

А.С. Рязанов¹, К.И. Капитонов²,
М.В. Макаровская², А.А. Кудрявцев¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Результаты использования ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при вторичной функциональной митральной регургитации в условиях амбулаторно-поликлинической практики

Обоснование. Заболеваемость и смертность пациентов с функциональной митральной регургитацией (ФМР) остаются высокими, однако не была доказана эффективность ни одной фармакологической терапии. **Цель исследования** — изучить влияние сакубитрила/валсартана и валсартана на вторичную функциональную митральную регургитацию при хронической сердечной недостаточности в условиях амбулаторно-поликлинической практики. **Методы.** В этом длительном исследовании в амбулаторно-поликлинических условиях 100 пациентов с хронической ФМР (вторичной по отношению к дисфункции левого желудочка (ЛЖ)) получали сакубитрил/валсартан или валсартан взамен более часто используемого при сердечной недостаточности эналаприла — ингибитора ангиотензин — превращающего фермента в дополнение к стандартной медикаментозной терапии при сердечной недостаточности. Первичной конечной точкой было изменение эффективной площади отверстия регургитации в течение 12-месячного наблюдения. Вторичные конечные точки включали изменения объема регургитации, конечного систолического объема ЛЖ, конечного диастолического объема ЛЖ и площади неполного закрытия митральных створок. **Результаты.** Уменьшение эффективной площади отверстия регургитации было значительно более выражено в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана ($-0,07 \pm 0,066$ против $-0,03 \pm 0,058$ см²; $p = 0,018$) в анализе эффективности лечения, включающем 100 пациентов (100%). Объем регургитации также значительно уменьшился в группе сакубитрил/валсартан по сравнению с группой валсартана (среднее различие, $-8,4$ мл; 95%-й ДИ, от $-13,2$ до $-1,9$; $p = 0,21$). Не было никаких существенных различий между группами в отношении изменений в площади неполного закрытия митральных створок и объемов ЛЖ, за исключением индекса конечного диастолического объема ЛЖ ($p = 0,07$). **Заключение.** Среди пациентов со вторичной митральной регургитацией сакубитрил/валсартан снижал митральную регургитацию в большей степени, чем только валсартан. Добавление сакубитрила к стандартному лечению валсартаном снижает степень митральной регургитации в течение 12-месячного лечения. Таким образом, дополнительное назначение сакубитрила может рассматриваться для оптимизации медикаментозного лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и вторичной митральной регургитацией.

Ключевые слова: антагонисты ангиотензиновых рецепторов, сердечная недостаточность, недостаточность митрального клапана, неприлизин

Для цитирования: Рязанов А.С., Капитонов К.И., Макаровская М.В., Кудрявцев А.А. Результаты использования ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при вторичной функциональной митральной регургитации в условиях амбулаторно-поликлинической практики. Вестник РАМН. 2020;75(5):514–522. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1462>

Обоснование

Функциональная митральная регургитация (ФМР) играет немаловажную роль в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1], распространенность которой в популяции России составила 7% случаев (7,9 млн человек) [2]. ФМР — это ретроградный кровоток из левого желудочка (ЛЖ) в левое предсердие (ЛП) вследствие несмыкания структурно неизменного митрального клапана из-за нарушенного силового баланса в его створках при дисфункции ЛЖ.

В соответствии с национальными рекомендациями [3], медикаментозное лечение ХСН является основой терапии. Хотя β -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) могут частично ослаблять дилатацию ЛЖ и ремоделирование после повреждения

миокарда [4], их влияние на ремоделирование ЛЖ было недостаточным для снижения тяжести митральной регургитации, а заболеваемость и смертность пациентов с ФМР остаются высокими, несмотря на стандартную проводимую медикаментозную терапию [5]. Кроме того, не было никаких проспективных исследований в условиях амбулаторной практики, чтобы выяснить, может ли медикаментозное лечение снизить ФМР путем количественной оценки митральной регургитации [1, 5].

Недавно стал использоваться в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [3, 6] новый комплекс валсартана с ингибитором неприлизина сакубитрилом. Данный комплекс превосходит эналаприл в снижении риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у симптоматических пациентов со сниженной ФВ [7–10]. Ингибитор неприлизина

обладает вазодилатирующими эффектами и способствует экскреции натрия [7, 11], благодаря чему комбинированное ингибирование ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина имеет более выраженные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, чем только ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или только блокаторы рецепторов ангиотензина [12]. Несмотря на острую необходимость в новых медицинских методах лечения ФМР, в настоящее время нет эффективных фармакологических методов лечения, и ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина могут быть полезными для лечения ФМР. Данное исследование было разработано для оценки терапевтического воздействия ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на вторичную митральную регургитацию.

