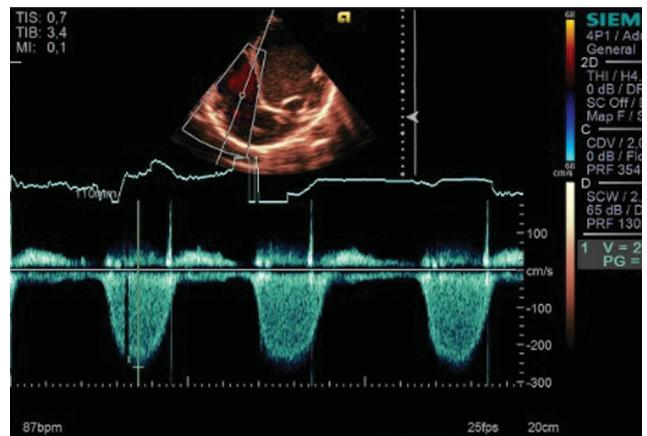
Д — конечный диастолический объем левого желудочка

E — Left ventricular end diastolic volume



Е — митральная и трикуспидальная регургитация

F — mitral and tricuspid regurgitation



З — Максимальный градиент давления трехстворчатой регургитации 27,47 мм рт.ст.; систолическое давление в легочной артерии через 2 месяца после приема сакубитрил/валсартана — 32 мм рт.ст.

I — The maximal pressure gradient of tricuspid regurgitation is 27.47 mm Hg; systolic pressure in the pulmonary artery after 2 months sacubitril / valsartan treatment 32 mm Hg

Рисунок 2. Эхокардиограммы от 2018 года  
Picture 2. Echocardiograms from 2018

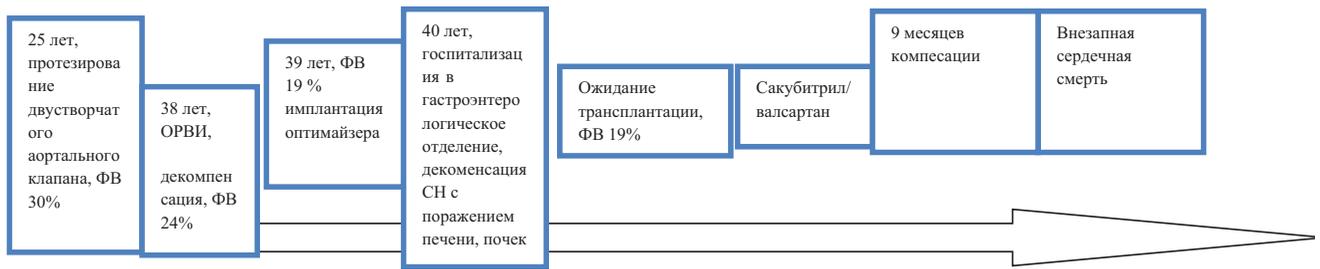
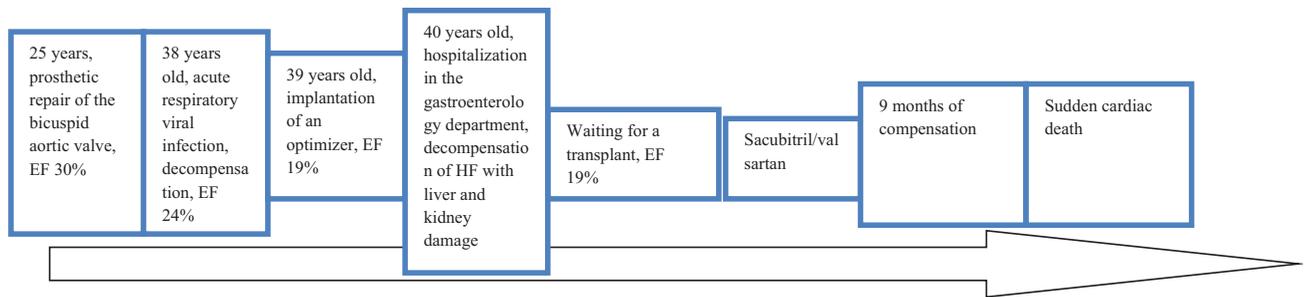


