

На правах рукописи



Макаровская Мария Владимировна

Клиническая эффективность сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности с вторичной митральной регургитацией и сниженной фракцией выброса

3.1.18. Внутренние болезни

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Рязанов Алексей Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор

Ших Евгения Валерьевна

Официальные оппоненты:

Виллевалде Светлана Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, заведующая кафедрой

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» апреля 2024 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В национальных клинических рекомендациях одобрен в 2016 году в качестве замены ингибиторов АПФ или БРА у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [Агеев Ф.Т. и др., 2020] новый комплекс валсартана с ингибитором неприлизина сакубитрилом. Согласно результатам клинических исследований, данный комплекс превосходит эффективность эналаприла в снижении риска смерти и уменьшении числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) у симптомных пациентов со сниженной ФВ [Hubers SA et al, 2017; В.С. Моисеев и др., 2016; Savarese G et al, 2023]. Ингибитор неприлизина обладает вазодилатирующими эффектами и способствует экскреции натрия [Hubers SA et al, 2016; Мареев В.Ю., 2016], благодаря чему комбинированное ингибирование ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина имеет более выраженные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, чем применение только ингибитора АПФ или только БРА [Otto C.M. et al, 2020].

Актуальной является проблема поиска эффективных лекарственных средств для лечения ВМР [J.L. Januzzi et al, 2022]. Доклинические исследования фармакологических эффектов ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) позволяют предположить фармакодинамическую эффективность при применении этих препаратов при ВМР. В исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан значительно снижал заболеваемость и смертность по сравнению с эналаприлом. Замена ингибитора АПФ или БРА на сакубитрил/валсартан рекомендуется у пациентов с симптомами СН и сниженной ФВ [Mann D.L. et al, 2022]. Проведено рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность БРА с сакубитрилом/валсартаном при ВМР у пациентов с СН – PRIME исследование [Duk-Hyun Kang et al, 2019].

Целью исследования является оценка клинической эффективности применения комбинации сакубитрила/валсартана при ВМР. Основная гипотеза заключается в том, что комбинация сакубитрил/валсартан будет превосходить по клинической эффективности монотерапию валсартаном у пациентов с ВМР благодаря потенцирующему эффекту двойного ингибирования системы ренин-ангиотензин и неприлизин. В результате лечения сакубитрилом/валсартаном предполагается достичь значительного снижения ВМР без увеличения частоты серьезных нежелательных явлений. Рассматривается возможность использования сакубитрила/валсартана для оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с СН и вторичной МР. В качестве метода диагностики ВМР целесообразно применять эхокардиографию для оценки МР [Nishimura RA et al, 2016]. Механизм МР требует оценки морфологии митральной створки в нескольких проекциях и измерения площади натяжения,

глубины коаптации, диаметра кольца и угла задней створки. Оценка тяжести МР требует комплексного подхода, сочетающего несколько качественных и количественных методов, поскольку ни один метод не является достаточно точным или воспроизводимым, чтобы служить единственным фактором, определяющим тяжесть МР [Otto C.M. et al, 2020].

Степень разработанности темы

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по сердечной недостаточности [Мареев В.Ю. и др., 2018], медикаментозное лечение пациентов с ХСН является основой терапии. Хотя β -блокаторы, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина могут частично ослаблять дилатацию ЛЖ и ремоделирование после повреждения миокарда [Мареев Ю. В. и др., 2017], их влияние на ремоделирование ЛЖ является недостаточным для снижения тяжести митральной регургитации (МР). В большинстве исследований, включая исследование PARADIGM-HF, влияние сакубитрила/валсартана на структуру и функцию сердца не оценивалось [Michler RE et al, 2013]. В нескольких небольших исследованиях изучалось влияние медикаментозной терапии на ВМР – но они были с открытыми метками, или использовали качественную оценку МР [Asgar AW et al, 2015]. Вышеизложенное послужило предпосылкой для постановки цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку клинической эффективности сакубитрила/валсартана и валсартана при вторичной митральной регургитации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в амбулаторно-поликлинической практике.

Задачи исследования

1. Оценить клиническую эффективность консервативного лечения с применением сакубитрила/валсартана при вторичной митральной регургитации у пациентов при ХСН на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных.
2. Сравнить полученные результаты при применении сакубитрила/валсартана с результатами при применении валсартана.
3. Оценить влияние сакубитрила/валсартана на основании одноцентрового контролируемого проспективного рандомизированного исследования в условиях амбулаторно – поликлинической практики: на качество жизни (ШОКС; КССQ); на изменение функционального класса по NYHA; на количество госпитализаций.
4. Разработать практические рекомендации по применению сакубитрила/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией.

5. Изучить клиническую значимость использования метода определения эффективной площади отверстия регургитации митральных створок при вторичной митральной регургитации у пациентов с сердечной недостаточностью.

Научная новизна

Проведено сравнительное изучение влияния сакубитрила/валсартана и валсартана на вторичную митральную регургитацию у пациентов при хронической сердечной недостаточности на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Полученные в ходе исследования результаты позволили обосновать необходимость применения сакубитрила/валсартана для оптимальной медикаментозной терапии пациентов с сердечной недостаточностью и вторичной митральной регургитацией. На основании данных инструментальных исследований проведена оценка сравнительной клинической эффективности сакубитрила/валсартана и валсартана. Показано, что использование параметра эффективной площади отверстия регургитации позволяет более точно определить выраженность регургитации и свести к минимуму возможные неточности измерений показателей вторичной митральной регургитации

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании получены новые данные о влиянии сакубитрила/валсартана на течение вторичной митральной регургитации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса. Продемонстрированы преимущества использования сакубитрила/валсартана у пациентов с вторичной митральной регургитацией и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Установлены благоприятные эффекты 12-месячного лечения сакубитрилом/валсартаном в отношении параметров клинического, морфофункционального статуса, динамики биомаркеров тяжести ХСН и ВМР. В результате проведенной работы было показано, что у данных пациентов целесообразно выполнять углубленное эхокардиографическое исследование с определением эффективной площади отверстия регургитации и проксимальной изоскоростной поверхности, что позволяет детально изучить геометрию и функцию клапана при вторичной митральной недостаточности и имеет важное значение в выборе тактики лечения пациента в каждом конкретном случае.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено в три этапа. На первом этапе была изучена научная литература, посвященная вопросам хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией, возможных методах лечения, диагностики. Всего было проанализировано 144 источника, из них отечественных – 42,

зарубежных – 102. При определении актуальности и современного состояния развития науки в исследуемой области применялся метод критического анализа библиографических данных.