Основная гипотеза этого исследования заключается в том, что сакубитрил/валсартан будет превосходить валсартан в улучшении ФМР благодаря потенцирующему эффекту двойного ингибирования системы ренин-ангиотензин и неприлизин.

Методы

Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое, контролируемое, проспективное, нерандомизированное амбулаторное исследование.

Критерии соответствия

Критерии отбора при скрининге включали: возраст не менее 20 лет, стабильную сердечную недостаточность с симптомами II или III класса Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), ФВ от 35% до < 50% и длительность значимой ФМР более 6 мес, которые были оценены с помощью трансэхокардиальной эхокардиографии (ЭхоКГ),

выполненной в Клинико-диагностическом центре № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы. Значительная ФМР соответствует следующим критериям: нормальные створки и хорды митрального клапана, региональные или глобальные аномалии движения стенки ЛЖ с фиксацией створки и митральная регургитация, чья эффективная площадь отверстия регургитации была более 0,1 см², продолжительностью более 6 мес, несмотря на лечение бета-блокаторами и ингибиторами АПФ (или БРА). Пациенты должны были принимать стабильную дозу β-блокаторов и ингибиторов АПФ (или БРА) в течение по крайней мере 4 нед перед скринингом.

Критерии исключения при скрининге включали систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст., скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин на 1,73 м², уровень калия в сыворотке — более 5,0 ммоль/л или ангионевротический отек в анамнезе. Пациенты также были исключены из исследования, если у них были: какие-либо признаки структурного заболевания митрального клапана; симптомы НУНА IV класса; предшествующее клапанное вмешательство; предыдущая госпитализация в течение 6 нед; наличие острого коронарного синдрома в анамнезе, инсульта, сердечно-сосудистого хирургического или чрескожного коронарного вмешательства в течение 3 мес; существенная ишемия миокарда, требующая коронарной реваскуляризации; планирование коронарной реваскуляризации, вмешательства на митральном клапане.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ГБУЗ Клинико-диагностического центра № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с мая 2017 по май 2018 г. включительно.

A.S. Ryazanov¹, K.I. Kapitonov², M.V. Makarovskaya², A.A. Kudryavtsev¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

² Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

The Results of the Use of Angiotensin Receptor Inhibitors and Nephilisin in Secondary Functional Mitral Regurgitation in Outpatient Practice

Background. Morbidity and mortality in patients with functional mitral regurgitation (FMR) remains high, however, no pharmacological therapy has been proven to be effective. **Aims** — to study the effect of sacubitril/valsartan and valsartan on functional mitral regurgitation in chronic heart failure. **Methods.** This double-blind study randomly assigned sacubitril/valsartan or valsartan in addition to standard drug therapy for heart failure among 100 patients with heart failure with chronic FMR (secondary to left ventricular (LV) dysfunction). The primary endpoint was a change in the effective area of the regurgitation hole during the 12-month follow-up. Secondary endpoints included changes in the volume of regurgitation, the final systolic volume of the left ventricle, the final diastolic volume of the left ventricle, and the area of incomplete closure of the mitral valves.

Results. The decrease in the effective area of the regurgitation hole was significantly more pronounced in the sacubitril/valsartan group than in the valsartan group (-0.07 ± 0.066 against -0.03 ± 0.058 sm²; $p = 0.018$) in the treatment efficacy analysis, which included 100 patients (100%). The regurgitation volume also significantly decreased in the sacubitril/valsartan group compared to the valsartan group (mean difference: -8.4 ml; 95% CI, from -13.2 until -1.9 ; $p = 0.21$). There were no significant differences between the groups regarding changes in the area of incomplete closure of the mitral valves and LV volumes, with the exception of the index of the final LV diastolic volume ($p = 0.07$). **Conclusion.** Among patients with secondary FMR, sacubitril/valsartan reduced MR more than valsartan. Thus, angiotensin receptor inhibitors and neprilysin can be considered for optimal drug treatment of patients with heart failure and FMR.

Keywords: angiotensin receptor antagonists, heart failure, mitral valve insufficiency, neprilysin

For citation: Ryazanov AS, Kapitonov KI, Makarovskaya MV, Kudryavtsev AA. The Results of the Use of Angiotensin Receptor Inhibitors and Nephilisin in Secondary Functional Mitral Regurgitation in Outpatient Practice. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):514–522. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1462>

Описание медицинского вмешательства

Размер выборки определялся с помощью онлайн-калькулятора статистической обработки данных медицинских исследований. Пациенты на группы разделены произвольно исследователем. В работе набраны две максимально одинаковые группы (по половозрастной структуре и степени заболевания). Таким образом, в настоящем исследовании пациенты были разделены на две группы: 48 человек принимали валсартан и 52 — сакубитрил/валсартан (препарат, который вводили через 36 ч после последней дозы ингибиторов АПФ). Пациенты начинали прием валсартана от 40 до 80 мг 2 раза в день или сакубитрила/валсартана от 24/26 до 49/51 мг 2 раза в день и титровали как переносимые с 4-недельными интервалами до максимальной дозы валсартана 160 мг или сакубитрила/валсартана 97/103 мг дважды в день. Прием всех остальных лекарственных препаратов был продолжен. Пациентов лечили в течение 12 мес.