Рисунок 3. Хронологическая последовательность развития заболевания



Picture 3. Chronological sequence of the disease development

Note: EF — ejection fraction

ФВ 19%, КСО ЛЖ 371 мл, КДО ЛЖ 458 мл (Рис. 2). Пациент консультирован трансплантологом и поставлен в лист ожидания трансплантации сердца. С учетом неэффективности принимавшейся терапии и четырехкратными последовательными госпитализациями, обусловленными декомпенсациями ХСН, в течение предшествующего года, отменен эналаприл, и, несмотря на склонность к артериальной гипотонии, назначен сакубитрил/валсартан 12,5 мг в сутки [4, 5].

Через 1 месяц после назначения отмечено улучшение самочувствия, качества жизни, повышение толерантности к физической нагрузке, регресс симптомов и признаков сердечной недостаточности, снижение СДЛА до 53 мм рт.ст. В связи со снижением АД до 90/60 мм рт.ст. доза сакубитрил/валсартана уменьшена до 6,25 мг в сутки, продолжен прием карведилола 6,25 мг в сутки, варфарина 4,375 мг в сутки под контролем МНО, торасемида 20 мг в сутки, фуросемида 120 мг в сутки, спиронолактон заменен на эплеренон 50 мг в сутки. Через месяц для достижения эуволемии к терапии был добавлен гидрохлортиазид 25 мг в сутки, ацетазоламид 250 мг в сутки. На фоне указанной терапии удалось достичь компенсации СН, пациент стал вести активный образ жизни, общался с членами семьи и знакомыми, ездил на приусадебный участок.

Через 5 месяцев после начала приема сакубитрил/валсартана трансплантолог на основании клинической оценки пациента и результатов его клинико-биохимического мониторинга высказал сомнения в необходимости проведения трансплантации сердца, но при этом пациент продолжал находиться в листе ожидания данного вмешательства.

В течение 9 месяцев лечения пациент был стабилен, обслуживал себя, общался с семьей, выполнял работу по дому и в саду, после чего, несмотря на проводимую терапию, внезапно скончался (Рис. 3).

## Обсуждение

Представлен случай прогрессирования СН у пациента после операции по поводу врожденного порока сердца (двустворчатый аортальный клапан) в течение 16 лет с выраженным снижением систолической функции ЛЖ до 19% и нарастанием ФК.

Описанная клиническая картина полностью соответствовала терминальной СН: не удавалось добиться стабилизации состояния, наблюдались частые эпизоды декомпенсации СН, потребовавшие 4 госпитализации в течение 12 месяцев, несмотря на лечение ИАПФ, диуретиками, АМКР.

Кроме того, у пациента в течение длительного времени отмечалась склонность к артериальной гипотонии. Несмотря на систолическое АД менее 100 мм рт. ст., как «терапия отчаяния» с целью улучшения течения СН и прогноза был назначен препарат из группы АРНИ сакубитрил/валсартан в минимальной дозе.

Эффективность сакубитрил/валсартана у пациентов с СН была оценена в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы — PARADIGM-HF, включившем 8442 пациента с СН II — IV ФК и низкой ФВ ЛЖ, не требующих лечения внутривенными диуретиками, с уровнем САД более 100 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы в группы эналаприла 10 мг 2 раза в сутки и сакубитрила/валсартана в дозе 100 мг

2 раза в сутки с увеличением до 200 мг 2 раза в сутки. Исследование было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом сакубитрил/валсартана по сравнению с прежним препаратом выбора лечения СН — эналаприлом, что проявлялось в снижении относительного риска смертности и частоты госпитализаций на 20% [1, 19].

Исследование PIONEER-HF показало, что доля пациентов, испытывающих симптоматическую гипотензию, не была достоверно выше при лечении АРНИ, чем при лечении эналаприлом (15% против 12,7%,  $p=0,95$ ). Переход от ИАПФ к АРНИ оказывал значительное благоприятное влияние на симптомы, заболеваемость и выживаемость [1, 3].

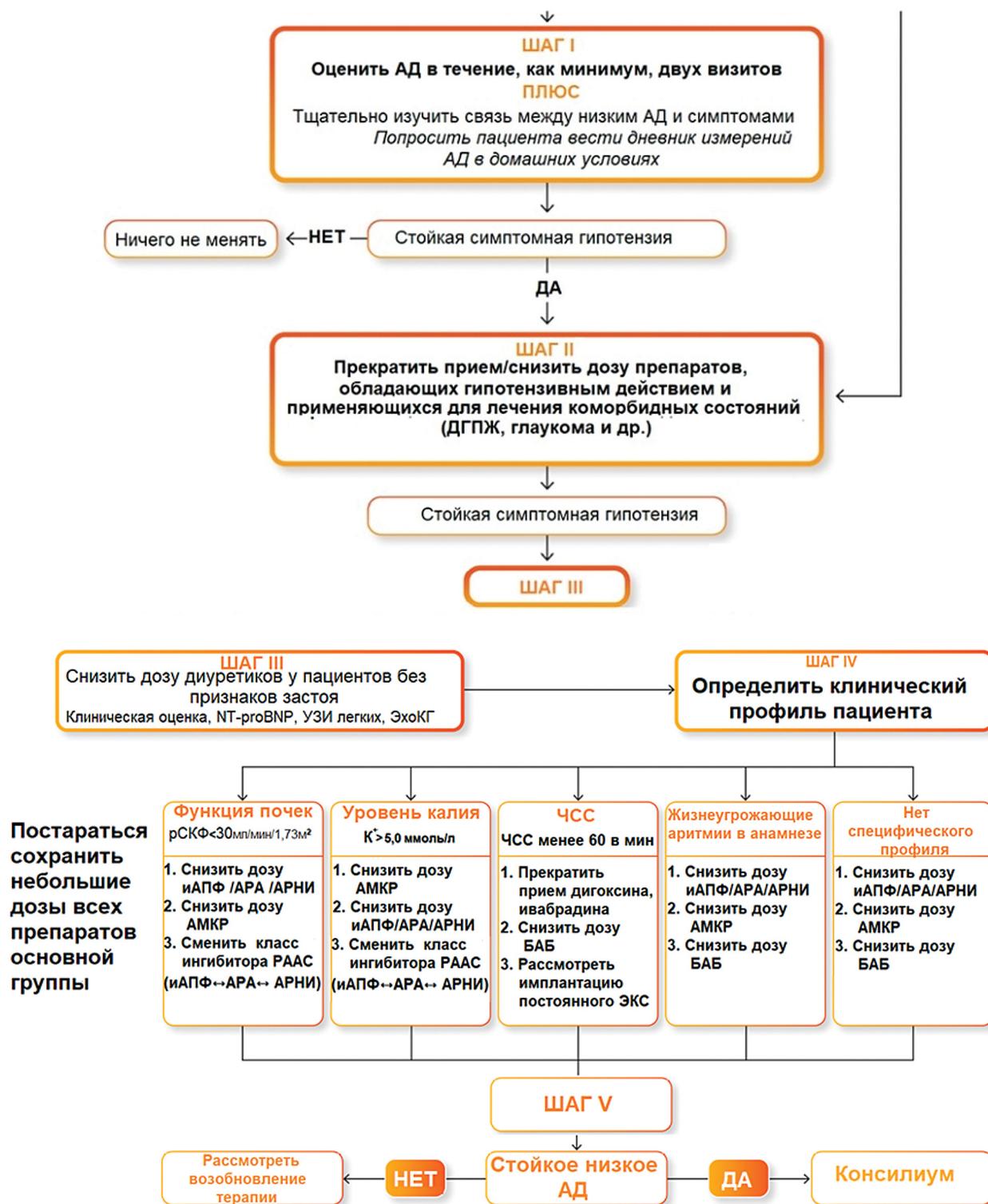
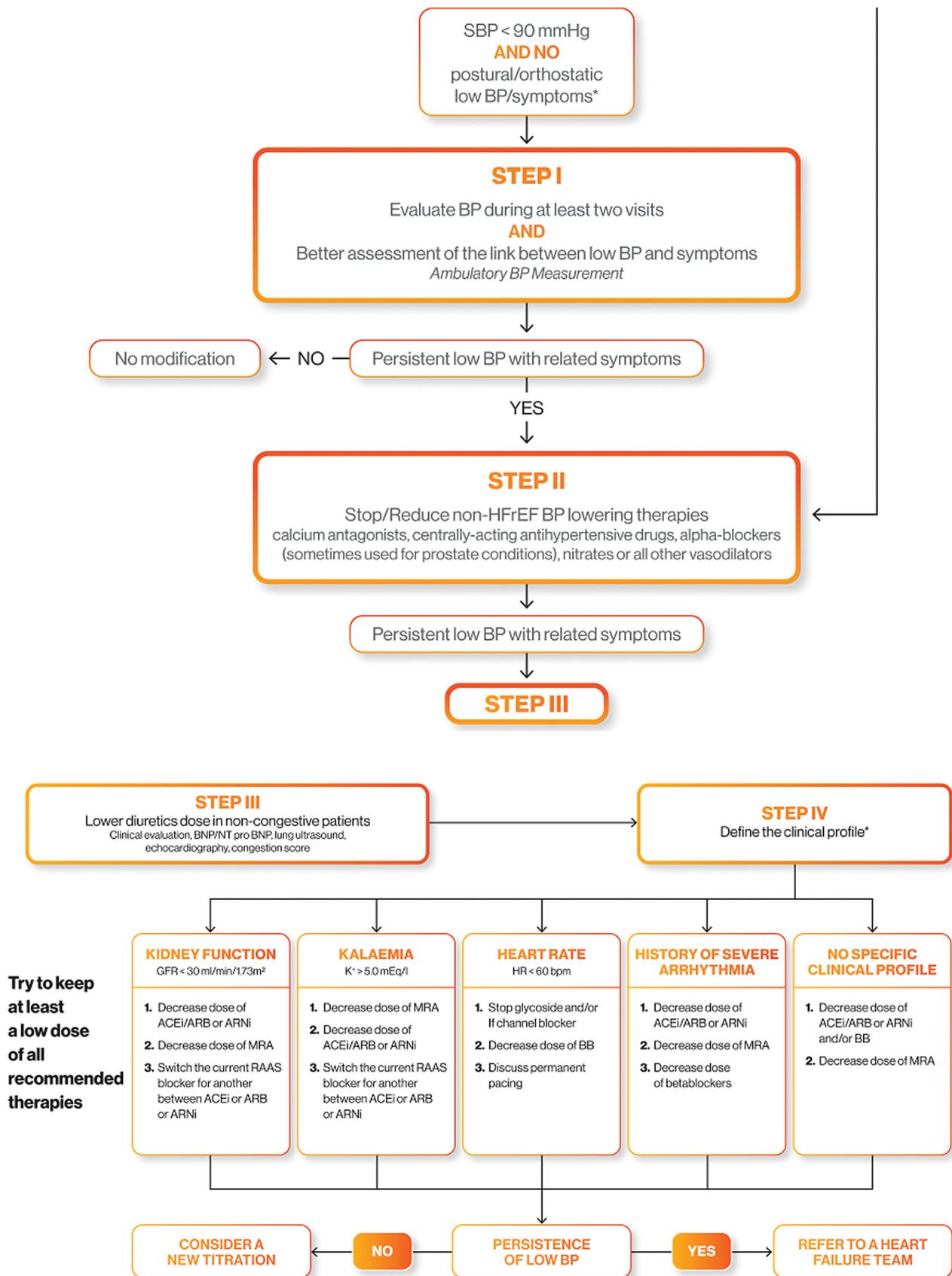