На следующем этапе был сформирован дизайн исследования (одноцентровое контролируемое проспективное рандомизированное исследование в условиях амбулаторно – поликлинической практики). Произведен отбор пациентов и проведено комплексное обследование. Обследование включало в себя анкетирование (ШОКС; КССQ) пациентов по оценке тяжести клинических проявлений ХСН, качества жизни и функционального класса ХСН, физикальное обследование, инструментально-лабораторное, сбор анамнестических данных. В данном разделе работы использовали методы медико-социологического наблюдения и анализа. В анализ эффективности было включено 90 пациентов, из них 44 принимали сакубитрил/валсартан (первая группа) и 46 –валсартан (вторая группа).

На третьем этапе научной работы был проведен комплексный статистический анализ полученных данных, проведен анализ сравнительной эффективности применения сакубитрила/валсартана и валсартана при вторичной митральной регургитации у пациентов с сердечной недостаточностью в амбулаторно – поликлинической практике, выявлена динамика клинических параметров у данных пациентов.

Личный вклад автора

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Макаровской М.В., получены ею самостоятельно на клинической базе кафедры Общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах диссертационного исследования (автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования; планировании работы, поиске и анализе литературы (отечественные и зарубежные источники) по теме диссертационной работы, наборе пациентов, участии в клиническом обследовании и наблюдении за пациентами, формировании базы данных; статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов выполнены лично автором). Автор лично подготовила и опубликовала научные статьи по диссертационной работе в изданиях, индексируемых в международных базах в Scopus, PubMed. Автору принадлежит ведущая роль при внедрении результатов исследования в клиническую практику ГБУЗ Клинико – диагностического центра № 4 ДЗМ (Акт внедрения № 262 от 06.06.23г.)

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией применение сакубитрила/валсартана ассоциировано с более

выраженной динамикой по сравнению с применением валсартана в изменении функционального класса ХСН, улучшении показателей КССQ и ШОКС, повышении сократительной функции миокарда.

2. У пациентов с вторичной митральной регургитацией и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса сакубитрил/валсартан снижал митральную регургитацию в большей степени, чем валсартан. Сакубитрил/валсартан по сравнению с валсартаном достоверно более выражено влияет на 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.

3. Применение сакубитрила/валсартана в составе комплексной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и вторичной митральной регургитацией статистически значимо влияет на степень ремоделирования миокарда.

4. В дополнение к стандартному протоколу трансторакальной эхокардиографии целесообразно рассмотреть оценку параметра эффективной площади отверстия регургитации, который является более точным инструментом оценки насосной функции миокарда ЛЖ у пациентов с вторичной митральной регургитацией и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспортам специальности: 3.1.18 Внутренние болезни, области исследования: п. 3, 4; 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, области исследования: п. 18, 20.

Степень достоверности и апробация результатов

Идея исследования базируется на анализе практики, обобщении передового опыта (автором проанализирован достаточный объем отечественных и зарубежных источников). Соискателем использованы современные методы сравнения авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Выводы и практические рекомендации автора диссертационной работы основаны на результатах анализа данных пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией на фоне лечения сакубитрилом/валсартаном или валсартаном. Методология исследования, план обследования пациентов соответствуют цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Автором использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом (StatTech v. 3.0.9; разработчик - ООО "Статтех", Россия). Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования,

достоверность которых подтверждена актом проверки первичного материала. Работа является самостоятельно выполненным исследованием, текст диссертации проверен системой «Антиплагиат» на наличие заимствований. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №13-23 от 20.07.2023. Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры Общей врачебной практики Института профессионального образования и кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института Клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 15 июня 2023 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в работе клинико – диагностического отделения ГБУЗ КДЦ 4 ДЗМ, а также в учебном процессе на кафедре Общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 научная статья в иных изданиях, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунками, содержит 27 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 144 источника, из них отечественных – 42, зарубежных – 102.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ГБУЗ Клинико – диагностического центра №4 Департамента здравоохранения г. Москвы. У всех пациентов, которые были включены в данное исследование, получено информированное согласие.

Схема дизайна работы представлена на Рисунке 1.

Критерии включения в исследование: возраст не менее 40 лет; стабильная сердечная недостаточность с симптомами II или III класса Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); фракция выброса от 35% до 40%; длительность значимой функциональной регургитации более 6 мес; обязательный прием пациентами стабильной дозы β -блокаторов и иАПФ (или БРА) в течение по крайней мере 4 недель перед скринингом с обязательной отменой иАПФ (или БРА) не менее, чем за 36 часов до назначения сакубитрила/валсартана); информированное согласие обследуемого.

Критерии невключения в исследование: систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст.; скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$; уровень калия в сыворотке $> 5,0$ ммоль/л; ангионевротический отек в анамнезе; наличие признаков структурного заболевания митрального клапана; наличие симптомов NYHA IV ФК; предшествующее клапанное вмешательство; предыдущая госпитализация в течение 6 нед; наличие острого коронарного синдрома в анамнезе; инсульт в анамнезе; сердечно-сосудистое хирургическое или чрескожное коронарное вмешательство в течение последних 3 мес; выраженная ишемия миокарда, требующая коронарной реваскуляризации; планирование коронарной реваскуляризации; планирование вмешательства на митральном клапане, блокада левой ножки пучка Гиса.

Клиническая характеристика больных

Рандомизация пациентов осуществлялась по принципу «первый, второй» на визите 0 (визит включения). Каждому рандомизируемому пациенту был присвоен номер в соответствии с последовательно увеличивающимся значением (1, 2, 3 и т.д.). Первый пациент входил в первую группу, второй во вторую. Таким образом, нечетные пациенты получали «сакубитрил/валсартан», четные – «валсартан». Порядковый номер вносился в Индивидуальную регистрационную форму. Список пациентов составлен исследователем и хранится в файле исследования. Изначально было набрано в исследование 105 человек, однако на фоне приема сакубитрила/валсартана у 2 развилась симптоматическая гипотензия, у 2 - гиперкалиемия, 6 человек вскоре отказались принимать препарат из-за его высокой стоимости, 5 пациентов - из-за развившегося головокружения в результате гипотензии. В анализ эффективности, таким образом, было включено 90 пациентов, из них 44 принимали сакубитрил/валсартан и 46 – валсартан.