Основной исход исследования

Первичной конечной точкой было изменение эффективной площади отверстия регургитации при функциональной митральной регургитации в течение 12 мес наблюдения.

516 Дополнительные исходы исследования

Вторичные конечные точки включали изменения в объеме регургитации, конечного систолического объема, конечного диастолического объема и площади неполного закрытия митральных створок.

Анализ в подгруппах

Группы были сформированы на основании приема сакубитрила/валсартана или валсартана.

Методы регистрации исходов

Эхокардиографическая оценка проводилась в начале исследования и при 12-месячном контрольном визите. ЭхоКГ-обследование проводили в стандартных проекциях на ультразвуковых аппаратах Logiq 500 и Vivid 3 Expert (GE, США) в серошкальном, M-режимах; использовались цветовые, непрерывные и импульсно-волновые доплеровские способы количественной и качественной оценки функциональных и органических изменений сердца и магистральных сосудов. Во время ЭхоКГ использовался стандартный протокол. Конечный систолический объем, конечный диастолический объем и фракцию выброса левого желудочка (ФВ) рассчитывали по двухплоскостному методу Симпсона. Поскольку входное сопротивление системного кровообращения, обеспечивающее точное измерение постнагрузки ЛЖ, на практике измерить не представляется возможным, артериальный импеданс приближался к отношению индекса систолического артериального давления к индексу ударного объема [19]. Эффективную площадь отверстия регургитации определяли путем деления скорости потока регургитации, рассчитанной как $2\pi r^2 \times$ предел Найквиста, где r — радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности, на пиковую скорость потока регургитации [20]. Радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности измеряли на ранней, средней и поздней систолах с наиболее удовлетворительной площадью проксимальной изоскоростной поверхности для полушария и усредняли. Значительное изменение степени тяжести митральной регургитации предварительно определяли как абсолютное значение изменения эффективной площади отверстия

регургитации более 0,1 см² или процентное изменение эффективной площади отверстия регургитации к базовой более 50%. Объем регургитации оценивали как эффективную площадь отверстия регургитации, умноженную на интеграл скорости от струи митральной регургитации.

Артериальный импеданс количественно объединяет весь комплекс биофизических механизмов (вязкость, эластичность, инерционность), формирующих уровень рабочей нагрузки ЛЖ сердца в различных физиологических условиях и, в частности, при выполнении мышечной работы различной интенсивности. Артериальный импеданс представляет собой значение в миллиметрах ртутного столбца для каждого системного миллилитра крови, индексированного для размера тела, прокачиваемого левым желудочком во время систолы. Он обеспечивает оценку общей гемодинамической нагрузки ЛЖ, которая возникает в результате суммирования клапанной и сосудистой нагрузок: тяжести стеноза, объемной скорости потока, размера тела, системного сосудистого сопротивления. Низкий артериальный импеданс составляет $\leq 3,5$ мм рт. ст./л⁻¹м²; средний — 3,5–4,5; высокий — $\geq 4,5$ мм рт. ст./л⁻¹м².

Эхокардиограмма митрального клапана была проанализирована для определения точки коаптации створок и пикового систолического положения створок митрального клапана относительно плоскости атриовентрикулярного кольца. Точка коаптации определялась как точка, в которой любая часть одной митральной створки впервые соприкасалась с другой во время систолического закрытия. Неполное закрытие митральных клапанов определялось как неспособность одной или обеих створок достичь плоскости атриовентрикулярного кольца в точке его максимального систолического движения сверху. Считалось, что створки выпадают, если часть одной или обеих створок митрального клапана вывернулась в левое предсердие, пересекая плоскость атриовентрикулярного кольца, во время систолы. В случае неполного закрытия митральной створки (применительно к площади неполного закрытия митральных створок) во время систолы створки частично остаются в полости ЛЖ и не достигают атриовентрикулярного кольца, что приводит к неполному систолическому закрытию митрального клапана.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен совместным этическим комитетом ГБУЗ КДЦ № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы — Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Номер протокола — 118/17. Дата утверждения — 15 мая 2017 г. Получены все необходимые разрешения. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. По предположению, базовое среднее значение эффективной площади отверстия регургитации составляет 0,21 см², общее стандартное отклонение — 0,08 см² [21], а показатель отсева — 10%. Исходя из этих допущений можно рассчитать, что размер выборки из 100 пациентов, случайным образом распределенных на 2 группы, обеспечит 80%-е разрешение для определения разницы 0,05 см² в эффективной площади отверстия регургитации между группами, используя двусторонний t -тест с α -уровнем 0,05.