Рисунок 4. Пятиступенчатый алгоритм ведения пациентов с артериальной гипотензией [3]



Picture 4. Five-step algorithm for the management of patients with arterial hypotension [3]

Гипотензия является важным фактором, ограничивающим титрование препаратов для лечения СНнФВ в рутинной практике [3]. Имеются данные, что сакубитрил/валсартан обладает модулирующим эффектом на артериальное давление: у пациентов с исходно высоким АД снижает, а у пациентов с исходно низким АД — способен увеличивать его [1]. Применение сакубитрил/валсартана у пациентов с терминальной СН и тяжелой гипотензией в РКИ не изучалось [19, 20]. У хрупких пожилых пациентов, а также у пациентов с систолическим АД 100–110 мм рт. ст. рекомендуется начальная дозировка АРНИ 50 мг 2 раза в день и медленная титрация (6–8 недель) [3].

В данном клиническом случае, несмотря на наличие показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ–Д), пациенту была выполнена имплантация системы модуляции сердечной сократимости. Через 5 месяцев после этого наросли явления полиорганной недостаточности, ФВ ЛЖ не увеличивалась. В связи с этим пациент находился в листе ожидания трансплантации сердца, показанием к которой являлось наличие конечной стадии СН (выраженных изменений гемодинамики и тяжелых (необратимых) структурных изменений органов — мишеней: сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек).

Замена эналаприла на сакубитрил/валсартан в данном случае явилась «терапией отчаяния», которая была назначена, несмотря на наличие артериальной гипотензии. На фоне применения «микродоз» (6,25 мг в сутки) препарата, улучшилось самочувствие и качество жизни пациента, удалось достичь компенсации СН и предотвратить госпитализации по поводу СН. Новые пероральные инотропы ОМ и верицигуат данному пациенту не рекомендовались в связи с недоступностью их в нашей стране.

Рабочей группой ESC в 2020 году разработан пятиступенчатый алгоритм медикаментозной терапии СНнФВ при наличии гипотензии (Рис. 4). В соответствии с ним, на первой ступени рекомендуется тщательный контроль АД и оценка взаимосвязи низких цифр АД с клинической симптоматикой. На второй ступени у пациентов с СН и артериальной гипотонией необходимо рассмотреть отмену блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), альфа — блокаторов и др., принимаемых в связи с коморбидной патологией (глаукома, доброкачественная гиперплазия простаты и др.). На третьей ступени необходимо снизить дозу диуретиков. На четвертой ступени рассматривают снижение дозы/отмену основных групп препаратов для лечения ХСН в зависимости от клинического профиля пациента. При СКФ <30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и/или гиперкалиемии — отменяют ИАПФ/АРА/АРНИ/АМКР. При брадикардии — снижают дозу/отменяют ББ, дигоксин, рассматривают имплантацию электрокардиостимулятора. На пятой ступени определяют тактику ведения пациента консилиумом [3].

Попытки назначения ингибиторов SGLPT2 пациенту не проводились в связи с тем, что в период его ведения, показание ХСН для них не было зарегистрировано в нашей стране.

## Заключение

Сакубитрил/валсартан является препаратом выбора для лечения пациентов с хронической СНнФВ II–IV ФК и должен быть использован в сочетании с другими препаратами (бета–блокаторы, антагонисты альдостерона) [1, 4, 21]. Представленный клинический случай демонстрирует опыт назначения сакубитрила/валсартана у пациента с терминальной сердечной недостаточностью, сопровождающейся тяжелой артериальной гипотонией, что позволило добиться стабилизации состояния на протяжении 9 месяцев. У пациентов с неэффективностью стандартной медикаментозной терапии СН, возможно аккуратное титрование дозы сакубитрила/валсартана под тщательным клинико–лабораторным контролем, что может увеличить шансы дожить до оперативного лечения у пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию сердца. Необходимы РКИ для изучения возможности назначения малых доз сакубитрил/валсартана у пациентов с гипотензией на фоне тяжелой СН с целью уменьшения выраженности клинической симптоматики и улучшения прогноза, возможно одновременно с новыми инотропами. В связи с немалым количеством пациентов с артериальной гипотонией целесообразно рассмотреть возможность выпуска сакубитрил/валсартана препарата в низких дозировках 25, 12,5 и 6,25 мг.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Резник Е.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>):

ведение пациента, идея представления клинического случая, предоставление материалов для написания, редактирование, утверждение текста рукописи

**Бычкова М.С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>):

написание рукописи текста, обзора литературы по теме

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Reznik E.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>):

patient management, the idea of presenting a clinical case, providing materials for writing, editing, approving the text of the manuscript

**Bychkova M.S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>):

writing a manuscript of a text, a review of the literature on the topic

### Список литературы/ References:

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>  
Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure:

- chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(6S):8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>. [In Russian].
- Crespo-Leiro M.G., Metra M., Lund L.H. 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):1505-35. doi: 10.1002/ehjhf.1236.
  - Cautela J., Tartiere J.M., Cohen-Solal A. et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(8):1357-65. doi: 10.1002/ehjhf.1835.
  - Geng Q., Yan R., Wang Z. et al. Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) on Blood Pressure in Patients with Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology*. 2020; 145(9): 589-98. doi: 10.1159/000507327.
  - Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D. et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-1186. doi: 10.1002/ehjhf.1531.
  - Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. 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. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
  - Резник Е.В., Лазарев В.А., Калова М.Р. и др. Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 50–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200198. Reznik E.V., Lazarev V.A., Kalova M.R. et al. Management of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus from the standpoint of modern recommendations and in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 50–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200198 [In Russian].
  - Seferovic P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(5): 853-72. doi: 10.1002/ehjhf.1170.
  - Михайлов А.А. Хроническая артериальная гипотензия: возможности медикаментозной коррекции. *PMЖ*. 2004; 12(7): 468-70. Mikhailov A.A. Chronic arterial hypotension: possibilities of drug correction. *RMJ*. 2004; 12(7): 468–470. [In Russian].
  - Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть II): прогностическое значение, профилактика и лечение. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(2):93-106. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106>. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part II): prognosis, prevention and treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(2):93-106. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106> [In Russian].
  - Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9(1): 5-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019; 9(1): 5-22. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22 [In Russian].
  - Nieminen M.S., Fruhwald S., Heunks L.M. et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart, lung and vessels*. 2013; 5(4): 227-45.
  - Кошелева Н.А., Пономарева Е.Ю., Седов Д.С. Ведение пациента с терминальной хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2018; 96(3): 273–6. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-273-276>. Kosheleva N.A., Ponomareva E.Yu., Sedov D.S. Management of a patient with terminal chronic heart failure. *Klin. med*. 2018; 96(3): 273–276. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-273-276> [In Russian].
  - Teerlink J.R., Diaz R., Felker G.M. et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail*. 2020; 8(4): 329-40. doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.001.
  - Armstrong P.W., Pieske B., Anstrom K.J. et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020; 382(20): 1883-93. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
  - Serenelli M., Bohm M., Inzucchi S.E. et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J*. 2020; 41(36): 3402-18. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa496.
  - Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешнихязов Н.Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HR. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(5): 3870. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3870. Kobalava Zh.D., Medovshchikov V.V., Eshniyazov N.B. On the way to quadrotherapy of heart failure with a low ejection fraction: data from secondary analyses of DAPA-HR *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(5): 3870. doi:10.15829/1560-4071-2020-3870. [In Russian].
  - International Registry in Organ Donation and Transplantation. [Electronic resource]. URL: <https://www.irodat.org/>. (Date of the application: 01.04.2021).
  - Solomon S.D., Claggett B., Desai A.S. et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(3):e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744.
  - Khder Y, Shi V., McMurray J.J.V. et al. Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 243: 133-65. doi: 10.1007/164\_2016\_77.
  - McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.