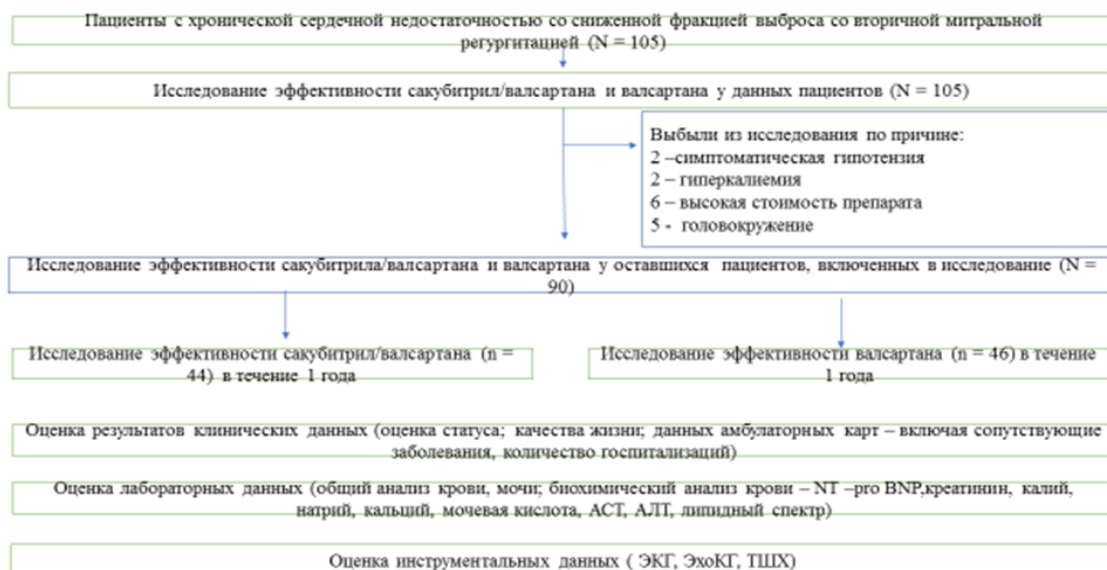


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Клинико – демографическая характеристика пациентов обеих групп представлена в Таблице 1.

Пациенты начинали прием валсартана от 40 до 80 мг 2 раза в день или валсартана+сакубитрила от 25.7мг+24.3 мг до 51.4 мг+48.6 мг 2 раза в день и титровали как переносимые с 4-недельными интервалами до максимальной дозы валсартана 160 мг или валсартана+сакубитрила 102.8 мг+97.2 мг дважды в день. Проведена обязательная отмена ингибиторов АПФ (или БРА) не менее, чем за 36 часов до назначения сакубитрила/валсартана. Оптимальные дозы других препаратов, используемых в качестве сопутствующей терапии ХСН в сравниваемых группах: бета -блокатор бисопролол, 5 мг в сутки; диуретики - гидрохлоротиазид 100 мг или индапамид 5,0 мг в сутки; антагонисты альдостерона – эплеренон, 50 мг однократно; дигиталис -0,5 мг/сутки. Получаемая до включения в исследование терапия пациентов представлена в таблице 1. Достоверного отличия по терапии СН между группами не выявлено.

Методы исследования.

Всем пациентам было проведено стандартное физикальное обследование (собраны данные анамнеза, жалобы); лабораторное исследование (электролиты - калий, натрий, кальций; гемоглобин; гематокрит; глюкоза; АСТ; АЛТ; креатинин; билирубин; мочевая кислота; ТГ); оценка функционального класса ХСН; оценка качества жизни (ШОКС; КССQ); регистрация ЭКГ (12 – канальная); рентгенография органов грудной клетки; трансторакальная

Таблица 1- Клинико – демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристики	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/валсартан (n=44)	p
Возраст, лет	60,72 ± 4,95	62,30 ± 5,50	0,16
Мужской пол, n (%)	33 (71,7)	30 (68,2)	0,71
Индекс массы тела, кг/м ²	23,25 ± 1,42	24,48 ± 1,50	0,21
Анамнестическая длительность ХСН, лет	4,13±1,09	4,86±1,01	0,23
Анамнестическая длительность ВМР, лет	1,13±0,81	1,36±0,78	0,36
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (52,2)	24 (54,5)	0,82
Сахарный диабет, n (%)	15 (32,6)	14 (31,8)	0,94
Данные анамнеза, n (%)			
-Госпитализация	27 (58,7)	26 (59,1)	0,97
-Инфаркт миокарда	9 (19,6)	10 (22,7)	0,80
-ЧСКВ	10 (22,2)	7(15,9)	0,59
-Инсульт	2 (4,3)	4 (9,1)	0,43
Анемия, n (%)	9 (19,6)	10 (22,7)	0,80
Фибрилляция предсердий, n (%)	12 (26,1)	13 (29,5)	0,71
Курение, n (%)	10 (21,7)	12 (27,3)	0,54
NYHA ФК, n (%)			
- II	40 (87,0)	37(84,1)	0,34
-III	6 (13)	7 (15,9)	0,28

Продолжение Таблицы 1

Характеристики	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/валсартан (n=44)	p
Причина функциональной МР, n (%)			
-Ишемическая	16 (34,8)	17 (38,6)	0,42
-Неишемическая	30 (65,2)	27 (61,4)	0,35
ТШХ,м	279,0 [254,3 – 296,2]	305,5 [292,8- 322,5]	0,07
Уровень одышки по шкале Борга, баллы	4,1±1,5	4,2±1,4	0,52
КССQ –OS, балл	62,28 ±6,67	61,59±7,87	0,41
ШОКС, баллы	5,5±1,81	5,2±1,77	0,51
Число вызовов СМП за последние 3 месяца	1,75±0,9	1,81±0,88	0,52
NT – proBNP, пг/мл	569 [525 – 603]	546 [503 – 572]	0,29
Исходная лекарственная терапия пациентов, включенных в исследование, n (%)			
-Ингибиторы АПФ	11 (23,9)	16 (36,4)	0,20
-БРА	29 (63,0)	27 (61,4)	0,87
-Диуретики	43 (93,5)	39 (88,6)	0,48
-Дигиталис	10 (21,7)	10 (22,7)	0,91
-Бета – блокаторы	40 (87,0)	34 (77,3)	0,28
-Антагонисты альдостерона	20 (43,5)	15 (34,1)	0,36
- Статины	30 (65,2)	23 (52,3)	0,21
-Ксарелто	12 (26)	13 (30)	0,35
- Аспирин кардио	30 (65)	27 (61)	0,28

эхокардиография; тест с 6 – минутной ходьбой; суточное мониторирование ЭКГ; оценка динамики биомаркера сыворотки крови (NT-proBNP).