Методы статистического анализа данных. Первичный анализ был заранее определен как измерение изменения между исходным и 12-месячным наблюдением, или последней оценкой, и включал всех случайно назначенных пациентов. Исходные клинические и эхокардиографические характеристики сравнивались в двух группах лечения с использованием *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных и критерия χ^2 , или точного критерия Фишера, для категориальных переменных (в зависимости от ситуации). Для первичной и вторичной конечных точек использовались два статистических метода. Применялись методы *t*-теста для различий между группами, как описано в протоколе. Выполнились тесты на однородность специфических для стратификации эффектов для результатов с использованием модели линейной регрессии. Оценочные различия между группами представлены с 95%-м доверительным интервалом. Использовался точный критерий Фишера для сравнения различий между группами в значительных изменениях митральной регургитации. Предварительно определенные подгруппы на исходном уровне представляли собой ишемическую и неишемическую причины функциональной митральной регургитации и наличие синусового ритма в сравнении с мерцательной аритмией. Все сообщенные значения *p* были двусторонними, а значение *p* < 0,05 считалось ста-

тистически значимым. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение IBM SPSS 23.0.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включили 100 пациентов; 52 пациента получали сакубитрил/валсартан и 48 — валсартан. Средний возраст пациентов составил $61,5 \pm 9,7$ года, и 65% были мужчинами. Причина функциональной митральной регургитации была ишемической у 36 (36%) пациентов и неишемической у 64 (64%), тогда как мерцательная аритмия присутствовала у 26 (26%) пациентов (табл. 1). Все пациенты принимали либо ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, либо блокатор рецепторов ангиотензина, и 90% принимали диуретики до регистрации (табл. 2). Среднее значение фракции выброса ЛЖ составило $33,2 \pm 7\%$, сниженную фракцию выброса имели 45 пациентов из первой группы и 49 из второй. Средняя эффективная площадь отверстия регургитации — $0,20 \pm 0,10$ см², а средний объем регургитации — $35,3 \pm 16,1$ мл (табл. 3). Группы лечения были в целом хорошо сбалансированы с точки зрения исходных клинических и эхокардиографических характеристик, за исключением их возраста.

517

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил/валсартан (n = 52)
Возраст, годы	60,0 ± 9,8	62 ± 10,1
Мужской пол, n (%)	33 (69,0)	30 (58,0)
Рост, м	1,60 ± 0,20	1,61 ± 0,17
Индекс массы тела, кг/м ²	22,8 ± 3,5	23,9 ± 3,2
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (50,1)	25 (48,0)
Сахарный диабет, n (%)	15 (31,1)	14 (27,0)
Данные анамнеза, n (%):		
• госпитализация из-за СН	27 (56,2)	26 (50,1)
• инфаркт миокарда	9 (18,8)	10 (19,2)
• сердечная хирургия	8 (16,7)	7 (13,5)
• инсульт	2 (4,2)	4 (7,7)
Фибрилляция предсердий, n (%)	12(25,0)	14 (26,4)
САД, мм рт. ст.	118,0 ± 10,9	119,1 ± 13,8
ДАД, мм рт. ст.	73,1 ± 7,9	72,4 ± 12,1
ЧСС, уд./мин	72,9 ± 11,4	72,8 ± 12,9
Уровень креатинина, мг/дл	0,97 ± 0,39	0,98 ± 0,35
Уровень калия, ммоль/л	4,15 ± 0,42	4,29 ± 0,39
NYHA ФК, n (%):		
• II	42 (88,0)	45 (86,0)
• III	3 (6,25)	5 (9,6)
Причина функциональной МР, n (%):		
• ишемическая	17 (35,7)	19 (37,1)
• неишемическая	31 (64,3)	33 (62,9)

Примечание. СН — сердечная недостаточность; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; ФК — функциональный класс; МР — митральная регургитация.