ЭхоКГ-обследование проводили в стандартных проекциях на ультразвуковых аппаратах Logiq 500 и Vivid 3 Expert (GE, США) датчиком 3,5 МГц в серошкальном, М-, В-режимах; использовались цветовые, непрерывные и импульсно-волновые доплеровские способы количественной и качественной оценки функциональных и органических изменений сердца и магистральных сосудов. Использовался стандартный протокол для ЭхоКГ. Исследование проводилось с использованием стандартных эхокардиографических доступов.

Изучались *параметры степени МР* (ЭПОР, объем регургитации, ширина Vena contracta, фракция регургитации), причем *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.

Статистическая обработка результатов исследования.

Данные, полученные в результате исследования, вносились в общую базу, сформированную на основе таблиц программы «Microsoft Excel». Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода,

применялся метод анализа ROC-кривых. Значение $p \leq 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты наблюдались в течение 12 месяцев. На первом визите пациентам определялся уровень NT-proBNP, выполнялся тест 6-минутной ходьбы, заполнялась ШОКС и опросник KCCQ, выполнялась ЭхоКГ. Промежуточные визиты (на 3 и 6 месяце) включали только оценку клинической динамики. Через 12 месяцев всем пациентам проводилось обследование в том же объеме, что и на этапе включения в исследование.

Динамика уровня NT – proBNP на фоне терапии валсартаном и сакубитрилом/валсартаном представлена в Таблице 2. В группе валсартана его исходная концентрация составила 569 [525 – 603] пг/мл, в группе сакубитрила/валсартана - 548,50 [510,25 – 575,75] пг/мл ($p > 0,05$).

Таблица 2 – Анализ динамики NT–proBNP динамики в зависимости от вида лечения

Вид лечения	Этапы наблюдения				P***
	NT–proBNP исходно (пг/мл)		NT–proBNP через 12 мес (пг/мл)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Валсартан	569,00 (n=46)	525,00 – 602,75	502,00 (n=46)	467,25 – 549,50	< 0,001*
Сакубитрил/валсартан	548,50 (n=44)	510,25 – 575,75	340,50 (n=44)	311,75 – 368,25	< 0,001*
P**	0,061		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ** достоверность разницы между группами валсартана и сакубитрила/валсартана исходно; *** - достоверность разницы между группами валсартана и сакубитрила/валсартана до и после лечения

На фоне проводимой терапии в группе валсартана отмечалось статистически значимое снижение уровня NT–proBNP: с 569 до 502 пг/мл. Однако, в группе сакубитрила/валсартана отмечался более выраженное снижение уровня NT–proBNP: с 548,5 до 340,5 пг/мл. Полученные данные свидетельствуют о более выраженном положительном влиянии сакубитрила/валсартана на уровень NT–proBNP.

Динамика теста 6-минутной ходьбы представлена на Рисунке 2. В начале исследования пациенты группы валсартана проходили за 6 минут 299 [281,5 – 310,75] метра и группы сакубитрила/валсартана - 305,5 [292,8 – 322,5] метра, что соответствовало III ФК сердечной недостаточности. Известно, что у больных ХСН по мере утяжеления состояния снижается переносимость физической нагрузки; присоединение умеренной ВМР усугубляет это состояние. Выявлено, что через 12 месяцев на фоне терапии сакубитрилом/валсартаном у пациентов III ФК NYHA значительно повышается толерантность

к физическим нагрузкам. За время наблюдения отмечено повышение толерантности к физической нагрузке (увеличение пройденной дистанции в тесте 6 - минутной ходьбы) с 305,5 [292,8 – 322,5] м до 401,50 [394,25 – 418,00] после 12 месяцев приёма сакубитрила/валсартана ($p < 0.001$) – произошло увеличение на 96 м. В то время как в группе приема валсартана пройденная дистанция увеличилась на 9,5 м (Рисунок 2). Различие по медиане между группами 93 метра ($p < 0,001$).

Оценка динамики клиничко – инструментальных параметров и качества жизни показала схожие результаты (представлена в Таблице 3).

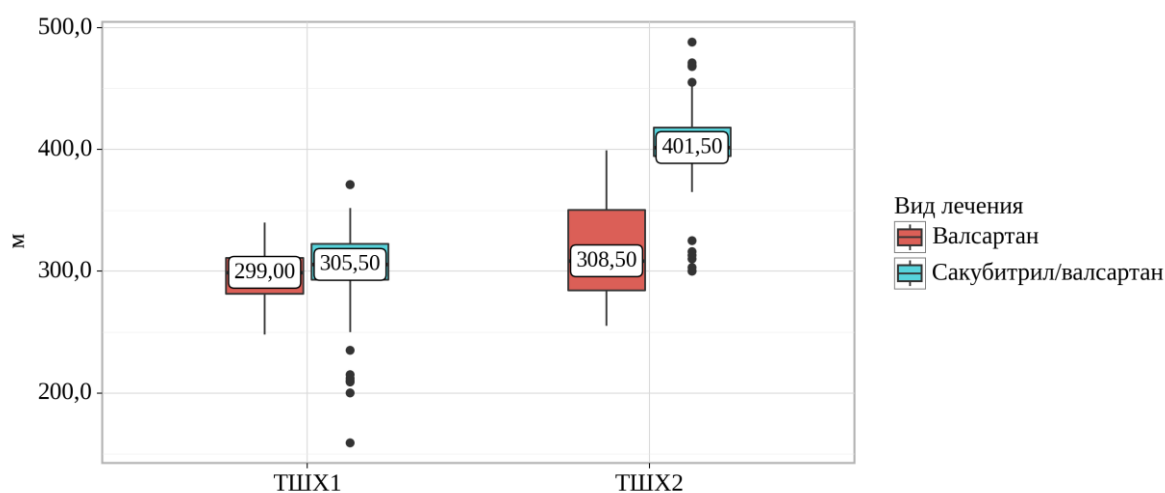


Рисунок 2 - Анализ динамики теста шестиминутной ходьбы в зависимости от метода лечения

На фоне терапии показатели достоверно изменились в обеих группах, но полученные данные показывают, что в группе сакубитрила/валсартана положительная динамика была более выраженной, чем в группе валсартана.

В группе сакубитрила/валсартана снижение уровня NT-proBNP коррелировало с улучшением показателей сердечной функции. Выявлена статистически значимая обратная корреляция между изменением концентрации NT-proBNP и ФВЛЖ (была установлена умеренной тесноты обратная связь) ($r = -0,319$; $p = 0,035$) (Рисунок 3).

При оценке выраженности митральной регургитации установлена прямая корреляция (заметной тесноты прямая связь) между изменением концентрации NT-proBNP и ЭПОР ($r = 0,551$; $p < 0,001$) (Рисунок 4).

В группе валсартана при отборе предикторов для модели прогнозирования статистически значимые связи установлены не были. Снижение уровня NT-pro BNP коррелировало с общим улучшением показателей КЖ. При анализе полученных данных выявлено, что в группах валсартана и сакубитрила/валсартана улучшались клиничко-функциональные характеристики больных: отмечено уменьшение одышки и

Таблица 3 - Сравнительная динамика клинико – инструментальных параметров и показателей качества жизни пациентов на фоне проводимой терапии

Параметры	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/валсартан (n = 44)	P*
КССQ –OS (Δ%)	8,96	28,22	<0,001
NT – про BNP (Δ%)	-11,78	-38,10	<0,001
ЭПОР (Δ%)	-13,04	-22,73	0.009
Ширина Vena contracta (Δ%)	-15,15	-25,0	0,042
Объем МР (Δ%)	-11,76	-25,66	0,034
ФР (Δ%)	-11,66	-21,55	0,022
Фракция выброса (Δ%)	7,89	19,48	<0,001
ТШХ (Δ%)	3,40	31,42	<0,001

* - достоверность разницы между группами сакубитрила/валсартана и валсартана.

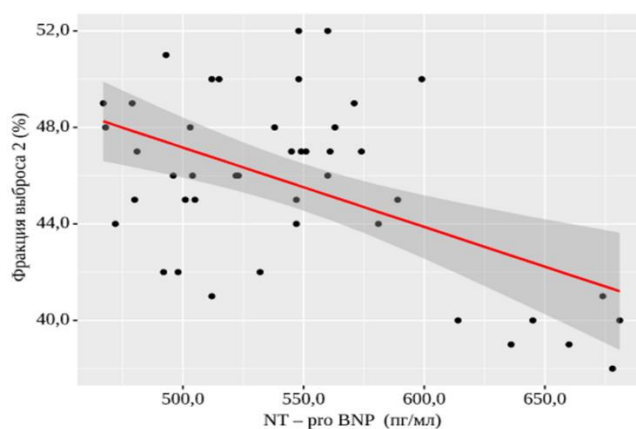


Рисунок 3 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость фракции выброса от NT –про BNP в группе сакубитрила / валсартана.

утомляемости, субъективное улучшение качества жизни (по данным опросников ШОКС, КССQ), увеличение дистанции шестиминутной ходьбы. Лечение СНнФВ с ВМР сакубитрилом/валсартаном связано с быстрым и выраженным улучшением показателей КССQ, ШОКС, что было в значительной степени связано с достоверным изменением NT-проBNP. Анализ результатов эхокардиографического исследования в динамике показал, что проводимая терапия в группе сакубитрила/валсартана значимо влияла на основные показатели.

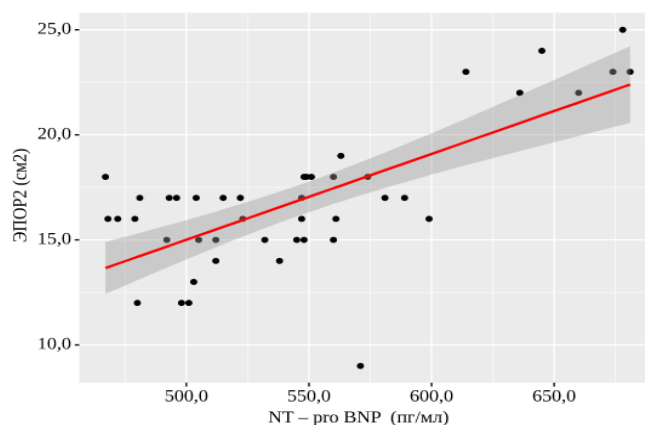


Рисунок 4 - График регрессионной функции, характеризующий ассоциацию между величиной эффективной площади отверстия регургитации и уровнем NT –pro BNP.

Так, у прошедших все исследование пациентов снижение индекса конечного диастолического объема имело тенденцию быть более выраженным в группе сакубитрила/валсартана (до 76,00[66,25 – 91,50] vs 82,00[72,00 – 98,00] мл/м² в группе валсартана, $P < 0,001$)

Установлено, что у больных ХСН значение E/E' оказалось существенно выше, чем в норме, что косвенно подтверждало выраженность нарушения диастолической функции ЛЖ и позволяло использовать этот показатель в качестве дополнительного маркера СН. Нарушение диастолической функции ЛЖ выявлено у всех наблюдаемых нами больных ХСН и ВМР. После 12 месяцев лечения скорость раннего митрального притока (E) и отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации (E/E') были значительно ниже в группе сакубитрила/валсартана, чем в группе валсартана. Различие по медиане между группами -2 ($p=0,005$). Уменьшение индекса объема левого предсердия, также, было значительно выше в группе сакубитрила/валсартана: Различие по медиане между группами $-2,5$ ($p = 0,022$) (Таблица 4). Показатели степени выраженности митральной регургитации приведены в Таблице 5.

За время наблюдения показатели значимо изменились в обеих группах, но более выраженной положительная динамика по снижению объема регургитации, ЭПОР, ширины Vena contracta и фракции регургитации была в группе сакубитрила/валсартана.