Таблица 2. Данные о лекарственной терапии пациентов, включенных в исследование

Терапия, n (%)	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил/валсартан (n = 52)
Ингибиторы АПФ	12 (25,1)	13 (24,1)
БРА	36 (74,0)	40 (76,1)
Диуретики	44 (91,1)	46 (88,9)
Дигиталис	10 (21,1)	12 (22,3)
β-блокаторы	41 (85,3)	46 (88,9)
Антагонисты альдостерона	20 (41,3)	22 (42,2)
Статины	30 (63,1)	31 (60,2)

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

Таблица 3. Первичные эхокардиографические данные у пациентов, включенных в исследование

Эхокардиографические данные	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил/валсартан (n = 52)
Конечно-систолический размер, мм	58,1 ± 10,9	53,1 ± 9,9
Конечно-диастолический размер, мм	67,8 ± 9,9	65,3 ± 7,9
Размер левого предсердия, мм	49,3 ± 6,7	48,7 ± 7,9
КСО, мл	143,8 ± 65,7	128,9 ± 54,2
Индекс КСО, мл/м ²	80,8 ± 33,3	76,1 ± 28,9
КДО, мл	211,1 ± 82,9	193,5 ± 65,8
Индекс КДО, мл/м ²	117,9 ± 40,9	112,8 ± 38,7
Фракция выброса, %	32,8 ± 7,2	33,8 ± 7,1
Объем регургитации, мл	35,9 ± 17,1	35,3 ± 14,9
ЭПОР, см ²	0,21 ± 0,08	0,20 ± 0,09
>0,10 до < 0,20	29 (60,8)	34 (64,6)
≥0,20 до < 0,40	13 (27,9)	16 (30,7)
≥0,40	5 (10,5)	2 (4,5)
E, см/с	85,6 ± 25,9	80,8 ± 27,6
E', см/с	5,1 ± 1,01	5,15 ± 1,03

Примечание. КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ЭПОР — эффективная площадь отверстия регургитации; E — ранняя скорость митрального притока; E' — скорость митральной кольцевой релаксации.

Основные результаты исследования

В течение всего времени наблюдения ни один пациент не выбыл из исследования. Последующее эхокардиографическое исследование было выполнено через 362 ± 8 дней для 100 (100%) пациентов, которые завершили исследование. Первичный анализ включал всех 100 пациентов с последующей эхокардиографической оценкой. Среди 100 завершивших исследование целевая доза была достигнута у 33 (63%) пациентов в группе сакубитрила/валсартана и у 34 (71%) в группе валсартана, а средние дозы в группах сакубитрил/валсартан и валсартан составляли 76 ± 29% и 81 ± 30% от целевой дозы соответственно. Использование сопутствующих препаратов для лечения сердечной недостаточности было одинаковым, но в течение периода наблюдения в обеих группах был достигнут значительно более высокий процент целевой дозы блокаторов рецепторов ангиотензина.

В анализе эффективности лечения, включающем 100 пациентов, эффективная площадь отверстия регургитации снизилась на 36 и 13% в группах сакубитрила/валсартана и валсартана соответственно. Первичная конечная точка изменения эффективной площади отверстия регургитации значительно отличалась между группой сакубитрила/валсартана и группой валсартана (−0,07 ± 0,066 против

−0,03 ± 0,058 см²; p = 0,018) (табл. 4). Вторичный анализ изменения эффективной площади отверстия регургитации в полных группах дал только аналогичные результаты: она снизилась на 39 и 14% в группах сакубитрила/валсартана и валсартана соответственно. Процентное снижение объема регургитации составило 37% в группе сакубитрила/валсартана и 13% — в группе валсартана. Вторичная конечная точка, уменьшение объема регургитации, была также значительно выше в группе сакубитрила/валсартана, чем в группе валсартана (средняя разница изменений: −8,4 мл; 95%-й ДИ от −13,2 до −1,9; p = 0,21). Среднее снижение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов составило 17,2 (13%) и 22,2 (13%) мл в группе сакубитрила/валсартана и 12,6 (8%) и 12,1 (5%) мл в группе валсартана (p = 0,33 и p = 0,10 соответственно). Снижение эффективной площади отверстия регургитации коррелировало с уменьшением конечно-систолического или конечно-диастолического объемов в группе сакубитрила/валсартана. Снижение индекса конечно-диастолического объема также имело тенденцию быть более выраженным в группе сакубитрила/валсартана (средняя разница изменений: −8,7 мл; 95%-й ДИ от −12,9 до 0,12; p = 0,07). Через 12 мес у 62 (62%) из 100 завершивших исследование не было значительных изменений в митральной регургитации, тогда