Через 12 мес. у 56 (62%) из 90 пациентов, завершивших исследование, не было значительных изменений в МР, тогда как у 15 (17%) в группе сакубитрил/валсартана и у 7 (8%) в группе валсартана наблюдалось значительное снижение МР, а значительное увеличение МР наблюдалось у 3 (%) пациентов только в группе валсартана ($p = 0,041$; Рисунок 5). За период наблюдения уровень NT-pro BNP снизился до 340,5 [311,75; 368,25] пг/мл vs 502,0 [467,25; 549,5] пг/мл в группе валсартана. ($p < 0,001$). ЭПОР - до 17,0

[15,0; 18,0] vs 20,0 [18,0; 22,75] см²; p<0,001 в группах сакубитрила/ валсартана и валсартана, соответственно. У участников, получавших сакубитрил/валсартан, наблюдалось более выраженное снижение индекса конечного диастолического объема левого желудочка по сравнению с участниками, получавшими валсартан (с 100,00 [77,75-117,00] до 76,00 [66,25-91,50] мл / м² для сакубитрила/валсартана по сравнению с 99,50 [67,50-113,75] до 82,00 [72,00-98,00] мл / м² для валсартана; P <0,001), индекса конечного систолического объема левого желудочка (от 61,00 [50,75-75,25] до 41,00 [36,50-54,75] мл / м² с сакубитрилом/валсартаном по сравнению с 59,50 [41,25-63,00] до 49,00 [36,00-56,50] мл / м² с валсартаном, p=0,025) - что привело к увеличению ФВ ЛЖ и ударного объема.

Это улучшение систолической функции и объемного ремоделирования было связано с уменьшением визуально градуированной регургитации митрального клапана. Снижился индекс объема левого предсердия (до 27,0 [25,0; 30,5] мл/м² vs 28,5 [27,0; 33,0] мл / м² в группе валсартана; p=0,0216). Кроме того, улучшились показатели диастолической функции. Уменьшился индекс E / E' (до 10,5 [8,75; 14,25] vs 12,5 [11,0; 15,75] в группе валсартана; p=0,005).

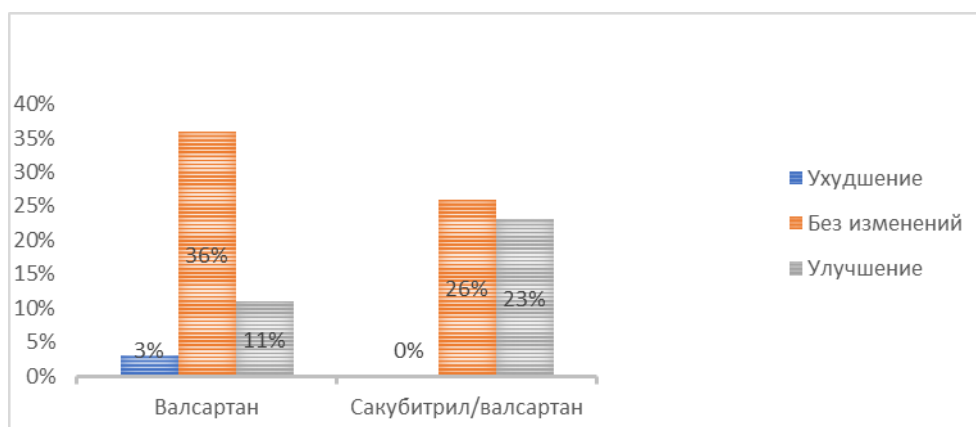


Рисунок 5 - Изменения в степени митральной регургитации за период наблюдения на фоне проводимой терапии

ФВ увеличилась ФВ до 46,0 [43,5; 48,0] % vs валсартан 41,0 [38,0; 44,0] % (p<0,001) (Таблица 4). На основании вышеприведенных данных можно сделать вывод, что по сравнению с валсартаном, лечение сакубитрилом/валсартаном приводит к существенному улучшению ремоделирования сердца у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса и ВМР.

В ходе наблюдения зафиксировано улучшение клинического состояния пациентов в обеих группах. Однако, на фоне проводимой терапии сакубитрилом/валсартаном отмечена достоверная положительная динамика функционального класса, что было связано с динамикой всех остальных критериев эффективности (динамика толерантности к

физическим нагрузкам, симптомов, жалоб). К концу 12-го месяца число пациентов, перешедших из группы III ФК СН по NYHA в группу со II ФК СН по NYHA, составило 97,7% vs 87% в группе валсартана ($p=0,008$). Изменения в распределении пациентов в исследуемых группах по функциональному классу сердечной недостаточности по NYHA за время наблюдения представлено на Рисунке 6.

В ходе исследования нами выполнен анализ частоты госпитализации пациентов наблюдаемых групп. Всего за 12 месяцев лечения было 53 госпитализации. Распределение по причинам госпитализации представлено в Таблице 6.

В группе на фоне регулярной терапии сакубитрилом/валсартаном vs группы терапии валсартаном, структуры госпитализаций имеет отличия - более низкая доля госпитализаций, связанных с обострением сердечно – сосудистых заболеваний, и декомпенсацией ХСН.

Госпитализации из-за декомпенсации ХСН были в одном случае обусловлены психоэмоциональным стрессом, в других случаях – нарушением врачебных рекомендаций (нарушение водно – солевого режима и режима приема препаратов). Случаев летального исхода в группах наблюдаемых пациентов не зарегистрировано.

Проведен анализ общей продолжительности без госпитализаций в связи с обострением сердечно – сосудистых заболеваний (общей выживаемости) у исследуемых в зависимости от проводимой фармакотерапии (Рисунок 7). При оценке вида лечения риски госпитализации, связанной с обострением сердечно – сосудистых заболеваний, уменьшались при наличии сакубитрила/валсартана в 1,6 раза.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что в амбулаторно – поликлинических условиях у пациентов со вторичной митральной регургитацией 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.

Применение сакубитрила/валсартана позволяет добиться увеличения числа пациентов с более благоприятным классом NYHA.

Применение сакубитрила в составе комплексной фармакотерапии позволяет оптимизировать медикаментозную терапию пациентов с хронической сердечной недостаточностью и вторичной митральной регургитацией

Таблица 4 - Достигнутые эхокардиографические изменения у завершивших исследование пациентов

Показатель	Исходные данные			Результаты через 12 месяцев		
	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/ валсартан (n = 44)	P*	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/ валсартан (n = 44)	P****
Фракция выброса, %	38,00 [34,25 – 40,00]	38,50 [34,75 – 40,00]	0,63	41,00 [38,00 – 44,00]**	46,00 [43,50 – 48,00]***	< 0,001
КДО, мл	171,89 ± 49,05	174,09 ± 36,25	0,41	152,08 ± 38,9**	142,7 ± 32,3***	0,218
Индекс КДО, мл/м ²	99,50 [67,50 – 113,75]	100,00 [77,75 – 117,00]	0,84	82,00[72,00 – 98,00]**	76,00[66,25 – 91,50]***	< 0,001
КСО, мл	96,50 [81,30 – 111,50]	101,00 [92,00 – 109,25]	0,06	87,00 [70,00 – 97,75]**	72,50 [57,75 – 87,25]***	0,39
Индекс КСО, мл/м ²	59,50 [41,25 – 63,00]	61,00[50,75 – 75,25]	0,46	49,00[36,00 – 56,50]**	41,00[36,50 – 54,75]***	0,025
Индекс ОЛП, мл/м ²	29,0 [26,25; 33,0]	29,5 [26,75; 33,25]	0,61	28,5 [27,0; 33,0]**	27,0 [25,0; 30,5]***	0,021
E/E'	14,0 [12,0; 17,0]	15,0 [13,0; 18,25]	0,23	12,5 [11,0; 15,75]**	10,5 [8,75; 14,25]***	0,005

* Достоверность различий между группами валсартана и сакубитрила/валсартана исходно; **достоверность разницы в группе валсартана до и после лечения (p<0,05); *** достоверность разницы в группе сакубитрила/валсартана до и после лечения (p<0,05); **** достоверность разницы между группами валсартана и сакубитрила/валсартана до и после лечения

Таблица 5 - Динамика показателей степени митральной регургитации у пациентов на фоне проводимой терапии

Показатель	Исходные данные			Результаты через 12 месяцев		
	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/ валсартан (n = 44)	P*	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/ валсартан (n = 44)	P****
Объем регургитации, мл	34,00 [30,00 – 39,75]	32,00 [29,00 – 38,00]	0,52	25,50 [21,25 – 31,00]* *	22,50 [19,00 – 26,00]***	0,004
ЭПОР, см ²	0,23 [0,20 – 0,26]	0,22 [0,21 – 0,23]	0,44	20,00 [18,00 – 22,75]* *	17,00 [15,00 – 18,00]***	< 0,001
Ширина Vena contracta, см	0,33 ± 0,01	0,32 ± 0,01	0,40	0,28 ± 0,02**	0,24 ± 0,01***	0,002
Фракция регургитации, %	34,3 ± 0,33	36,2 ± 0,41	0,22	30,3 ± 0,30**	28,4 ± 0,31***	0,003

*Достоверность различий между группами валсартана и сакубитрила/валсартана исходно; ** - достоверность разницы в группе валсартана до и после лечения (p<0,05); *** - достоверность разницы в группе сакубитрила/валсартана до и после лечения (p<0,05); **** - достоверность разницы между группами валсартана и сакубитрила/валсартана до и после лечения

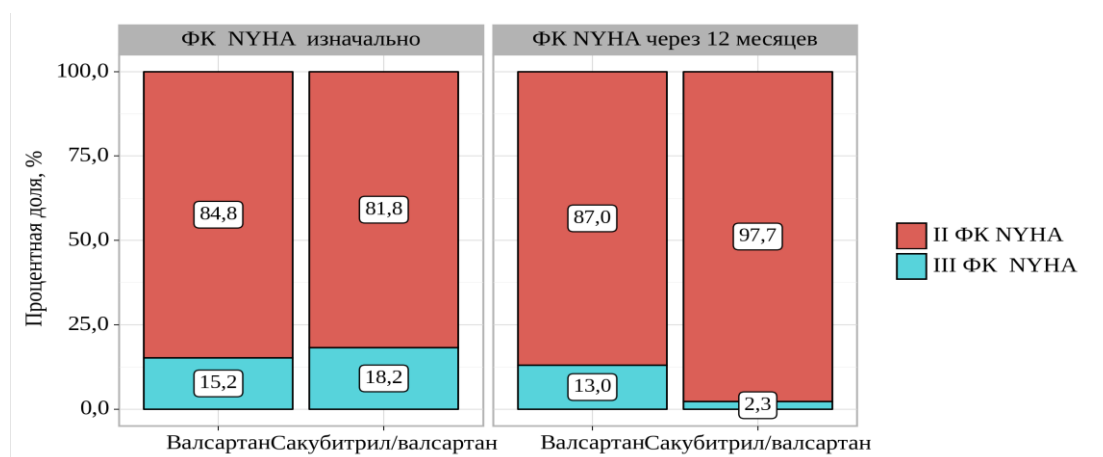
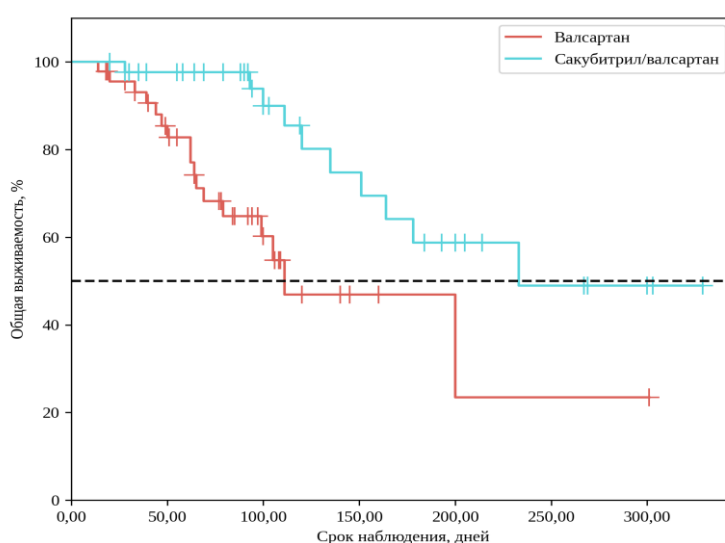


Рисунок 6 - Изменения в распределении пациентов в исследуемых группах по функциональному классу сердечной недостаточности по NYHA за время наблюдения

Таблица 6 - Анализ причин госпитализаций в зависимости от причины.