Таблица 4. Достигнутые изменения у завершивших исследование пациентов

Характеристика	Исходные данные		Отдаленные результаты		Достигнутые изменения			
	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил/ валсартан (n = 52)	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил/ валсартан (n = 52)	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил валсартан (n = 52)	Разница (95%-й ДИ)	Значение p
<i>Первичные конечные точки</i>								
ЭПОР, см ²	0,21 ± 0,08	0,20 ± 0,09	0,18 ± 0,07	0,13 ± 0,07	-0,03 ± 0,058 (13%)	-0,07 ± 0,066 (36%)	-0,04 (-0,07; -0,011)	0,018
<i>Вторичные конечные точки</i>								
Объем регургитации, мл	35,9 ± 17,1	35,3 ± 14,9	31,1 ± 18,9	22,1 ± 12,9	-4,8 ± 11,5 (13%)	-13,2 ± 11,9 (37%)	-8,4 (-13,2; -1,9)	0,21
КСО, мл	143,8 ± 65,7	128,9 ± 54,2	131,2 ± 58,7	111,7 ± 48,9	-12,6 ± 27,9 (8%)	-17,2 ± 26,9 (13%)	-4,6 (-14,8; 5,5)	0,33
КДО, мл	211,1 ± 82,9	193,5 ± 65,8	199,3 ± 70,5	171,3 ± 55,4	-12,1 ± 33,0 (5%)	-22,2 ± 30,1 (13%)	-10,1 (-21,9; 1,8)	0,10
Индекс КСО, мл/м ²	80,8 ± 33,3	76,1 ± 28,9	74,2 ± 28,9	62,1 ± 25,5	-6,6 ± 15,9 (7%)	-14,0 ± 15,3 (18%)	-7,4 (-8,9 до 1,9)	0,17
Индекс КДО, мл/м ²	117,9 ± 40,9	112,8 ± 38,7	111,3 ± 33,9	97,5 ± 28,1	-6,6 ± 18,8 (5%)	-15,3 ± 17,2 (13%)	-8,7 (-12,9; 0,12)	0,07
ПНЗС, см ²	1,69 ± 0,41	1,66 ± 0,43	1,53 ± 0,51	1,44 ± 0,47	-0,16 ± 0,39 (10%)	-0,22 ± 0,32 (12%)	-0,06 (-0,18; -0,09)	0,35
<i>Другие достигнутые изменения</i>								
Е/Е'	16,8 ± 5,7	16,5 ± 7,0	15,4 ± 5,8	13,0 ± 4,8	-1,4 ± 5,5 (8%)	-3,5 ± 6,7 (20%)	-2,1 (-4,7; -0,2)	0,019
Артериальный импеданс, мм рт. ст./м ²	4,8 ± 3,8	4,9 ± 2,7	4,5 ± 3,9	3,2 ± 1,5	-0,3 ± 3,3 (12%)	-1,7 ± 3,9 (32%)	-1,40 (-3,11; -0,09)	0,019
Индекс ОЛП, мл/м ²	66,9 ± 21,9	68,9 ± 38,5	65,6 ± 29,9	57,9 ± 31,8	-1,3 ± 13,2 (1,2%)	-11,0 ± 13,5 (14%)	-9,7 (-3,9; -3,4)	0,07

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; ОЛП — объем левого предсердия; АИ — артериальный импеданс; Е — скорость раннего митрального притока; Е' — скорость митральной кольцевой релаксации.

как у 14 в группе сакубитрила/валсартана и у 7 в группе валсартана наблюдалось значительное снижение митральной регургитации, и ее значительное увеличение наблюдалось у 2 пациентов только в группе валсартана; межгрупповое различие в значительных изменениях митральной регургитации было значительным ($p = 0,037$). Данные по площади неполного закрытия митральных створок были приблизительно одинаковыми в обеих группах.

Дополнительные результаты исследования

После 12 мес лечения скорость раннего митрального притока (Е) и отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации (Е/Е') были значительно ниже в группе сакубитрила/валсартана, чем в группе валсартана. Снижение Е/Е' было значительно больше в группе сакубитрила/валсартана, чем в группе валсартана (среднее различие изменений: -2,1; 95%-й ДИ от -4,7 до -0,2; $p = 0,019$). Уменьшение индекса объема левого предсердия (средняя разница изменений: -9,7 (-13,9 до -3,4) мл/м²; 95%-й ДИ от -13,9 до -3,4; $p = 0,07$) и уменьшение артериального импеданса (средняя разница изменений: -1,40 (-3,11 до -0,09) мм рт. ст./мл на м²; 95%-й ДИ от -3,11 до -0,09; $p = 0,019$)

также были значительно выше в группе сакубитрила/валсартана. Из 100 пациентов 56 (56%) остались в том же классе NYHA, тогда как 25 (45%) в группе сакубитрила/валсартана и 19 (43%) в группе валсартана улучшились на 1 или 2 класса NYHA ($p = 0,86$).

Нежелательные явления

Нежелательные явления, возникшие в ходе проведения исследования, отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В данном исследовании сакубитрил/валсартан более эффективен в улучшении вторичной митральной регургитации, связанной с сердечной недостаточностью, чем валсартан.

Обсуждение основного результата исследования

Хотя операция на митральном клапане является стандартом лечения первичной тяжелой митральной ре-

регургитации, результаты вмешательств на митральном клапане для вторичной тяжелой митральной регургитации остаются неоптимальными, и эти варианты могут быть рассмотрены только у тщательно отобранных пациентов с тяжелыми симптомами, не реагирующими на оптимальную медикаментозную терапию, обычно недостаточную, потому что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и β -блокаторы не способны обратить вспять неблагоприятное ремоделирование ЛЖ и ФМР [14]. В исследовании PARADIGM-HF (проспективное сравнение сакубитрила/валсартана с ингибитором АПФ для определения влияния на общую смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности) сакубитрил/валсартан значительно снижал заболеваемость и смертность по сравнению с эналаприлом [10], и замена ингибитора АПФ или БРА на сакубитрил/валсартан рекомендуется у пациентов с симптомами сердечной недостаточности и сниженной фракцией выброса [6]. В большинстве исследований, включая PARADIGM-HF, влияние сакубитрила/валсартана на структуру и функцию сердца не оценивалось [15]. Поскольку в результате лечения сакубитрилом/валсартаном было достигнуто значительное снижение ФМР без увеличения частоты серьезных нежелательных явлений, можно предположить, что его следует также учитывать в медикаментозной терапии для пациентов с сердечной недостаточностью с ФМР.

Хотя абсолютная разница в эффективной площади отверстия регургитации между группами лечения может показаться небольшой, она была снижена на 36% в группе сакубитрила/валсартана по сравнению со снижением на 13% в группе валсартана; процентное уменьшение объема регургитации составило 37 и 13% в группе сакубитрила/валсартана и валсартана соответственно. Такие различия в эффективной площади отверстия регургитации и объеме регургитации могут привести к значительным различиям в изменениях индекса объема левого предсердия и E/E'. Объемы левого желудочка через 12 мес были значительно меньше, и изменения в объемах ЛЖ также имели тенденцию быть больше в группе сакубитрила/валсартана, но ФВ через 12 мес и изменения в ФВ были сходными между группами лечения. Недостаточное увеличение площади митрального клапана в ответ на ремоделирование ЛЖ связано с развитием хронической вторичной митральной регургитации, и даже небольшое уменьшение объемов ЛЖ может сохранить адаптацию клапана к геометрическим требованиям, предъявляемым ремоделированием ЛЖ, и уменьшить ФМР в группе сакубитрила/валсартана. Кроме того, значительно большее снижение артериального импеданса (постнагрузка) может способствовать снижению ФМР в этой группе. ФМР часто встречается и часто бессимптомна у пациентов с сердечной недостаточностью или инфарктом миокарда [15], и ЭхоКГ очень полезна для оценки митральной регургитации у этих пациентов [1, 14]. В нескольких небольших исследованиях изучалось влияние медикаментозной терапии на ФМР, но они были с открытыми метками или использовали качественную оценку митральной регургитации [5]. Было проведено также рандомизированное исследование, сравнивающее БРА с сакубитрилом/валсартаном при ФМР у пациентов с сердечной недостаточностью, — PRIME (Pharmacological Reduction of Functional, Ischemic Mitral Regurgitation) [16]. Это исследование подтверждает данные, полученные нами в условиях

амбулаторно-поликлинической практики. Наше исследование включало количественную оценку митральной регургитации, которая способствовала объективному изучению нашей гипотезы и выявлению значительных различий в изменении эффективной площади отверстия регургитации между группами лечения даже при небольшом размере выборки.

Ограничения исследования

Степень митральной регургитации лучше всего определяется эффективной площадью отверстия регургитации (ЭПОР). Однако радиус проксимальной изоскоростной поверхности может изменяться во время систолы, а ЭПОР изменяется в зависимости от условий нагрузки и часто недооценивается при функциональной митральной регургитации. Чтобы преодолеть названные препятствия, связанные с эхокардиографическим количественным определением функциональной митральной регургитации, мы усреднили радиус проксимальной изоскоростной поверхности в систолу и измеренную ЭПОР в одинаковых стабильных условиях и в одинаковых условиях у каждого пациента. Поскольку ингибиторы АПФ и БРА показали одинаковое влияние на ремоделирование левого желудочка, мы предположили аналогичное влияние на функциональную митральную регургитацию между ингибиторами АПФ и БРА. Хотя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента остаются предпочтительными для лечения сердечной недостаточности, валсартан был выбран в качестве активного контроля для четкой оценки эффекта сакубитрила. Наше исследование показало значительную межгрупповую разницу в обращении только индекса конечного диастолического объема левого желудочка, хотя недавнее наблюдательное исследование сообщило о значительном снижении как тяжести митральной регургитации, так и объема ЛЖ после перехода на сакубитрил/валсартан [17]. Эхокардиография является стандартным методом визуализации для оценки митральной регургитации, но она не так точна, как магнитно-резонансная томография сердца, для измерения объемов ЛЖ. Наш выбор эхокардиографии в качестве основного инструмента визуализации может быть ограничением для оценки ремоделирования ЛЖ. В противном случае снижение митральной регургитации в течение менее 1 года может быть недостаточным, чтобы продемонстрировать существенную разницу изменений объема ЛЖ в этом небольшом исследовании. Для оценки влияния сакубитрила/валсартана на ремоделирование ЛЖ необходимы более масштабные исследования с использованием различных инструментов визуализации.

Заключение

У пациентов со вторичной митральной регургитацией сакубитрил/валсартан снижал митральную регургитацию в большей степени, чем валсартан. По сравнению с валсартаном сакубитрил/валсартан достоверно уменьшал следующие показатели: эффективную площадь отверстия регургитации, индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, скорость раннего митрального притока (E), отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации (E/E'), индекс объема левого предсердия, артериальный импеданс. Применение сакубитрила/валсартана позволяет добиться увеличения числа пациентов с более благо-

приятным классом NYHA. Дополнительное назначение сакубитрила можно рассматривать для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и вторичной митральной регургитацией.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено на личные средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.С. Рязанов — набор пациентов, клиническое обследование и редактирование статьи; К.И. Капитонов — сбор данных; М.В. Макаровская — анализ литературы, редактирование, статистический анализ, написание статьи; А.А. Кудрявцев — разработка исследования. Все авторы принимали значимое участие в проведении исследования и подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Pirard LA, Carabello BA. Ischemic mitral regurgitation: Pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J*. 2010;31:2996–3005. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq411>
- Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации // *Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология*. — 2015. — № 5. — С. 12–21. [Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation. *Independent Registry ORAKUL. Kardiologiya*. 2015;5:12–21. (In Russ.)]
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН) // *Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология*. — 2018. — № 58 (S6). — С. 50–52. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, 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. Kardiologiya*. 2018;58(S6):50–52. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
- Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар // *Кардиология*. — 2017. — № 57 (S4). — С. 20–30. [Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(S4):20–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2433>
- Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: Pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1231–1248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.009>
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–e161. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
- Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133:1115–1124. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622>
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В. *Лечение болезней сердца*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 600 с. [Moiseev VS, Kobalava ZhD, Moiseev SV. *Heart disease treatment*. Moscow: Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2016. 600 s. (In Russ.)]
- Кобалава Ж.Д., Павликова Е.П., Аверков О.А., и др. Первый опыт клинического применения двойного ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина LCZ696 у больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса // *Кардиология*. — 2015. — Т. 55. — № 7. — С. 14–25. [Kobalava ZhD, Pavlikova EP, Averkov OA, et al. First Experience of Clinical Application of LCZ696 — an AT1-angiotensin Receptors and Neprilysin Inhibitor — in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Kardiologiya*. 2015;55(7):14–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.7.14-25>
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- Мареев В.Ю. Проект заключения Совета экспертов по хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность*. — 2016. — Т. 17. — № 4 (97). — С. 291–296. [Mareev VYu. Draft conclusion of the expert Council on chronic heart failure. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2016;17:4(97):291–296. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/rhfj.2016.4.2266>
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387–1395. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6)
- Grayburn PA, Weissman NJ, Zamorano JL. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*. 2012;126(16):2005–2017. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121590>
- Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, et al. Mitral valve disease—current management and future challenges. *Lancet*. 2016;387:1324–1334. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00558-4)
- Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR, et al. STICH Trial Investigators. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:1139–45.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.007>
- Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. PRIME Study. *Circulation*. 2019;139:1354–1365. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.0370771354>
- Martens P, Beliën H, Dupont M, et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther*. 2018;36:e12435. doi: <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12435>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Макаровская Мария Владимировна, врач отделения функциональной диагностики [*Mairya V. Makarovskaiya*, MD]; адрес: 121609, Москва, ул. Крылатские холмы, д. 3 [address: 3 Krylatskie holmy str., 121609, Moscow, Russia]; e-mail: marja.makarovska@mail.ru, SPIN-код: 4937-9454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2313-2159>

Рязанов Алексей Сергеевич, д.м.н., профессор [*Alexey S. Ryzanov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: alexeydoc72@yandex.ru, SPIN-код: 5273-4570, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2823-7774>

Капитонов Константин Иванович, к.м.н. [*Konstantin I. Kapitonov*, MD, PhD]; e-mail: kapitonov_k.i@rambler.ru, SPIN-код: 6331-4986, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2750-0852>

Кудрявцев Алексей Афанасьевич, ассистент [*Alexey A. Kudryavtsev*, Assistant]; e-mail: Firstfield@mail.ru, SPIN-код: 4403-2229, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8294-5136>