Причина госпитализации	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/валсартан (n = 44)
Артериальная гипертензия	6	4
Перенесенный ОИМ	2	1
Инсульт	1	0
Фибрилляция предсердий	3	3
Пневмония	6	9
Инсульт	3	1
Анемия	1	7
Сахарный диабет	3	1
Декомпенсация ХСН	2	1
Итого	27	26



Валсартан							
Наблюдений	46	31	11	3	1	1	1
Цензурировано	0	8	21	27	28	28	28
Событий	0	7	14	16	17	17	17
Сакубитрил/валсартан							
Наблюдений	44	38	21	14	8	5	2
Цензурировано	0	5	20	24	27	29	32
Событий	0	1	3	6	9	10	10

Рисунок 7 – Кривая общей продолжительности без госпитализаций в связи с ХСН в зависимости от вида лечения

ВЫВОДЫ

- У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией применение сакубитрила/валсартана ассоциировано с более выраженной динамикой по сравнению с применением валсартана в отношении:
 - переносимости физической нагрузки (увеличение расстояния в тесте 6 минутной ходьбы до 401,5 [394,25; 418,0] м vs валсартан до 308,5 [284,25; 350,25] м ($p < 0,001$),
 - сократительной способности миокарда (увеличение ФВ до 46,0 [43,5; 48,0] % vs валсартан 41,0 [38,0; 44,0] % ($p < 0,001$),

- качества жизни: средний балл по KCCQ – OS увеличился до 79,5 [72,25; 84,0] баллов vs валсартан 67,5 [63,0; 71,75], $p < 0,001$; средний балл по ШОКС уменьшился до 3,0 [2,0; 3,0] vs 4,0 [3,0; 5,0] баллов, $p < 0,001$.

2. Применение сакубитрила/валсартана на фоне базовой терапии привело к статистически значимому улучшению функционального класса ХСН: в данной группе к концу 12-го месяца отмечается статистически значимое выраженное увеличение числа пациентов, перешедших из группы III ФК СН по NYHA в группу со II ФК СН по NYHA (с 81,8 до 97,7%) ($p=0,03$).

3. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией применение сакубитрила/валсартана по сравнению с применением валсартана вызывает более выраженную положительную динамику уровня NT-pro BNP: до 340,5 [311,75; 368,25] пг/мл vs 502,0 [467,25; 549,5] пг/мл ($p < 0,001$).

4. У пациентов со вторичной митральной регургитацией и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса сакубитрил/валсартан снижал митральную регургитацию в большей степени, чем валсартан: эффективную площадь отверстия регургитации (до 17,0 [15,0; 18,0] vs 20,0 [18,0; 22,75] см²; $p < 0,001$); индекс конечно-диастолического объема левого желудочка (до 76,00 [66,25 – 91,50] vs 82,00 [72,00 – 98,00] мл/м²; $p=0,0004$); отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации (E/E') (до 10,5 [8,75; 14,25] vs 12,5 [11,0; 15,75]; $p=0,005$); индекс объема левого предсердия (до 27,0 [25,0; 30,5] мл/м² vs 28,5 [27,0; 33,0] мл / м²; $p=0,0216$).

5. Применение в составе комплексной терапии сакубитрила/валсартана снижает риск госпитализации в связи с обострением сердечно – сосудистых заболеваний в 1,6 ($p < 0,05$) по сравнению с применением валсартана.

6. Выявлена прямая корреляционная зависимость между изменением концентрации NT proBNP и параметром эффективной площади отверстия регургитации ($r = 0,551$; $p < 0,001$), что дает возможность использования данного показателя в качестве объективного параметра выраженности митральной регургитации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с вторичной митральной регургитацией и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса при отсутствии противопоказаний целесообразно рассмотреть замену иАПФ/БРА на сакубитрил/валсартан.

2. С целью оценки степени тяжести течения сердечной недостаточности у больных с хронической сердечной недостаточностью и вторичной митральной регургитацией целесообразно применять комплексный клиничко-лабораторно-инструментальный подход,

который включает в себя помимо определения N-терминального мозгового натрийуретического пропептида, функциональных проб (теста 6-минутной ходьбы), оценки качества жизни количественный параметр эхокардиографии-эффективную площадь отверстия регургитации.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на вторичную функциональную митральную регургитацию по данным амбулаторного исследования / А.С. Рязанов, К.И. Капитонов, **М.В. Макаровская**, А.А. Афанасьев // Материалы X международного форума кардиологов и терапевтов. - Приложение к Международному журналу сердца и сосудистых заболеваний. - 2021. - Том 9, №29. - С. 66
2. Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на ремоделирование сердца у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и функциональной митральной регургитацией / А.С. Рязанов, К.И. Капитонов, **М.В. Макаровская**, А.А. Афанасьев // Тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2021» - Кардиология. – 2022. - № 62(2). – С.87-88.
3. Эффективность ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при функциональной митральной регургитации / А.С. Рязанов, К.И. Капитонов, **М.В. Макаровская**, А.А. Кудрявцев // **Клиническая медицина**. – 2020. - № 98(2). – С. 106–114.
4. Результаты использования ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при вторичной функциональной митральной регургитации в условиях амбулаторно-поликлинической практики / А.С. Рязанов, К.И. Капитонов, **М.В. Макаровская**, А.А. Кудрявцев // **Вестник РАМН**. - 2020. - № 75(5). – С. 514–522. [**Scopus**]
5. Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и функциональной митральной регургитацией / А.С. Рязанов, Е.В. Ших, О.В. Кечина, **М.В. Макаровская**, А.А. Кудрявцев // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. - 2022. - №18(6). – С.662-668. [**Scopus**]
6. Angiotensin receptor- neprilysin inhibitors and cardiac remodeling / Ryazanov A.S., Shikh E.V., **Makarovskaya M.V.**, Kudryavtsev A.A. // **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**.–2023-56:e12616. Электрон. версия. URL:<https://doi.org/10.1590/1414-431X2023e12616>. [**Scopus, PubMed**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АРНИ – ингибиторы рецепторов ангиотензина – неприлизина

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВМР – вторичная митральная регургитация

иАПФ – ингибиторы ангиотензин – превращающего фермента

КЖ – качество жизни

КДР – конечно – диастолический размер

КСР – конечно – систолический размер

МК – митральный клапан

СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

ТШХ – тест с 6 – минутной ходьбой

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ШОКС – шкала оценки клинического состояния (в модификации В.Ю. Мареева)

ЭПОР – эффективная площадь отверстия регургитации

КССQ - Канзасский опросник качества жизни у пациентов с кардиомиопатиями

NT -proBNP - N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид