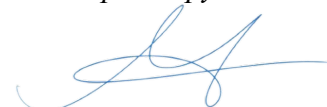


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинский наук, профессор

Рязанов Алексей Сергеевич

Научный руководитель:

доктор медицинский наук, профессор

Ших Евгения Валерьевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Сердечная недостаточность	11
1.1.1 Определение, эпидемиология, классификация.....	11
1.1.2 Патопфизиология сердечной недостаточности	12
1.1.3 Особенности диагностики	18
1.1.4 Лечение сердечной недостаточности. Использование ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина	19
1.2 Вторичная митральная регургитация.....	23
1.2.1 Определение.....	23
1.2.2 Митральная регургитация – классификация на первичную и вторичную	24
1.2.3 Патопфизиология.....	25
1.2.4 Митральная регургитация – классификация на ишемическую и неишемическую.....	29
1.2.5 Особенности диагностики	31
1.2.6 Лечение	38
1.2.6.1 Транскатетерная пластика митрального клапана с помощью устройства MitraClip	38
1.2.6.2 Фармакологическая терапия.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Критерии отбора, клиничко – демографическая характеристика пациентов.....	45
2.2 Клиническая характеристика больных	46
2.3 Методы исследования	48
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	57
3.1 Клиническая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией	57
3.2 Сравнительная эффективность применения сакубитрила/валсартана и валсартана при вторичной митральной регургитации у пациентов с сердечной недостаточностью в амбулаторно – поликлинической практике.....	68
3.2.1 Динамика клинических параметров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией..	68
3.2.2 Динамика тяжести клинического состояния	70
3.2.3 Изменение показателей клиничко-функционального статуса и качества жизни на фоне проводимой терапии валсартаном и сакубитрилом/валсартаном	72

3.2.4 Изменение концентрации биомаркера сыворотки крови (NT – pro BNP) на фоне терапии валсартаном и сакубитрилом/валсартаном	74
3.2.5 Динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности	76
3.2.6 Динамика толерантности к физической нагрузке	78
3.2.7 Влияние валсартана и сакубитрила/валсартана на гемодинамические показатели	80
3.2.8 Потребность в дополнительных госпитализациях	81
3.2.9 Сравнительная эффективность влияния терапии валсартаном и сакубитрилом/валсартаном на структурные и функциональные показатели миокарда левого желудочка	83
3.2.10 Динамика показателей степени выраженности митральной регургитации.....	86
3.2.11 Влияние валсартана и сакубитрила / валсартана на ремоделирование сердца	89
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

ВВЕДЕНИЕ

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) [30] 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 симптоматических пациентов со сниженной ФВ [104,19,101]. Ингибитор неприлизина обладает вазодилатирующими эффектами и способствует экскреции натрия [104, 31], благодаря чему комбинированное ингибирование ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина имеет более выраженные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, чем применение только ингибитора АПФ или только БРА [126].

Актуальной является проблема поиска эффективных лекарственных средств для лечения ВМР [55]. 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 [116]. Проведено рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность БРА с сакубитрилом/валсартаном при ВМР у пациентов с СН – PRIME исследование [50].

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 [120]. 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 [126].

Степень разработанности темы

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по сердечной недостаточности [16], 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 [37], 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 [137]. В нескольких небольших исследованиях изучалось влияние медикаментозной терапии на ВМР – но они были с открытыми метками, или использовали качественную оценку МР [54]. 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 127 источников, из них отечественных – 27, зарубежных – 100. 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; планирования работы, поиск и анализ литературы (отечественные и зарубежные источники) по теме диссертационной работы, набор пациентов, участие в клиническом обследовании и наблюдении за пациентами, формирование 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 научных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России и 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 научной 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 теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе: 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus и PubMed; 1 научная статья-иная; 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Сердечная недостаточность

1.1.1 Определение, эпидемиология, классификация

Сердечная недостаточность (СН) – сложный клинический синдром, развивающийся на фоне нарушения структуры и/или функции сердца (наследственных или приобретенных), приводящих к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке [15]. Главными проявлениями СН являются одышка и утомляемость. Эти симптомы могут ухудшать функциональные возможности и качество жизни пациентов [16], однако эти нарушения не обязательно присутствуют в клинической картине одновременно [4]. СН можно рассматривать как прогрессирующее заболевание, запускаемое после определенного события, приводящего к повреждению миокарда и, соответственно, уменьшению числа функционирующих кардиомиоцитов или к снижению способности миокарда нормально сокращаться. При появлении симптомов СН постоянная активация нейрогуморальной и цитокиновой систем приводит к ряду изменений в миокарде в качестве органа-мишени – к ремоделированию ЛЖ [4]. СН является одной из главных проблем современного здравоохранения. Это обусловлено ее большой распространенностью, высокой частотой повторных госпитализаций, коморбидной патологией, смертностью, снижением качества жизни пациентов [39,20]. По данным Фремингемского исследования, распространенность ХСН в популяции составляет 0,8% среди возрастной группы 50-59 лет и увеличивается в группе 80-89 лет до 6,6 и 7,9% для мужчин и женщин, соответственно [32]. Более 26 миллионов человек во всем мире страдают от ХСН, и 1 миллион госпитализаций ежегодно совершается как в США, так и в Европе [97]. Абсолютная смертность у пациентов с сердечной недостаточностью продолжает составлять примерно 50% в течение 5 лет от момента постановки диагноза [134]. В Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН (8 регионов РФ, 19 500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), ХСН I-IV функционального класса (ФК) наблюдается у 7% населения (7,9 млн. человек). Клинически выраженная ХСН (II-IVФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн. человек), а распространённость терминальной ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1% (2,4 млн. человек) [3,28,21]. В РФ за 16 лет распространенность ХСН увеличилась с 4,9% в 1998 г. до 10,2% в 2014 г. [34].

Основными этиологическими причинами СН в РФ по данным российского регистра являются артериальная гипертензия (91%) и ишемическая болезнь сердца (87%), а также их

сочетание (встречается у половины пациентов) [16,35]. Также, большую роль играют острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия. Другой немаловажной причиной ХСН является сахарный диабет 2 типа (12% случаев). Отмечается увеличение количества пациентов с пороками сердца с преобладанием дегенеративного порока аортального клапана: на пороки клапанов сердца приходится 7-8% случаев СН. Менее распространены как причины ХСН перенесенные миокардиты (3,6%), кардиомиопатии, токсические поражения миокарда различной этиологии, в том числе ятрогенного генеза (химиотерапия, лучевые поражения миокарда и др.), анемии, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения [35,41, 36].

Наиболее используемой и современной классификацией ХСН является классификация в соответствии с величиной фракции выброса ЛЖ, предложенная экспертами в 2016 году. Это СН со сниженной (<40%), сохранной (\geq 50%) и промежуточной (41-49%) ФВ ЛЖ. Фракция выброса является основным эхокардиографическим показателем систолической (сократительной) функции миокарда ЛЖ, которая показывает, какая доля крови от объема ЛЖ выбрасывается в аорту с каждым сокращением сердца [110]. Фракция выброса является одним из ключевых показателей гемодинамики при СН и имеет большое прогностическое значение: чем меньше ФВ, тем хуже прогноз.

Традиционно для описания выраженности симптомов СН используют функциональные классы (ФК) Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [85]. Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA): I ФК - имеется заболевание сердца, но оно не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает сильной усталости, сердцебиения и одышки. II ФК - заболевание сердца приводит к легкому ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Обычная физическая нагрузка вызывает усталость, сердцебиение или одышку. III ФК - заболевание сердца приводит к значительному ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Активность менее обычной вызывает усталость, сердцебиение или одышку. IV ФК - заболевание сердца приводит к тяжелому ограничению любой физической активности. Симптомы сердечной недостаточности и стенокардия появляются в покое. При любой активности симптомы усиливаются.

1.1.2 Патофизиология сердечной недостаточности

ХСН со сниженной фракцией выброса является прогрессирующим состоянием, характеризующимся систолической дисфункцией сердца, снижением сердечного выброса и уменьшением доставки кислорода. Развитие хронической сердечной недостаточности - обычно

медленный процесс. Вначале сердце, почки, кровеносные сосуды, мышцы и другие органы активируются несколькими сложными механизмами компенсации для поддержания сердечного выброса. Когда ударный объем уменьшается, организм сначала активирует нейрогормональную систему, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), симпатическую нервную систему и вазоактивные пептиды (такие как антидиуретический гормон и натрийуретические пептиды). Это приводит к сужению сосудов, задержке натрия и воды, учащению сердцебиения, повышенной сократимости миокарда и аномальному клеточному росту. Сердце пытается компенсировать это ремоделированием желудочков [140].

У пациентов с ХСН адренергическая (симпатическая) нервная система имеет решающее значение для поддержания функции миокарда. Однако её хроническая активация способствует прогрессированию дисфункции миокарда и патологическому ремоделированию левого желудочка. Независимо от этиологии, снижение функции миокарда приводит к активации афферентной сигнализации от барорецепторов и хеморецепторов для центральной нервной системы, так что эфферентные сердечные адренергические нервы высвобождают больше норадреналина (НА), активируя β -адренорецепторы. Происходит повышение частоты сердечных сокращений и, в зависимости от степени функционального резерва, повышение сократительной способности миокарда. Увеличение частоты сердечных сокращений и сократительной способности миокарда благоприятно влияет как на систолическую, так и на диастолическую функцию, тем самым увеличивая сердечный выброс. По мере ухудшения сердечной недостаточности адренергическое влияние продолжает усиливаться в попытке компенсировать прогрессирующую потерю сердечной функции. Однако длительное воздействие высоких концентраций НА оказывает выраженное неблагоприятное воздействие на миокард и сердечные миоциты [92].

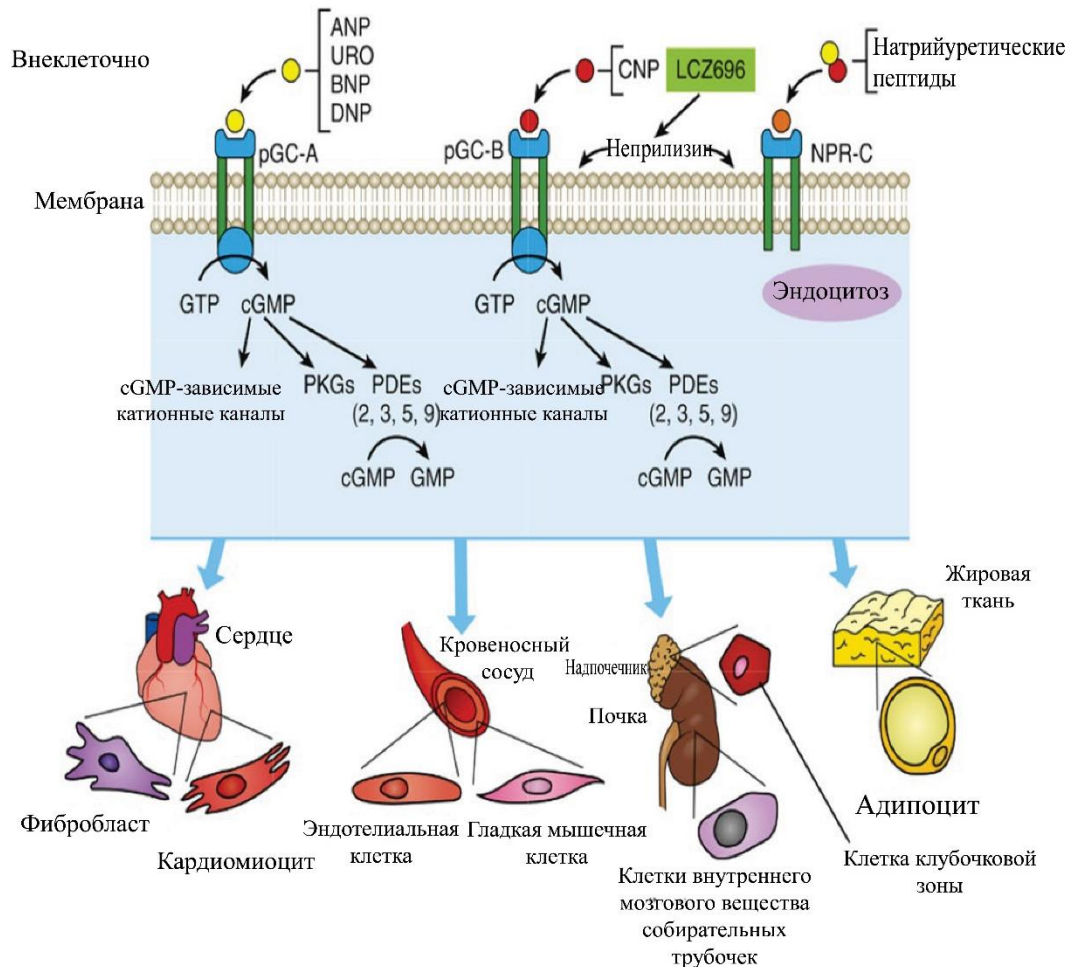
Позднее при ХСН активируется ренин – ангиотензиновая система. Происходит гипоперфузия почек, снижение фильтрации натрия на уровне macula densa в дистальных канальцах и повышенная симпатическая стимуляция почек, приводящая к увеличенному выбросу ренина из юкстагломерулярного аппарата [140]. От циркулирующего ангиотензиногена, который синтезируется печенью, ренин отщепляет 4 аминокислоты, до неактивного декапептида ангиотензина I (АТ I). Ангиотензин-превращающий фермент отщепляет 2 аминокислоты от АТ I с формированием биологически активного октапептида ангиотензина II (АТ II) [4]. АТ II может синтезироваться ренин-независимым способом через ферментное превращение ангиотензиногена в АТ I с участием калликреина и катепсина G. Также, в ткани продукция АТ II может происходить независимым от АТФ способом через активацию химазы. Ангиотензин II является вазоконстриктором и вызывает задержку солей и воды. Длительное выделение АТ II является дизадаптивным и приводит к фиброзу сердца, почек и других органов. Он может

нарушать нейрогормональную активацию путем увеличения выброса норадреналина из симпатических нервных окончаний, а также стимулированием клубочковой зоны коры надпочечников, продуцирующей альдостерон. Длительная выработка альдостерона провоцирует гипертрофию и фиброз всего сосудистого русла и миокарда, что снижает сосудистую податливость и повышает ригидность сосудов. Альдостерон вызывает эндотелиальную дисфункцию, ингибирует захват норадреналина, что может вести к прогрессированию СН [4].

При СН активируются некоторые контррегуляторные нейрогормональные системы, которые призваны компенсировать повреждающее действие вазоконстрикторных нейрогормонов. К наиболее важным относятся НУП (натрийуретические пептиды). В настоящее время НУП остаются “золотым стандартом” диагностики и прогноза сердечной недостаточности и оценки эффективности лечения СН. Натрийуретические пептиды - это эндогенные пептидные гормоны, которые высвобождаются в ответ на растяжение стенки предсердий и желудочков из-за перегрузки давлением или объемом [141]. Фармакологическое действие НУП основано на взаимодействии специфических молекулярных аминокислотных последовательностей в природных НУП и соответствующих рецепторах (Таблица 1, Рисунок 1).

Таблица 1 - Основные характеристики натрийуретических пептидов, адаптировано из G. Michael Felker et al., Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease [92]

Характеристики	ANP	BNP	CNP
Ген	NPPA	NPPB	NPPC
Предшественник	PreproANP (1–151)	PreproBNP (1–134)	PreproCNP (1–126)
Прогормон	ProANP (26–151)	ProBNP (27–134)	ProCNP (24–126)
Зрелый белок	NT-proANP (26–123)	NT-proBNP (27–102)	CNP-53 (74–126)
	ANP-28 (124–151)	BNP-32 (103–134)	CNP-22 (105–126)
Молекулярная масса активного белка	3080.5	3464.05	CNP-53 (5801.7)
			CNP-22 (2197.63)
Механизмы высвобождения	Нейтральная эндопептидаза; NPR-C	Нейтральная эндопептидаза; NPR-C	Нейтральная эндопептидаза; NPR-C
Период полувыведения	3 мин	20 мин	3 мин
Преобладающая тканевая экспрессия	Предсердные кардиомиоциты	Желудочковые кардиомиоциты	Сосудистый эндотелий; почки
Примечания: ANP, предсердный натрийуретический пептид; BNP, В – тип натрийуретического пептида; CNP, С – тип натрийуретического пептида; NPPA, ANP ген; NPPB, BNP ген; NPPC, CNP ген; NPR, натрийуретический пептидный рецептор			



ANP, предсердный натрийуретический пептид; BNP, натрийуретический пептид В-типа; CD-NP, натрийуретический пептид CD; CNP, натрийуретический пептид С-типа; CU-NP, натрийуретический пептид CU; DNP, натрийуретический пептид Dendroaspis; GC-A, частичная гуанилилциклаза А; GC-B, частичная гуанилилциклаза В; GTP, гуанозинтрифосфат; NPR, рецептор натрийуретического пептида; PDE, фосфодиэстеразы; PKGs, цГМФ-зависимые протеинкиназы; УРО, уродилатин

Рисунок 1 - Натрийуретический пептид, рецептор и биологические мишени: Сигнальные пути гуанилилциклазы в виде частиц (pGCA). Натрийуретические пептиды связываются с GC-A и/или GC-B (мембраносвязанные PGCs) и активируют сигнальные пути (GC) циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Как только внутриклеточная концентрация цГМФ увеличивается, катионные каналы, связанные с цГМФ, цГМФ-зависимые протеинкиназы и фосфодиэстеразы генерируют важные биологические реакции в различных тканях. Адаптировано из G. Michael Felker et al., Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease [92]

Все НУП обладают сходным, но отличным 17-аминокислотным кольцом, образованным внутримолекулярным дисульфидным мостиком. Эта кольцевая структура необходима для осуществления биологической активности [92]. Натрийуретический пептид А-типа (предсердный) (ANP) и натрийуретический пептид В-типа (мозговой) (BNP) играют ключевую роль в сердечной недостаточности. Натрийуретический пептид С-типа (CNP) также участвует за

счет увеличения вазодилатации и проницаемости эндотелия. Прогормоны proANP и proBNP расщепляются до ANP, BNP и биологических неактивных N-концевых (NT)-proANP и NT-proBNP [37]. ANP в первую очередь секретируется из предсердий, тогда как BNP в основном секретируется из желудочков. Таким образом, BNP и NT-proBNP используются для диагностики и прогноза сердечной недостаточности. С физиологической точки зрения, все большее распространение получает концепция, согласно которой система НУП играет важную роль в долгосрочном регулировании натриевого и водного баланса и гомеостаза артериального давления. Еще одна новая роль системы НУП заключается в регуляции метаболизма. Ключевые биологические свойства НУП суммированы в Таблице 2 и включают ингибирование гипертрофии миокарда, фиброза органов, поддержание эндотелиального барьера, вазорелаксацию, натрийурез, включая увеличение клубочковой скорости фильтрации (СКФ) и снижение реабсорбции проксимальных канальцев, подавление альдостерона и липолиза [68].

Таблица 2 - Активация натрийуретической пептидной системы в различных органах-мишенях, адаптировано из G. Michael Felker et al., Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease [92]

Рецептор	Лиганд	Основная локализация	Клетки	Физиологическое действие
		Кровеносные сосуды	Гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки	Вазорелаксация, повышение проницаемости эндотелия
pGC-A	ANP, BNP	Сердце	Кардиомиоциты, сердечные фибробласты,	Антиремоделирование, антигипертрофия
		Надпочечники	Клетки клубочков надпочечников	Подавление синтеза альдостерона и ренин – ангиотензин – альдостероновой системы
		Почки	Почечные эпителиальные клетки, почечные мезангиальные клетки	Натрийурез, диурез, противовоспалительное действие

Продолжение Таблицы 2

pGC-A	ANP, BNP	Пожелудочная железа	Бета-островковые клетки поджелудочной железы	Увеличение секреции инсулина
		Жировая ткань	Адипоциты	Липолиз, окисление жирных кислот
		Костный мозг	Эндотелиальные клетки-предшественники, мезенхимальные стволовые клетки	Миграция, пролиферация, ангиогенез, регенерация тканей
pGC-B	CNP	Сердце	Кардиомиоциты, сердечные фибробласты, Sca-1 + сердечные клетки-предшественники	Проапоптотическое, антиремоделлирующее, антипролиферативное, антигипертрофическое, антифибротическое, регенерация миокарда.
		Кровеносные сосуды	Гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки	Вазорелаксация, антиремоделлирование
		Хрящ	Хондроциты	Эндохондральный рост
		Нервная система	Звездчатые симпатические нейроны	Снижает сердечную симпатическую нейротрансмиссию; подавляет прием пищи и регулирует энергетический гомеостаз
NPRC	ANP, BNP, CNP	Все органы		Модулирует биологические эффекты NP за счет клиренса натрийуретического пептида
		Сердце	Кардиомиоциты и сердечные фибробласты	Антипролиферативный эффект
		Почки	Подоциты клубочков, мезангиальные клетки клубочков, интерстициальные клетки мозгового вещества	Регуляция диуреза, натрийуреза и объема крови
		Кровеносные сосуды	Гладкие клетки сосудов, эндотелиальные клетки	Вазорелаксация, антипролиферативная, антиремоделлирующая

Продолжение Таблицы 2

		Хрящ	Хондроциты	Дифференциация хондроцитов и рост костей
Примечания: ANP, предсердный натрийуретический пептид; BNP, В-тип натрийуретического пептида; CNP, С-тип натрийуретического пептида; NPRC, натрийуретический пептидный рецептор-С; рGC-А, партикулярная гуанилилциклазаА; RAAS, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.				

СН на поздних стадиях характеризуется почечной задержкой натрия и воды вместе с системной и почечной вазоконстрикцией и ремоделированием миокарда. Болезнь включает в себя длительную активацию симпатической нервной системы и РААС, которые в совокупности способствуют ухудшению СН. Система НУП играет контррегуляторную роль для всех этих негативных признаков хронической СН [133]. В настоящее время признано, что пациенты с сердечной недостаточностью могут иметь более высокую концентрацию циркулирующего растворимого НЕП (неприлизина - нейтральной эндопептидазы) [135]. НЕП представляет собой интегральную мембраносвязанную цинк-зависимую эндопептидазу типа II. Неприлизин обнаруживается в высоких концентрациях в почках, а также в клетках мозга, легких, эндотелия и крови. Неприлизин расщепляет и разрушает ANP, BNP и CNP, а также брадикинин, субстанцию Р, адренomedуллин и вазоактивный кишечный пептид.

Ранее Martin et al продемонстрировали, что хроническое пероральное введение ингибитора неприлизина (NEPi) кандоксатрила (Candoxatril) продлевает компенсированную фазу экспериментальной ранней хронической СН. Лечение NEPi привело к усилению действия НУП в почках, предотвратило задержку натрия и подавило активацию альдостерона [121]. Однако только ингибирование неприлизина не только увеличивает уровни НУП, но также повышает уровни циркулирующих вазопрессоров, ангиотензина II и эндотелина I, что ослабляет благотворное действие НУП. Как следствие, один NEPi малоэффективен у пациентов с СН. Следовательно, NEPi вместе с блокаторами РААС потенциально могут улучшить эффективность лечения и прогноз при СН.

1.1.3 Особенности диагностики

Для постановки диагноза ХСН необходимо наличие характерных жалоб, подтверждающих их наличие клинических признаков (в сомнительных случаях реакция на мочегонную терапию), доказательства наличия систолической и/или диастолической дисфункции, определение натрийуретических пептидов (для исключения диагноза ХСН)[15]. К необходимым исследованиям при ХСН следует отнести физикальное обследование,

электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию органов грудной клетки, определение лабораторных показателей (общий анализ крови и мочи, определение электролитов, глюкозы, мочевины, креатинина с обязательным вычислением скорости клубочковой фильтрации, билирубина, аминотрансфераз и специфических биомаркеров сыворотки крови) [17,15,22]. К специфическим биомаркерам относятся мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N – терминальный фрагмент натрийуретического мозгового пропептида (NT -proBNP) в крови. При постепенном (не остром) дебюте симптомов заболевания значения NT -proBNP и BNP ниже соответственно 125 пг/мл и 35 пг/мл свидетельствуют об отсутствии ХСН.

1.1.4 Лечение сердечной недостаточности. Использование ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина

Доказана эффективность ингибиторов ангиотензин – превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бета – адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), и они до недавнего времени составляли основу лечения пациентов с СНнФВ [20,23].

Ингибиторы АПФ были первыми клинически доступными препаратами для ингибирования РААС и продолжали оставаться наиболее широко используемыми в клинической практике. Ингибиторы АПФ влияют на систему ренин-ангиотензин, ингибируя фермент, ответственный за превращение ангиотензина I в ангиотензин II. По данным мета-анализа клинических исследований SAVE, SOLVD, CONSENSUS, SMILE, TRACE, при наличии клинических признаков ХСН, ингибиторы АПФ достоверно снижают риск смерти и госпитализаций у женщин, однако этот эффект менее выражен, чем у мужчин [136]. Максимальную степень доказанности при лечении ХСН на всех стадиях имеют эналаприл и каптоприл (класс рекомендации I, степень доказанности A)[12]. Ингибиторы АПФ предотвращают прогрессирующее ремоделирование ЛЖ у пациентов с систолической дисфункцией с симптомами СН. В дополнительном исследовании дисфункции левого желудочка (SOLVD) реципиенты плацебо демонстрировали расширение ЛЖ в течение этого исследования (1 год), тогда как у реципиентов эналаприла наблюдалось обратное действие, что соответствовало уменьшению размера камеры ЛЖ при заданном давлении ЛЖ. Это исследование клинически продемонстрировало, что ингибирование АПФ предотвращает и, возможно, обращает вспять степень ремоделирования желудочков у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [92]. Редкие побочные эффекты иАПФ включают повышение уровня креатинина, сухой кашель, симптомную гипотонию. Абсолютными противопоказаниями к назначению иАПФ являются

непереносимость препаратов, проявляющаяся в виде ангионевротического отека, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность. При непереносимости иАПФ (сухой кашель) могут быть заменены на БРА [12].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) БРА хорошо переносятся и высокоэффективны у пациентов, имеющих побочные эффекты из-за иАПФ. БРА блокируют действие АПГ на рецепторы АПГ – подтип рецепторов, отвечающий практически за все отрицательные эффекты, влияющие на ремоделирование сердца. Лозартан, валсартан и кандесартан были тщательно исследованы в условиях СН. В исследовании NEAAL было доказано, что применение лозартана в дозе 150 мг/сут достоверно снижает риск смерти и госпитализаций пациентов с ХСН в сравнении с дозой 50 мг/сут, то есть, только оптимальные дозы БРА способствуют улучшению прогноза пациентов с ХСН [16,78,12]. В программе CHARM изучалась эффективность и безопасность применения кандесартана у пациентов с ХСН со сниженной и сохранной ФВ ЛЖ [80,76,77]. Анализ программы CHARM показал достоверное снижение смертности и госпитализаций у пациентов с ХСН и низкой ФВ (<40%) на фоне лечения кандесартаном [80]. Сходные данные были получены для валсартана в многоцентровом исследовании Val – HeFT [94].

Бета-блокаторы Бета-адреноблокаторы улучшают выживаемость и снижают заболеваемость ХСН. Механизм положительного воздействия бета-адреноблокаторов при СНнФВ: снижение активности симпатической нервной системы за счет снижения уровня катехоламинов. В соответствии с национальными рекомендациями [16], β -блокаторы, также, составляют основу медикаментозного лечения ХСН. β -блокаторы противодействуют отрицательным последствиям активации СНС, вызывая конкурентный антагонизм одного или нескольких адренергических рецепторов (альфа-, бета1 – или бета2-). При приеме вместе с иАПФ бета -блокаторы способствуют обратному ремоделированию ЛЖ, облегчают симптомы, предупреждают госпитализацию и продлевают жизнь пациента. Наиболее эффективными при СНнФВ являются бисопролол, метопролола сукцинат медленного высвобождения и карведилол. В ходе исследования MERIT – HF у пациентов, принимающих метопролол (метопролола сукцинат медленного высвобождения), наблюдалось значительное снижение относительного риска и смертности [47]. В исследовании CIBIS-I у пациентов, принимающих бисопролол, было выявлено снижение риска смерти на 20% [47]. В исследовании CIBIS -II бисопролол снижал общую смертность на 32%, количество внезапных сердечных смертей на 45%, количество госпитализаций с СН – на 30% [47]. Из 3 бета – блокаторов, одобренных для лечения СН, наиболее изучен карведилол. В исследованиях ANZ – Carvedilol, COPERNICUS, CAPRICORN, COMET отмечалось повышение ФВЛЖ, снижение риска смерти и госпитализаций в группе карведилола [47,4]. Кроме того, преимущества бета – блокаторов включают уменьшение объемов

ЛЖ, митральной регургитации. Из побочных эффектов нужно отметить брадикардию, АВ блокаду сердца, сосудорасширяющий эффект, бронхоспазм.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). АМКР – препараты, блокирующие действие альдостерона (например, спиронолактон). Их прием показан пациентам с СНнФВ с III, IV ФК NYHA, получающим стандартное лечение диуретиками, иАПФ и бета – блокаторами [47]. Их относят к калийсберегающим диуретикам. В исследовании RALES впервые было показано, что назначение АМКР спиронолактона пациентам с ХСН III–IV ФК в дополнение к оптимальной терапии, включавшей иАПФ и у 10% пациентов β-АБ, достоверно снижало риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации заболевания. В первом крупном исследовании EPHESUS применение АМКР эплеренона у пациентов, перенесших ОИМ и имеющих дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ<40%) и в 90% симптомы ХСН, позволило снизить риск общей смертности на 15% и внезапной смерти на 21% [84]. В исследовании EMPHASIS–HF с участием пациентов с подтвержденной ХСН II ФК со сниженной ФВ ЛЖ<35%, находившихся на терапии блокаторами РААС и β-АБ применение эплеренона продемонстрировало достоверное снижение риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность плюс госпитализации из-за обострения ХСН) на 37% и риска общей смертности на 24% [83].

Ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ). Недавно стал использоваться в качестве замены ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [16] новый комплекс валсартана (БРА) с ингибитором неприлизина сакубитрилом. Первым препаратом, широко исследованным в нескольких рандомизированных исследованиях, стал омапатрилат. Он представляет собой небольшую молекулу, которая может ингибировать не только неприлизин, но и АПФ. В исследовании IMPRESS ингибирование металлопротеиназы омапатрилатом показало улучшение гемодинамического профиля у пациентов с СНнФВ в группе омапатрилата по сравнению с группой лизиноприла (иАПФ). Исследование OVERTURE не показало существенной разницы между омапатрилатом и эналаприлом в снижении первичной конечной точки - общей смертности и госпитализаций у пациентов с СН II-IV ФК NYHA. Лечение омапатрилатом вызвало по сравнению с эналаприлом большую частоту ангионевротического отека. И АПФ, и неприлизин расщепляют брадикинин, а омапатрилат также ингибирует аминокептидазу P, которая, также, катаболизирует брадикинин. Следовательно, чрезмерное потенцирование брадикинина и высокие показатели серьезных ангионевротических отеков привели к прекращению клинической разработки этого препарата. Известно, что БРА не ингибируют деградацию кининов, что снижает риск ангионевротического отека. Объединение БРА и ингибитора неприлизина и привело к созданию единого

надмолекулярного комплекса, включающего БРА валсартан и ингибитор ангиотензинового рецептора неприлизина сакубитрил (препарат LCZ696) - АРНИ (Ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина). Взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и валсартана на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с сердечной недостаточностью обусловлены увеличением количества пептидов, расщепляемых неприлизином (таких как натрийуретические пептиды) и одновременно происходит подавление валсартаном негативных эффектов ангиотензина II. НУП активируют мембраносвязанные рецепторы, сопряженные с гуанилатциклазой, что приводит к повышению концентрации цГМФ, вызывающего симптомы вазодилатации, увеличение натрийуреза и диуреза, увеличение СКФ и почечного кровотока, подавление высвобождения ренина и альдостерона, снижение симпатической активности, а также антигипертрофическое и антифибротическое действие. Валсартан, избирательно блокируя AT1-рецепторы, подавляет негативные эффекты ангиотензина II на сердечно – сосудистую систему и почки, а также блокирует ангиотензин II-зависимое высвобождение альдостерона. Это предотвращает стойкую активацию РААС, которая вызывает сужение сосудов, задержку натрия и воды почками, активацию роста и пролиферацию клеток, а также последующее ремоделирование ЛЖ [123,24]. Впервые LCZ696 (Энтресто) было сравнено только с валсартаном в исследовании PARAMOUNT у пациентов с СН с сохраненной ФВ. Лечение LCZ696 вызвало уменьшение объема и размера левого предсердия, значительное снижение NT-proBNP; препарат хорошо переносился [141]. Влияние сакубитрила/валсартана на заболеваемость и смертность у пациентов с СНнФВ было оценено в исследовании PARADIGM-HF. Это было двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование. Оно проводилось, чтобы определить: превосходит ли сакубитрил / валсартан в дозировке по 97 мг/103 мг два раза в день эналаприл в дозировке по 10 мг два раза в день в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу сердечной недостаточности – первичных конечных точек. Протокол включал пациентов с функциональным классом II–IV по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, а также уровнем плазменного BNP ≥ 150 пг/ мл или NT-proBNP ≥ 600 пг/мл (либо в случае госпитализации по поводу СН в прошедшие 12 мес с уровнем BNP ≥ 100 пг/мл или NT-proBNP ≥ 400 пг/мл). Прерандомизационная фаза включала месячный прием эналаприла 20 мг/сут для оценки его переносимости. Далее пациенты рандомизировались в группы эналаприла 20 мг/сут и сакубитрила/валсартана 97/103 мг дважды в день. Испытание было прекращено досрочно, по рекомендации Комитета по мониторингу данных, в связи с устойчивым и очень значительным снижением риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность или госпитализация с СН) в группе сакубитрил / валсартан по сравнению с группой эналаприла: в конце исследования было отмечено снижение относительного риска на 20% для первичной конечной точки и каждого из ее компонентов, а

также снижение общей смертности на 16%. Внезапная сердечная смерть и смерть от обострения сердечной недостаточности были, также, значительно уменьшены. Первичные госпитализации по поводу сердечной недостаточности и общая (включая повторную) госпитализация также сократились на 21% и 23% соответственно. Не было статистически значимой разницы в частоте ангионевротического отека с сакубитрилом / валсартаном. Гипотония достоверно чаще встречалась у сакубитрила/валсартана, чем у эналаприла, хотя это редко приводило к прекращению приема препаратов. Почечная дисфункция, гиперкалиемия и кашель были менее частыми при применении сакубитрила/валсартана, чем при применении эналаприла. В группе сакубитрила/валсартана, также, были более высокие показатели по качеству жизни (на основе Канзасского опросника KCCQ) [52]. Результаты данного крупного клинического исследования подтверждают необходимость использования сакубитрила/валсартана вместо иАПФ в лечении ХСН.

Рекомендуемая начальная доза сакубитрила/валсартана составляет 48,6+51,4 мг с удвоением дозы через 2-4 недели до целевого уровня 97,2+102,8 мг два раза в день. Дозу следует снизить до 24,3+25,7 мг два раза в день для пациентов, не принимающих иАПФ или БРА, для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($\text{pСКФ} < 30$ мл/мин/1,73м²) или умеренной печеночной недостаточностью. Артериальное давление, функцию почек, уровень калия следует оценивать в течение 1-2 недель после начала приема сакубитрила/валсартана, особенно, у пациентов с азотемией, гипотензией, гипонатриемией, сахарным диабетом. Препарат не следует назначать одновременно с иАПФ или в течение 36 часов после последней дозы и АПФ [92].

1.2 Вторичная митральная регургитация

1.2.1 Определение

Вторичная митральная регургитация (ВМР) — это ретроградный кровоток из левого желудочка в левое предсердие (ЛП) вследствие несмыкания структурно неизменного митрального клапана из-за нарушенного силового баланса в его створках при дисфункции ЛЖ. Вторичная (или функциональная) митральная регургитация (ВМР) часто возникает при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в результате ремоделирования ЛЖ, что предотвращает коаптацию створок клапана. Вторичная митральная регургитация способствует прогрессированию симптомов и признаков СН и ухудшает прогноз [142]. ВМР встречается у каждого третьего пациента с СН [102] и приводит к её клиническому ухудшению и прогрессированию; ВМР способствует неблагоприятным исходам СН.

1.2.2 Митральная регургитация – классификация на первичную и вторичную

МР классифицируется как первичная (также известная как органическая), когда главным образом возникает из-за структурной или дегенеративной аномалии митрального клапана (МК), будь то створки, сухожилия хорды, сосочковые мышцы или митральное кольцо. Вторичная МР возникает при отсутствии органического заболевания МК, как правило, из-за дисфункции левого желудочка (ЛЖ), является результатом глобального или локального ремоделирования ЛЖ. Она более распространена, чем первичная МР, ассоциируется с худшим прогнозом (усугубляется лежащей в основе кардиомиопатией), и (в отличие от первичной МР) преимущества операции на МК неопределенны (Таблица 3) [54].

Таблица 3 - Отличия первичной и вторичной митральной регургитации, адаптировано из Zoghbi W.A. et al., J Am Soc Echocardiography [54]

Параметр	Первичная МР	Вторичная МР	
		Региональная левожелудочковая дисфункция	Глобальная левожелудочковая дисфункция
Причина	Миксоматозная или кальцифицированная дегенерация створок	Нижний инфаркт миокарда	Неишемическая кардиомиопатия, обширный передний или множественный инфаркт миокарда
Ремоделирование левого желудочка	Глобальная, если тяжелая хроническая МР	Преимущественно нижняя стенка	Глобальная дилатация с повышенной сферичностью
Ремоделирование левого предсердия	От умеренной до тяжелой при хронической МР	Варьируется	Обычно тяжелое
Кольцо	Расширенное, сохраненные динамические функции	От легкой до нулевой дилатации, менее динамично	Расширенное, уплощенное, нединамичное
Морфология створок			
Утолщение	Да	Нет / мягкое	Нет / мягкое
Пролапс	Обычно есть	Нет	Нет
Кальцификация	Варьируется	Нет / легкая	Нет / легкая
Паттерн натяжения	Нет	Асимметричный	Симметричный

Продолжение Таблицы 3

Систолическое натяжение	Нет	Повышенное	Значительно повышенное
Параметр	Первичная МР	Вторичная МР	Увеличено
		Региональная левожелудочковая дисфункция	Глобальная левожелудочковая дисфункция
Направление струи МР	Эксцентричное или центральное	Заднее	Обычно центральное
Непрерывный Допплер	Может быть поздним систолическим (при ПМК) или однородным при кальцинозной дегенерации	Плотность обычно одинакова на протяжении всей систолы	Двухфазный паттерн с повышенной плотностью раннего и позднего систолического кровотока и среднесистолическим выпадением
ПИП	Обычно гемисферичная	Обычно не гемисферичная	Часто не полусферичная; может быть двухфазной
Примечания: ЛЖ – левый желудочек, МР – митральная регургитация, ПМК – пролапс митрального клапана, ПИП - проксимальная изоскоростная поверхность			

1.2.3 Патофизиология

ВМР приводит к постепенно возрастающей нагрузке объемом на ЛЖ и развитию эксцентрической гипертрофии ЛЖ, расширению ЛП. Компенсаторное повышение конечного диастолического объема и ФВ служит для поддержания эффективного ударного объема (УО), и компенсация может длиться многие годы. Однако снижение сократительной способности ЛЖ приводит к постепенному снижению эффективного УО, повышению давления в ЛП и малом круге кровообращения и появлению симптомов ХСН. ВМР любой степени, а в особенности тяжелая, за счет длительной перегрузки значительно ухудшает систолическую функцию ЛЖ. Кроме того, тяжесть ВМР может со временем увеличиваться из-за прогрессирования систолической дисфункции и ремоделирования левого желудочка [63,14].

Митральный клапан состоит из 2 створок (передней и задней), расположенных в кольце. (Рисунок 2)

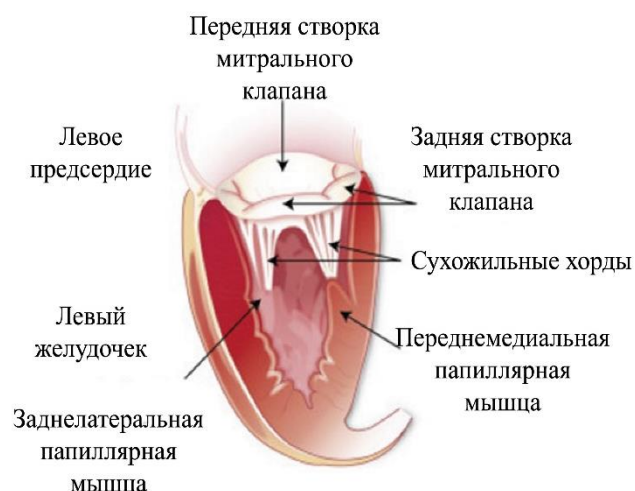


Рисунок 2 - Митральный клапан. Анатомия

Задняя митральная створка происходит из эндокарда левого предсердия. Створки поддерживает подклапанный аппарат, состоящий из 2-х папиллярных мышц (переднемедиальной и заднемедиальной), происходящих из миокарда ЛЖ и сухожилия хорды. Дилатация ЛЖ вследствие ишемической или неишемической кардиомиопатии нарушает коаптацию створок структурно нормального МК, что приводит к ВМР. В частности, дисфункция и ремоделирование ЛЖ приводят к смещению апикальных и латеральных сосочковых мышц, что приводит к привязыванию створки, расширению и уплощению митрального кольца и снижению возможности закрытия клапана. Поскольку эти изменения зависят от условий нагрузки и фазы сердечного цикла, вторичная МР носит динамический характер [54]. Смещение папиллярных мышц происходит в результате глобального увеличения ЛЖ или очагового рубцевания миокарда, и может поражать одну или обе сосочковые мышцы, вызывая направленную кзади или центральную МР. При хронической МР площадь митральных створок может со временем увеличиваться до 35%, что является адаптационной реакцией, которая сводит к минимуму степень регургитации; недостаточное ремоделирование створок может способствовать тяжелой МР [118]. Однако даже у пациентов с увеличенной площадью митральных створок смещение сосочковой мышцы с последующим уменьшением длины коаптации может привести к значительной МР. Нормальная седловидная форма кольца важна для поддержания нормального натяжения створок. Потеря этой формы и кольцевое уплощение при ремоделировании ЛЖ приводят к ВМР. Кроме того, левожелудочковая систолическая дисфункция уменьшает силу смыкания МК, которая противостоит силам натяжения створок МК, создаваемым смещением папиллярных мышц. Эти патологические изменения достигают кульминации в нарушении

коаптации створок и снижении сил закрытия клапанов вследствие дисфункции ЛЖ, что приводит к МР.

Патофизиология ВМР отражает дисбаланс между силами закрытия клапанов и стягивания створок, а также динамическое воздействие факторов, влияющих на натяжение и постнагрузку ЛЖ у пациентов с ремоделированием ЛЖ вследствие ишемической или неишемической болезни миокарда [54]. Первичное поражение миокарда левого желудочка или повреждение, вторичное по отношению к ишемической болезни сердца, приводит к смещению папиллярных мышц, связыванию створок, ремоделированию колец и дилатации. Компенсаторные механизмы адаптивного роста створок обычно недостаточны (и часто сопровождаются дезадаптивным утолщением и фиброзом створок) [118], это приводит к нарушению их коаптации. Динамические факторы, влияющие на преднагрузку ЛЖ (например, состояние гидратации, медикаментозное лечение) и постнагрузку (например, артериальное давление, физические упражнения, медикаментозное лечение), влияют на тяжесть результирующей ВМР. Прогрессирующая дилатация ЛЖ порождает увеличение ВМР, а результирующее увеличение фракции регургитации (с соответствующим уменьшением прямого потока) отрицательно влияет на кривую Франка–Старлинга.

У пациентов с МР из-за неполного закрытия митрального клапана и из-за того, что давление в ЛЖ превышает давление в ЛП в период, когда аортальный клапан закрыт, изоволюмическая фаза сокращения или расслабления отсутствует. Во время того, что обычно является изоволюмическим сокращением, перед открытием аортального клапана кровь начинает просачиваться из ЛЖ в ЛП, уменьшая объем ЛЖ. После закрытия аортального клапана во время изоволюмического сокращения кровь продолжает течь назад из желудочка в предсердие, продолжая уменьшать объем ЛЖ. Следовательно, эти фазы способствуют увеличению объема регургитации наряду с объемом, возникающим во время фазы систолического выброса [61].

Из-за объема регургитации левый желудочек затем наполняется повышенным объемом крови во время диастолы. У пациента с МР наблюдается повышенный конечный диастолический объем ЛЖ, который возникает при повышенном конечном диастолическом давлении. Компенсаторное ремоделирование (то есть дилатация ЛЖ) имеет тенденцию к снижению конечной диастолической кривой давление - объём из-за улучшения податливости ЛЖ. Увеличивается конечный диастолический объем ЛЖ, но уменьшается конечный систолический объем. Вместе происходит увеличение общего ударного объема. Величина, которая представляет собой ударный объем по сравнению с регургитирующим, зависит от эффективной площади отверстия регургитации (ЭПОР), или *effective regurgitant orifice area* (EROA), системного артериального давления и артериальной нагрузки. Форма петли давление - объём у пациентов с МР различается в зависимости от множества факторов, некоторые из которых могут меняться со

временем, включая тяжесть МР, ремоделирование и компенсацию ЛЖ, а также системное сосудистое давление и нагрузку [61].

МР увеличивает количество крови, которая поступает в ЛЖ во время диастолы, пропорционально объему регургитации. Основываясь на соотношении конечно - диастолической левожелудочковой связи давление – объём, это увеличение объема имеет тенденцию к увеличению конечного диастолического давления левого желудочка. Однако при хронической перегрузке объемом увеличивается податливость полости ЛЖ. Повышение податливости позволяет желудочку приспособиться к более высоким диастолическим объемам при сохранении нормального или почти нормального конечного диастолического давления. В связи с этим увеличивается общий ударный объем. Это объясняется большим объемом крови в конце диастолы и увеличением преднагрузки за счет механизма Франка-Старлинга. Повышение симпатического тонуса может также первоначально увеличить сократительную способность [60]. Вместе эти адаптивные изменения позволяют многим пациентам со значительной МР поддерживать нормальный ударный объем и достигать ожидаемых уровней максимальной переносимости физической нагрузки [69,61].

Влияние МР на постнагрузку более сложное. МР часто концептуализируется как состояние пониженной постнагрузки из-за утечки с низким импедансом в ЛП. Обращая внимание на терминологию, важно отметить что импеданс - это гидравлическое сопротивление, обструкция или сопротивление кровотоку, тогда как постнагрузка связана с механикой миокарда и силами, противодействующими укорочению миокарда (т.е. напряжению стенки миокарда) [61].

Gaasch et al изящно развенчивают миф о том, что кровоток в ЛП представляет собой путь с низким импедансом [108]. В модели с двумя выходами они показали, что сопротивление ретроградному току в ЛП было больше, чем прямому потоку в аорту в диапазоне фракции регургитации до 57%. Хотя давление в ЛП относительно низкое по сравнению с аортой, что приводит к большему градиенту нисходящего давления между желудочком и предсердием по сравнению с таковым между желудочком и аортой, эффективная площадь отверстия регургитации через митральный клапан относительно мала по сравнению с нормальным отверстием аортального клапана. Отверстия меньшего размера создают большие препятствия для потока. Пока эффективное отверстие регургитации не станет достаточно большим, сопротивление ретроградному потоку будет относительно большим, чем прямому потоку. Однако полное сопротивление для потока из двойного выхода ЛЖ было ниже, чем нормальное сопротивление для потока ЛЖ [61].

Постнагрузка количественно определяется по закону Лапласа, в котором напряжение стенки равно давлению в левом желудочке, умноженному на радиус камеры левого желудочка, разделенному на удвоенную толщину стенки. Исследование Gaasch и многие другие

исследования продемонстрировали, что постнагрузка у пациентов с хронической компенсированной МР является нормальной, но аномально повышена в декомпенсированной фазе из-за прогрессирующего увеличения камеры ЛЖ [109,93].

1.2.4 Митральная регургитация – классификация на ишемическую и неишемическую

МР можно далее классифицировать как ишемическую или неишемическую. При ишемической МР (более частая этиология) ремоделирование ЛЖ после инфаркта миокарда приводит к смещению папиллярных мышц, вызывая систолическое сужение МК [24,38]. ФВЛЖ при этом не уменьшается; региональные аномалии движения стенки с ремоделированием могут привести к достаточному ограничению МК, чтобы вызвать тяжелую МР, несмотря на сохраненную ФВЛЖ. Может произойти симметричное или асимметричное привязывание створок. Симметричная привязка связана с существенной систолической дисфункцией, глобальным ремоделированием и повышенной сферичностью ЛЖ с центральной регургитирующей струей. Асимметричное связывание чаще всего является результатом локализованного ремоделирования, затрагивающего заднюю сосочковую мышцу [38], причем заднее натяжение обеих створок (наиболее выраженное в медиальной или задней створке) вызывает направленную кзади асимметричную регургитирующую струю. Митральная кольцевая дилатация обычно возникает в конце развития ВМР и часто асимметрична, с большим вовлечением заднего кольца. Инфаркт папиллярной мышцы редко является причиной вторичной МР [54]. Неишемическая МР, чаще всего обусловленная длительной артериальной гипертензией или идиопатической дилатационной кардиомиопатией, характеризуется глобальной дилатацией ЛЖ с повышенной сферичностью и (как правило) центрально расположенной регургитирующей струей. Симметричная митральная кольцевая дилатация наиболее выражена в септально-латеральном направлении и коррелирует с тяжестью дисфункции ЛЖ [54]. Дополнительной, хотя и относительно нечастой, причиной тяжелой вторичной МР является изолированное увеличение ЛП, с или без фибрилляции предсердий, что приводит к расширению митрального кольца и снижению коаптации створок (без натяжения или пролапса), с нормальной функцией ЛЖ и митральными створками [38]. У пациентов с фибрилляцией предсердий изменение тяжести МР может наступить при восстановлении синусового ритма [54,24].

МР характерна для всех форм неишемической кардиомиопатии, включая дилатационную, гипертрофическую и рестриктивную кардиомиопатию. При дилатационной кардиомиопатии митральное кольцо расширяется, а папиллярные мышцы смещаются наружу и апикально в

результате сферического ремоделирования ЛЖ. Смещение папиллярных мышц вызывает аномальное закрепление створок митрального клапана, так что точка коаптации находится внутри камеры ЛЖ, значительно ниже плоскости митрального клапана. При гипертрофической кардиомиопатии ВМР возникает в поздней систоле, поскольку митральный клапан смещен вперед. При рестриктивной кардиомиопатии ЛЖ обычно не расширяется и обычно демонстрирует нормальную систолическую функцию до поздних стадий заболевания. МР обычно вызывается серьезным увеличением предсердий с дилатацией кольца, а не ограничением.

ВМР предсердий - это подкатегория вторичной МР, которая возникает у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий и заметно расширенным ЛП [92]. Эта форма ВМР вызывается только дилатацией кольца с нормальным (то есть, типом Карпентье I) движением створок. Это происходит у меньшинства пациентов с хронической фибрилляцией предсердий [61].

Исходы у пациентов с сердечной недостаточностью с ВМР одинаковы, независимо от того, является ли причина сердечной недостаточности ишемической или неишемической кардиомиопатией. В исследовании «Beta-blocker Evaluation of Survival» (исследование BEST) примерно 40% пациентов страдали неишемической кардиомиопатией. Три переменные предсказывали комбинированную конечную точку смертности, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и возможной трансплантации: индекс конечного диастолического объема ЛЖ, равный или превышающий 120 мл / м², время митрального замедления 150 мс или меньше и ширина МР в перешейке регургитации равная или больше менее 0,4 см [75].

Росси и др. изучали 1256 пациентов с ВМР, вызванными ишемической и неишемической кардиомиопатией, 27% из которых не имели ВМР, 49% имели умеренную МР и 24% - тяжелую ВМР [114]. ВМР, измеренная количественно, была независимым прогностическим фактором низкой выживаемости, даже когда ЭПОР составляла 0,2 см² (отношение рисков [HR] = 2,0); эта цифра обычно считается пороговым значением для отличия легкой от умеренной МР. Была выявлена выраженная ассоциация между тяжелой ВМР и прогнозом (HR = 2.0) после коррективы на ФВЛЖ и ограничительную форму наполнения ЛЖ.

Не все исследования показали, что ЭПОР, равная 0,2 см², предсказывает плохие результаты. Patel и др. изучали использование ЭПОР для прогнозирования исходов ВМР и выраженной СН [120]. Не было различий в показателях смертности для пациентов с ЭПОР больше или меньше 0,2 см². Возможное объяснение этого очевидного несоответствия заключается в том, что значения ЭПОР и объема регургитации, которые определяют тяжелую МР, могут варьироваться в зависимости от объемов ЛЖ и ФВЛЖ [73]. Пациенты в исследованиях, которые показали, что ЭПОР 0,2 см² связана с плохими исходами, как правило, имели меньший объем ЛЖ (приводящий к большей фракции регургитации), тогда как пациенты

в исследовании Patel имели очень большие объемы ЛЖ (т. е. имели гораздо большую ЭПОР, необходимую для получения фракции регургитации больше 50%, и заметно расширенный ЛЖ, который мог быть основной причиной исходов) [61].

Хотя из наблюдательных исследований ясно, что любая степень ВМР дает неблагоприятный прогноз относительно присутствия МР, размер ЛЖ и систолическая функция были более аномальными при более высоких степенях МР. Остается неясным, является ли ВМР просто маркером худшей функции и геометрии ЛЖ [140].

1.2.5 Особенности диагностики

Комплексное обследование пациента с СН и вторичной МР должно включать подробный анамнез и физикальное обследование (для определения функционального, гемодинамического и объемного статуса, а также тяжести СН), лабораторную (гемоглобин, функция почек и натрийуретические пептиды), электрокардиографическую (для демонстрации исходного ритма и продолжительности QRS) и эхокардиографическую оценку.

ВМР можно разделить на 4 этапа, которые определяют прогноз и направляют терапию: 1) в группе риска ВМР; 2) прогрессирующая ВМР; 3) бессимптомная тяжелая ВМР; и 4) симптоматическая тяжелая ВМР (Таблица 4)[45,43].

Трансторакальная эхокардиография обеспечивает точную оценку митральной регургитации у большинства пациентов. Оценка степени тяжести МР основана на интеграции многих качественных и количественных параметров, и по возможности рекомендуется измерение объема регургитации и площади отверстия регургитации. Простой практический подход к количественной оценке степени тяжести МР - это измерение радиуса проксимальной изоскоростной поверхности (ПИП), или proximal isovelocity surface area (PISA) на цветном доплеровском изображении со скоростью наложения спектров, установленной на 40 см / с (Рисунок 3).

Расчетная эффективная площадь отверстия регургитации (ЭПОР) составляет половину квадрата радиуса ПИП ($r^2 / 2$); радиус приблизительно 1,0 см указывает на тяжелую МР (ЭПОР > 0,4 см²). При оценке МР следует принимать во внимание динамические изменения степени тяжести, которые могут происходить с изменениями предварительной нагрузки, постнагрузки и сократимости ЛЖ.

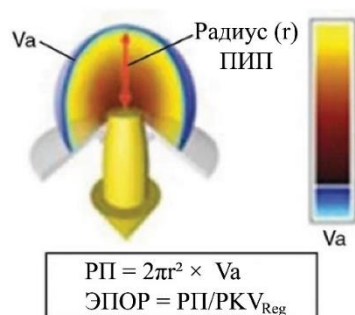
Таблица 4 - Стадии вторичной митральной регургитации, адаптировано из Nishimura R.A. et al., J Am Coll Cardiology [45,43]

Оценка	Анатомия клапана	Гемодинамика клапана	Сердечная структура функция	Симптомы
А. В группе риска МР	Нормальные створки клапана, хорды и фиброзное кольцо у пациента с ишемической болезнью сердца или кардиомиопатией	- Нет струи МР или небольшая центральная область струи <20% ЛП на доплеровском режиме - Малый перешеек регургитации <0,30 см	- Нормальный или слегка расширенный размер ЛЖ с фиксированными или индуцибельными регионарными аномалиями движения стенки - Первичное заболевание миокарда с дилатацией ЛЖ и систолической дисфункцией	Могут присутствовать симптомы коронарной ишемии или сердечной недостаточности, которые реагируют на реваскуляризацию и соответствующую медикаментозную терапию.
В. Прогрессивная МР	- Регионарные аномалии движения стенки с умеренным закреплением митральной створки - Кольцевое расширение с незначительной потерей центральной коаптации митральных створок	- ЭПОР <0,20 см ² - Объем регургитации <30 мл - Фракция регургитации <50%	- Регионарные аномалии движения стенки со сниженной систолической функцией ЛЖ - Расширение ЛЖ и систолическая дисфункция из-за первичного заболевания миокарда	Могут присутствовать симптомы коронарной ишемии или сердечной недостаточности, которые реагируют на реваскуляризацию и соответствующую медикаментозную терапию.

Продолжение Таблицы 4

С. Асимптоматичная выраженная МР	-Регионарные аномалии движения стенки и / или дилатация ЛЖ с сильным натяжением митральной створки -Кольцевое расширение с серьезной потерей центральной коаптации митральных створок	- ЭПОР $\geq 0,20$ см ² - Объем регургитации ≥ 30 мл - Фракция регургитации $\geq 50\%$	- Регионарные аномалии движения стенки со сниженной систолической функцией ЛЖ - Расширение ЛЖ и систолическая дисфункция из- за первичного заболевания миокарда	Могут присутствовать симптомы коронарной ишемии или сердечной недостаточности, которые реагируют на реваскуляризацию и соответствующую медикаментозную терапию.
D. Симптомная выраженная МР	- Регионарные аномалии движения стенки и / или дилатация ЛЖ с сильным натяжением митральной створки - Кольцевое расширение с серьезной потерей центральной коаптации митральных створок	- ЭПОР $\geq 0,20$ см ² - Объем регургитации ≥ 30 мл - Фракция регургитации $\geq 50\%$	- Регионарные аномалии движения стенки со сниженной систолической функцией ЛЖ - Расширение ЛЖ и систолическая дисфункция из- за первичного заболевания миокарда	- Симптомы СН из- за МР сохраняются даже после реваскуляризации и оптимизации медикаментозной терапии. - Снижение толерантности к физическим нагрузкам - Одышка при физической нагрузке
Примечание: ЭПОР – эффективная площадь отверстия регургитации; МР – митральная регургитация				

Оценка размера, геометрии ЛЖ и систолической функции ЛЖ является ключевым элементом в оценке пациентов с МР.



ПИП – проксимальная изоскоростная поверхность; ЭПОР - эффективная площадь отверстия регургитации; RP – регургитационный поток; Va – скорость, при которой появляется феномен разворота спектра; PKVreg – максимальная (пиковая) скорость потока регургитации; r – радиус полусферы ПИП

Рисунок 3 - Количественный доплер. Эффективная площадь отверстия регургитации (расчет). Адаптировано из Zoghbi W.A. et al., J Am Soc Echocardiography [53]

Эхокардиографическая степень МР, оцениваемая путем интеграции качественных и количественных оценок, классифицируется как легкая, умеренная или тяжелая [88]. Качественные результаты включают морфологию МК и цветовой поток, а также непрерывные волновые сигналы МР-струи. Полуколичественное представление о степени тяжести МР дают модели кровотока в легочной вене и митрального притока. Количественные показатели включают ЭПОР, объем регургитации и фракцию регургитации. Увеличенный размер камеры ЛП и ЛЖ и повышенное давление в легочной артерии обеспечивают данные, подтверждающие тяжелую МР.

Допплер цветового потока [61]:

- конвергенция струи проксимального потока: это быстрая качественная оценка. Отсутствие проксимальной конвергенции кровотока обычно является признаком легкой МР.
- перешеек регургитации (ширина): Заменитель размера регургитирующего отверстия. Менее зависит от технических факторов. Хорошо отделяет легкую (<0,3 см) от тяжелой МР (≥0,7 см)
- площадь струи или соотношение площади струи к площади ЛП.

Импульсно – волновой доплер:

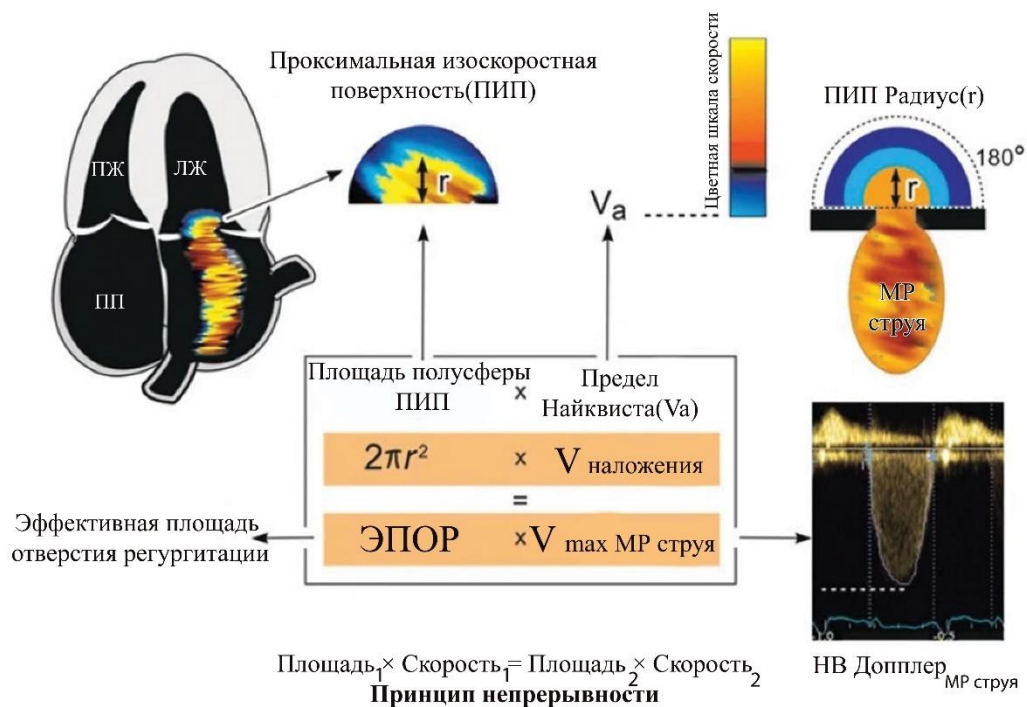
-скорость митрального потока: Скорость $E \geq 1,2$ м / с является вспомогательным признаком тяжелой МР (объемной нагрузки). Доминирующая модель притока А-волны практически исключает тяжелую МР. Зависит от давления расслабления и наполнения ЛЖ. Высокая скорость E не характерна для тяжелой МР при вторичной МР, фибрилляции предсердий и стенозе митрального притока

- схема кровотока в легочной вене: Реверсирование систолического кровотока в более чем одной легочной вене характерно для тяжелой МР. Нормальный паттерн легочных вен предполагает низкое давление в ЛП и нетяжелую МР

Непрерывно – волновой доплер:

- плотность и контур струи регургитации - Плотность пропорциональна количеству эритроцитов, отражающих сигнал. Слабая или неполная струя совместима с легкой МР
Треугольный контур (начальная пиковая скорость МР) обозначает большую регургитирующую волну давления и гемодинамическую значимость.

Количественный доплер: PISA - метод конвергенции потоков (ПИП) (Рисунок 4):



ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, ПП – правое предсердие, ЭПОР – эффективная площадь отверстия регургитации, НВ – непрерывно - волновой

Рисунок 4 - Проксимальная изоскоростная поверхность. Количественная оценка площади митрального регургитационного отверстия для митральной регургитации, адаптировано из Zipes D.P. et al., Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine [62]

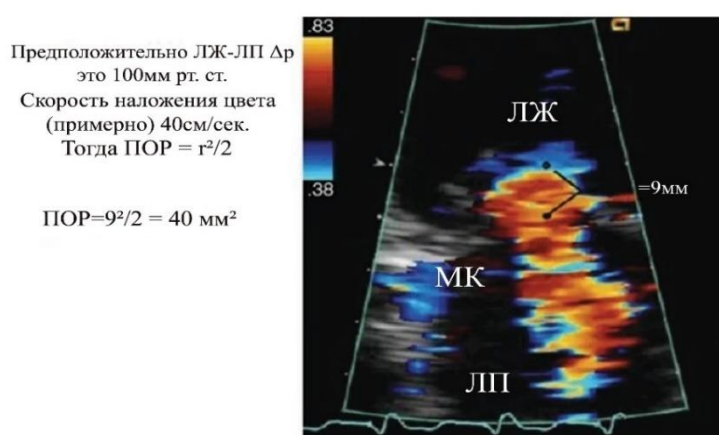
Для оптимизации площади проксимальной изоскоростной поверхности (ПИП) необходим сдвиг базовой линии в направлении струи. Эффективная площадь митрального отверстия для регургитации рассчитывается следующим образом: ЭПОР = $2(\pi r^2)$ (V артефакта

наложения)/(VMaxMR). Объем регургитации = ЭПОР × VTIMR, где VTIMR-интеграл скорости и времени спектра MR [62].

Метод использования проксимальной изоскоростной поверхности предполагает наиболее практичный количественный метод для повседневного использования. Он использует предсказуемое ускорение потока, ведущего в МК, который формирует примерно полусферические оболочки; это можно выделить, изменив скорость наложения на цветном дисплее, и определить, где цвет меняется с синего на красный [66].

Если r - это радиальное расстояние от сокращенной вены до контура со скоростью v , расход Q будет равен $Q = 2\pi r^2 v$. Из этого расчета можно получить эффективную площадь отверстия регургитации, разделив Q на V_{max} , максимальную скорость через отверстие, полученную с помощью непрерывно-волновой (НВ) доплеровской визуализации. Удобное упрощение, которое работает в большинстве случаев, предполагает определяющее давление приблизительно 100 мм рт.ст. через отверстие для регургитации (что по уравнению Бернулли приводит к максимальной скорости струи 5 м / с).

Если скорость наложения спектров установлена примерно на 40 см / с, ЭПОР становится половиной квадрата радиуса ПИП, или ЭПОР = $r^2 / 2$. Приближение к объёму регургитации (ОР) может быть получено путем умножения ЭПОР на интеграл скорость-время (VTI) регургитирующего НВ-сигнала (Рисунок 5) [66].



ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПОР – площадь отверстия регургитации, МК – митральный клапан

Рисунок 5 - Упрощенный подход к оценке площади отверстия регургитации с использованием метода проксимальной конвергенции, адаптировано из Pu M. et al., J Am Soc Echocardiography [66]

Этот метод предполагает, что разница систолического давления (Δp) между левым желудочком и левым предсердием составляет примерно 100 мм рт. ст. (обеспечивает скорость регургитации 5 м/с), и устанавливает скорость наложения цвета примерно на 40 см/с. Затем измеряется радиус (r). Расчет площади отверстия регургитации (ПОР) может быть упрощен до уравнения $r^2/2$, которое было подтверждено по полной формуле.

Идеальная съемка ПИП осуществляется с апикальной четырехкамерной или продольной оси в узком секторе с увеличением и скоростью наложения спектров примерно 40 см / с. [61,53, 97].

При правильном измерении значения ЭПОР, равная или превышающая 0,4 см², объем регургитации, равный или превышающий 60 мл, или фракции регургитации, равной или превышающей 50%, являются высокоспецифичными для тяжелой МР; значения ЭПОР, равные или менее 0,2 см², объема регургитации, равные или менее 30 мл, или фракция регургитации менее 30%, являются высокоспецифичными для легкой МР. Промежуточные значения могут встречаться при тяжелой ВМР, но им не хватает специфичности [61].

Количественное определение вторичной митральной регургитации: для пациентов с вторичной МР эхокардиография важна для определения степени дилатации ЛЖ и систолической дисфункции, а также наличия, тяжести и механизмов, ответственных за МР [124,125,105].

МР развивается в результате кольцевого расширения и фиксации створок, из-за геометрического смещения сосочковых мышц; это закрепление приводит к ограниченному закрытию створки с неполной коаптацией во время систолы, часто с сопутствующим расширением митрального кольца как следствие ишемической или неишемической кардиомиопатии [125].

Чаще всего закрытие задней створки более строго ограничено, что позволяет передней створке преодолевать ее. Это создает направленную назад струю МР, которая может возникать вдоль линии закрытия створок. Поскольку величина МР может широко варьироваться в зависимости от условий нагрузки и ишемии, оценка с помощью эхокардиографии с нагрузкой может быть очень информативной.

Клинические стадии вторичной МР основаны на тех же количественных измерениях степени тяжести МР, что и для первичной МР. Однако оптимальные определения степени тяжести вторичной МР остаются спорными. Многочисленные исследования показали, что вторичная МР выявляет пациентов с сердечной недостаточностью, которые имеют более высокий риск ухудшения гемодинамики и смерти, чем пациенты без МР. Даже легкая степень МР, которая будет хорошо переноситься в течение десятилетий у пациентов с первичной МР, вызванной ПМК, связана с повышенным уровнем смертности в течение 3-5 лет [113,112].

Поскольку механизм ишемической и неишемической МР связан с величиной ремоделирования ЛЖ, пациенты с МР обычно имеют более низкие фракции выброса и более высокие конечно – систолические объёмы, чем пациенты без МР, а МР большей степени тяжести связана с более тяжелой дисфункцией ЛЖ и ремоделированием. Таким образом, МР является маркером значительной региональной или глобальной дисфункции ЛЖ. Менее ясно, способствует ли вторичная МР, однажды установленная, прогрессированию дисфункции ЛЖ и играет причинную роль в наблюдаемых худших исходах, или является скорее маркером плохого исхода, даже если МР не присутствовала [61].

1.2.6 Лечение

1.2.6.1 Транскатетерная пластика митрального клапана с помощью устройства MitraClip

Появление транскатетерной терапии (то есть пластика «край в край») произвело революцию в лечении первичной МР. Эта технология была оценена у пациентов с функциональной МР в исследованиях MITRA-FR и COAPT [129,144]. Хотя исследование MITRA-FR не показало различий в клинических исходах для пациентов, получавших транскатетерную реконструкцию МК по сравнению с медикаментозной терапией, исследование COAPT продемонстрировало более низкие риски случаев смерти и госпитализации из-за сердечной недостаточности среди пациентов, перенесших транскатетерную пластику. Более тщательное изучение исследуемых популяций выявило новую основу для понимания функциональной МР [96]. Когда ЛЖ прогрессивно расширяется, степень результирующей МР из-за малькоаптации створок МК может быть пропорциональна конечно – диастолическому объёму ЛЖ, как у пациентов с MITRA-FR, или непропорционально (т.е. более серьезно), как в COAPT [61].

Надо отметить, что: вторичная МР является динамичной, меняется во время систолы двухфазным образом и часто резко меняется в зависимости от условий нагрузки. Любая степень вторичной МР связана с неблагоприятным прогнозом; однако размер и функция ЛЖ также ухудшаются при ухудшении степени вторичной МР. Хирургия митрального клапана (замена или восстановление) может рассматриваться у отдельных пациентов с вторичной МР, но не показано, что она улучшает исходы. В рандомизированных клинических испытаниях было показано, что транскатетерная пластика митрального клапана с помощью устройства MitraClip снижает количество госпитализаций и смертность от сердечной недостаточности у пациентов с вторичной МР и ФВ ЛЖ на 20–50%. Рекомендованная медикаментозная терапия, реваскуляризация и

сердечная ресинхронизирующая терапия могут улучшить тяжесть МР у пациентов с кардиомиопатией, особенно если вмешательства приводят к обратному ремоделированию ЛЖ или улучшению регионарной подвижности стенки.

Частота успешного ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию с точки зрения обратного ремоделирования ЛЖ и уменьшения МР в случаях неишемической кардиомиопатии в два-три раза выше, чем ишемической кардиомиопатии.

Хирургическая коррекция ВМР может быть рассмотрена для пациентов со значительной симптоматической ВМР, несмотря на оптимальную терапию и реваскуляризацию (если показаны). Однако нет убедительных доказательств того, что хирургическое лечение ВМР улучшает показатели смертности.

В отношении неишемической кардиомиопатии ретроспективный анализ не показал преимущества рестриктивной аннулопластики митрального клапана по сравнению с медикаментозной терапией [107]. Однако в клиническом исследовании ACORN (CoRCap Cardiac Support Device) восстановление митрального клапана с внешним ограничителем сердца или без него было связано с прогрессирующее уменьшением массы ЛЖ, увеличением ФВ ЛЖ и увеличением индекса сферичности, - все согласуется с обратным ремоделированием [121,61].

Для минимально инвазивного лечения ВМР были разработаны различные транскатетерные подходы [91]. Эти устройства пытаются имитировать конкретную хирургическую технику при работающем сердце без искусственного кровообращения или пережатия аорты. Устройства позволяют отремонтировать створку, заменить хорду, изменить форму кольца, изменить геометрию ЛЖ и заменить клапан. Наиболее широко используемым из них является MitraClip, покрытый тканью кобальт-хромовый зажим, который скрепляет переднюю и заднюю створки вместе аналогично шву Альфиери. MitraClip был использован более чем у 100 000 пациентов во всем мире и считается показанием класса IIb для лечения ВМР в рекомендациях АНА / АСС по сердечной недостаточности и порокам сердца [44,45].

Хотя MitraClip уменьшил тяжесть и симптомы МР, а также вызвал обратное ремоделирование при первичной МР и ВМР, он был первоначально одобрен только для использования у пациентов с первичной дегенеративной МР, которые подвергаются чрезмерному риску хирургического вмешательства. Большой европейский регистр ишемической и неишемической ВМР показал значительное улучшение тяжести МР и функционального класса для обеих групп без разницы в выживаемости или повторной госпитализации через 1 год [106].

В большой популяции пациентов, по показаниям получавших MitraClip или медикаментозную терапию, наблюдалось значительное снижение показателей смертности через 30 дней и через 1 год в смешанной группе с преобладанием ВМР. В исследовании MITRA-FR комбинированная конечная точка смертности от всех причин и незапланированной

госпитализации по сердечной недостаточности не была значительно снижена у пациентов, рандомизированных в группу MitraClip плюс рекомендованная терапия по сравнению с одной рекомендованной терапией (54,6% против 51,3%, $p = 0,53$). Однако входящие критерии допускали либо ЭПОР не менее 0,2 см², либо объем регургитации не менее 30 мл без требования интеграции с множеством других параметров (как указано во всех рекомендациях). Более половины пациентов в исследовании имели умеренную МР по количественным критериям, с ЭПОР от 0,2 до 0,3 см², и только 16% имели ЭПОР 0,4 см² или выше, что является высокоспецифичным для тяжелой МР. Индекс конечного диастолического объема ЛЖ был довольно большим - 135 ± 35 мл / м². Кроме того, пациенты были рандомизированы, а затем исключены из-за несоответствия критериям включения, что могло привести к дисбалансу переменных в MitraClip - группе и контрольной группе. Только 109 из 152 пациентов в группе лечения прошли процедуру MitraClip, и технические результаты были неудовлетворительными, с высокой частотой ранних осложнений (14,6%) и 17% пациентов с остаточной МР 3+ или 4+ через 1 год. Несмотря на эти недостатки, исследование MITRA-FR было важным исследованием, поскольку оно продемонстрировало, что лечение умеренной ВМР, связанное с неблагоприятным прогнозом, не улучшает смертность и госпитализацию с сердечной недостаточностью.

В исследовании «Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation» (COAPT) 614 пациентов с ФВ ЛЖ от 20% до 50% и тяжелой (3+ или 4+) МР также были рандомизированы в группу MitraClip плюс рекомендованная терапия по сравнению с группой с только рекомендованной терапией [98].

Группа экспертов подтвердила, что пациенты получали оптимально переносимые дозы рекомендованной терапии до включения в исследование. Первичной конечной точкой эффективности было кумулятивное количество госпитализаций по сердечной недостаточности в течение 24 месяцев, которое снизилось на 47% в группе MitraClip ($p < 0,001$). Общая смертность, предварительно определенная вторичная конечная точка, была снижена на 38% в группе MitraClip ($p < 0,001$). Использование MitraClip также привело к значительному улучшению степени тяжести МР, показателей качества жизни и функциональных возможностей. Снижение степени тяжести МР до легкой (1+) МР составило 82%, что является самым высоким показателем в любом реестре / испытании на сегодняшний день. Более того, только 5% имели остаточную тяжелую (3+ или 4+) МР через 2 года, что свидетельствует о высоком качестве технических навыков с длительным ответом. COAPT - первое рандомизированное клиническое испытание, демонстрирующее улучшение госпитализации и выживаемости при сердечной недостаточности при лечении ВМР, и величина эффекта не оставляет сомнений в том, что MitraClip был эффективен в популяции пациентов COAPT. По сравнению с MITRA-FR, рандомизированные пациенты COAPT имели меньшие индексы объема ЛЖ (101 ± 34 мл / м² против 135 ± 35 мл / м²)

и более тяжелую ВМР (ЭПОР $0,41 \pm 0,15 \text{ см}^2$ против $0,31 \pm 0,1 \text{ см}^2$). Это говорит о том, что тщательное определение того, какие пациенты с ВМР получают пользу от MitraClip, а какие нет, остается важной задачей для будущих исследований. СОАРТ включал пациентов с СН и тяжелой ВМР, поэтому неизвестно, будут ли эти результаты обобщены на пациентов с первичной (т. е. дегенеративной) митральной регургитацией или на пациентов с СН и меньшей степенью МР.

ВМР - это сложное заболевание, при котором МР возникает из-за нарушения геометрии ЛЖ и сократительной функции или чистой кольцевидной дилатации из-за увеличения предсердий. Лечение ВМР в первую очередь должно быть нацелено на лежащую в основе дисфункцию ЛЖ с использованием рекомендованной терапии и сердечной ресинхронизирующей терапии или коронарной реваскуляризации (когда это показано). Операция на митральном клапане может быть рассмотрена для пациентов, которым уже запланировано аорто – коронарное шунтирование или другое кардиохирургическое вмешательство, а также для тех, у кого симптомы сохраняются и связаны с ВМР, несмотря на оптимальную рекомендованную терапию. Достижения в области чрескожных устройств для лечения ВМР являются многообещающими и будут развиваться.

1.2.6.2 Фармакологическая терапия

Прежде чем рассматривать вопрос о вмешательстве, важно начать и оптимизировать медикаментозное лечение у пациентов с сердечной недостаточностью [86]. Лечение вторичной МР начинается с оптимально переносимых доз медикаментозной терапии (поскольку ВМР является результатом основной дисфункции ЛЖ), рекомендованной для лечения сердечной недостаточности и / или дисфункции левого желудочка. (По показаниям следует проводить сердечную ресинхронизирующую терапию и коронарную реваскуляризацию.). Цели состоят в том, чтобы оптимизировать работу сердца, уменьшить симптомы и повысить выживаемость за счет разгрузки левого желудочка и поддержания эволемии. Рекомендованная терапия включает тщательно титруемую терапию диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина, или комбинацией антагониста рецепторов ангиотензина и ингибитора неприлизина, β -блокаторы и ингибиторы альдостерона. В руководящих принципах лечения СН подчеркивается титрование до дозировок, которые были эффективными в снижении смертности в рандомизированных клинических исследованиях [44]. Применение карведилола уменьшило тяжесть ВМР и связано с увеличением ударного объема аорты [74].

В условиях ВМР контроль артериального давления особенно важен. Нередко встречаются пациенты с тяжелой дисфункцией ЛЖ, которые остаются гипертониками. Они не находятся на оптимальном уровне лечения рекомендованной терапией и требуют увеличения доз или добавления сосудорасширяющих средств [61].

В частности, у пациентов со сниженной фракцией выброса и ВМР медикаментозное лечение может оказать сильное влияние на смертность, как показали несколько рандомизированных исследований. Связь ВМР с выживаемостью согласуется с предыдущими исследованиями пациентов, получавших медикаментозное лечение, в соответствии с рекомендациями [132], поддерживая применимость к текущей клинической практике [65].

Рекомендации являются первым необходимым шагом в управлении симптомами умеренной или тяжелой ВМР [86]. Нейрогуморальные ингибиторы, в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы и антагонисты рецепторов минералокортикоидов являются обязательными у пациентов с СНнФВ при отсутствии противопоказаний или непереносимости; их следует титровать до рекомендуемой дозы (или максимально переносимой). Эти агенты ослабляют дисфункцию и ремоделирование ЛЖ [67,70], в то время как некоторые исследования показывают, что иАПФ и бета-блокаторы могут снижать ВМР при одновременном улучшении геометрии и функции ЛЖ (хотя доказательства остаются неубедительными) [111].

Дополнительные фармакологические варианты у пациентов, у которых сохраняются симптомы, включают ивабрадин (если синусовый ритм сохраняется при частоте сердечных сокращений ≥ 70 ударов в минуту, несмотря на бета-блокаду, или если бета-блокаторы не переносятся) и замену ИАПФ или БРА сакубитрилом/валсартаном [142]. В проводимом мною исследовании и в исследовании PRIME, в котором участвовали пациенты с СН и ВМР, сакубитрил/валсартан вызывал значительное снижение ЭПОР и объема регургитации в течение 1 года наблюдения в дополнение к стандартной медикаментозной терапии (не вызывая гипотензии или других побочных явлений) [50]. Диуретики, нитраты и гидралазин также снижают предварительную и последующую нагрузку на ЛЖ и связаны с симптоматическим улучшением у пациентов с ВМР [90,87].

Рекомендованная терапия для СН - это лечение первой линии для пациентов со вторичной МР [45], хотя заболеваемость и смертность пациентов с дисфункцией ЛЖ и вторичной МР остаются высокими. Среди 404 пациентов с вторичной МР, получавших рекомендуемую терапию, 4-летняя сердечная смертность составила 43% и 45% при МР средней и тяжелой степени, соответственно, по сравнению только с 6% при МР легкой степени ($p = 0,003$) [117]. Умеренная или тяжелая МР также были независимым предиктором СН у пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ (относительный риск: 3,2 [95% ДИ: 1,9 - 5,2], $p = 0,0001$).

Бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента рекомендуются всем пациентам с дисфункцией ЛЖ и вторичной МР [54]. В нескольких небольших исследованиях, карведилол у пациентов с СН и вторичной МР был связан с улучшением систолической функции ЛЖ при сниженной степени тяжести МР, длящейся от 6 до 12 месяцев [74]. В рандомизированном исследовании 59 пациентов с СН и тяжелой дилатационной кардиомиопатией лечение карведилолом по сравнению с плацебо привело к снижению массы и сферичности ЛЖ с улучшением систолической функции. Тяжесть МР, оцениваемая по соотношению площади МР/площади ЛП, увеличилась во время наблюдения в группе плацебо, но снизилась в группе карведилола ($p = 0,04$). В крупнейшем рандомизированном исследовании среди 138 пациентов с дилатационной кардиомиопатией на стабильных дозах дигоксина, мочегонных средств, и иАПФ, и разделенных на прием метопролола (титруется до 50 мг 3 раза в день) или плацебо вместо метопролола, в группе метопролола наблюдалось большее 6-месячное снижение конечного диастолического и конечного систолического объема, что коррелировало с улучшением вторичной МР [111,24]. Однако МР улучшилась только у 42% пациентов [38], получавших метопролол (против 20% пациентов контрольной группы), и не было никаких существенных различий в симптомах или частоте сердечных ремиссий или смертности во время последующего наблюдения.

В небольшом исследовании, включавшем 19 пациентов с тяжелой дилатационной кардиомиопатией (средняя ФВ ЛЖ ~20%), было сообщено о способности иАПФ и других агентов уменьшать вторичную МР. 3+/4+ МР на стабильных дозах дигоксина, мочегонных средств, лизиноприла, и динитрата изосорбида. Лизиноприл был повышен титром в среднем с 16 до 55 мг/сут, и изосорбид от 30 до 286 мг/сут. При 12-месячном наблюдении уровень МР снизился до 0/1+ у 8 пациентов (42%; респонденты МР) и остался 3+/4+ у остальных. ФВЛЖ улучшилась в обеих группах, а конечный диастолический размер ЛЖ уменьшился.

Медикаментозная терапия должна быть тщательно оптимизирована и скорректирована в течение длительного периода наблюдения у всех пациентов с ВМР и СН.

Обращая вспять ремоделирование ЛЖ, максимальная рекомендованная терапия может вторично уменьшить тяжелую МР, однако немногие исследования изучали влияние медикаментозной терапии на вторичную МР. В литературе отсутствуют результаты проспективных клинических исследований, проведенных в условиях амбулаторной практики с применением количественной оценки митральной регургитации, оценивающие динамику ВМР на фоне проводимой медикаментозной терапии [130,54].

Хотя операция на МК является стандартом лечения первичной тяжелой МР, результаты вмешательств на МК для вторичной тяжелой МР 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 АПФ, БРА и β -блокаторы не способны обратить вспять неблагоприятное ремоделирование ЛЖ и ВМР.

В работе впервые будет изучаться влияние сакубитрила/валсартана и валсартана на вторичную митральную регургитацию у пациентов при хронической сердечной недостаточности на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных в условиях амбулаторно – поликлинической практики.

Полученные в ходе исследования результаты позволят обосновать необходимость применения сакубитрила/валсартана для оптимальной медикаментозной терапии пациентов с сердечной недостаточностью и вторичной митральной регургитацией.

На основании данных инструментальных исследований впервые будет проведена оценка сравнительной фармакодинамической эффективности сакубитрил/валсартана и валсартана.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Критерии отбора, клинико – демографическая характеристика пациентов

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.

Выполнено одноцентровое, контролируемое, проспективное, рандомизированное амбулаторное исследование (Рисунок 6).

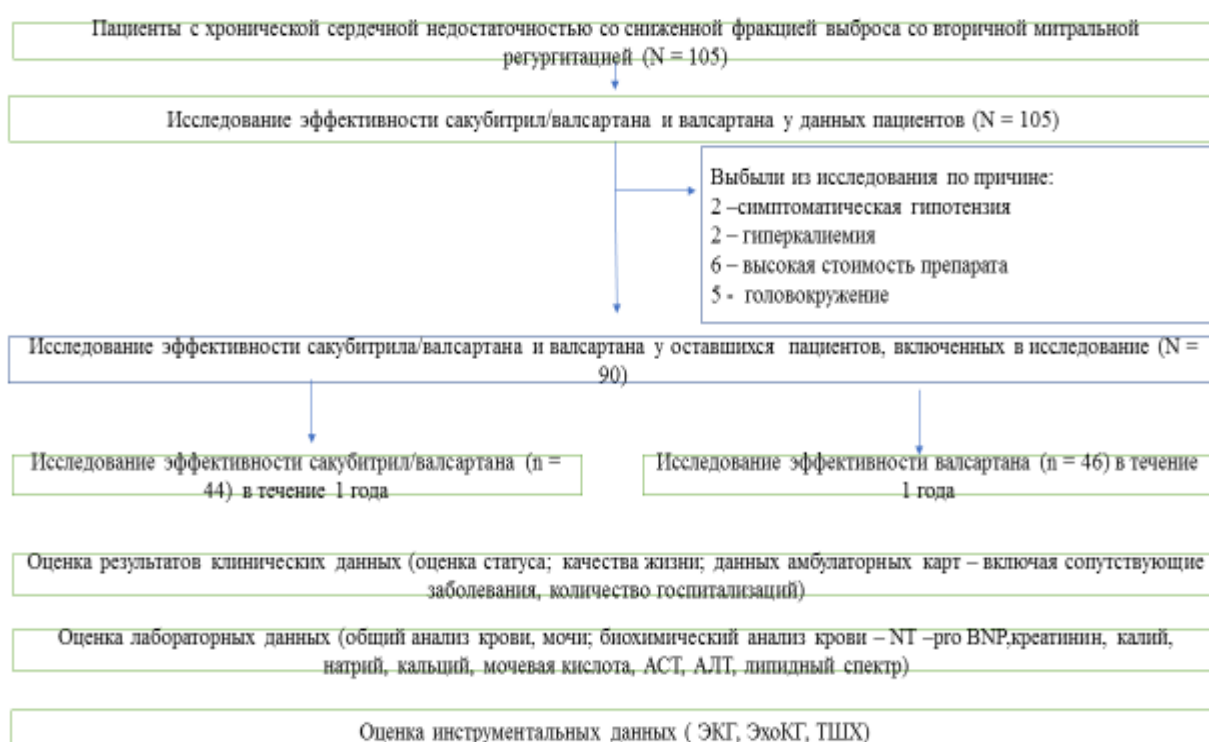


Рисунок 6 - Дизайн исследования

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, которые были оценены с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной в Клинико-диагностическом центре № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы.

- обязательный прием пациентами стабильной дозы β -блокаторов и иАПФ (или БРА) в течение по крайней мере 4 нед перед скринингом (но была обязательная отмена 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 м²,
- уровень калия в сыворотке — более 5,0 ммоль/л,
- блокада левой ножки пучка Гиса,
- 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.

2.2 Клиническая характеристика больных

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.

Из включенных в исследование пациентов было 27(30%) женщин и 63 (70%) мужчины, средний возраст составил $61,5 \pm 9,7$ года, 22 (24,4 %) пациента курили. Причина функциональной митральной регургитации была ишемической у 33 (36,7%) пациентов и неишемической - у 57 (63,3%). 77 (85,6%) человек имели II ФК NYHA, 13 (14,4%) - III ФК NYHA. 29 (32,2%) человек

страдали СД, у 19 (21,1%) была анемия, у 48 (53,3%) – АГ, инфаркт миокарда перенесли 19 (21,1%) человек, инсульт – 6 (6,7%) человек. Фибрилляция предсердий присутствовала у 25 (27,8%) человек. (Таблица 5). У 17 (19,1%) пациентов в анамнезе было чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 5 - Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование.

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Артериальная гипертензия	Отсутствие артериальной гипертензии	42	46,7	36,1 – 57,5
	Артериальная гипертензия	48	53,3	42,5 – 63,9
Сахарный диабет	Отсутствие сахарного диабета	61	67,8	57,1 – 77,2
	Сахарный диабет	29	32,2	22,8 – 42,9
Инфаркт миокарда	Отсутствие инфаркта миокарда	71	78,9	69,0 – 86,8
	Инфаркт миокарда	19	21,1	13,2 – 31,0
Инсульт	Отсутствие инсульта	84	93,3	86,1 – 97,5
	Наличие инсульта	6	6,7	2,5 – 13,9
Анемия	Отсутствие анемии	71	78,9	69,0 – 86,8
	Наличие анемии	19	21,1	13,2 – 31,0
Мерцательная аритмия	Отсутствие МА	65	72,2	61,8 – 81,1
	Наличие МА	25	27,8	18,9 – 38,2
Примечания: ДИ – доверительный интервал, МА-мерцательная аритмия				

Клинические проявления ХСН имели место у пациентов обеих групп: выраженная одышка отмечалась у 9 (10%) человек, выраженная усталость у 16 (17,8%) человек, выраженные отеки нижних конечностей у 4 (4,4%) человек, выраженное набухание шейных вен у 7 (7,8%) и наличие выраженных III и IV тонов сердца у 6 (6,7%) человек.

Все пациенты находились на стандартной медикаментозной терапии: принимали либо иАПФ, либо БРА до регистрации; 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, ксарелто, аспирин - кардио .

У всех пациентов были собраны данные анамнеза, жалобы, выполнены общеклинический и биохимический анализы крови (NT – proBNP; электролиты - калий, натрий, кальций;

гемоглобин; гематокрит; глюкоза; АСТ; АЛТ; креатинин; билирубин; мочевая кислота; триглицериды). Все лабораторные параметры определялись в местной лаборатории.

2.3 Методы исследования

Всем пациентам проведено полное обследование на этапе включения в исследование и спустя 12 месяцев. Промежуточные визиты (на 3 и 6 месяце) включали только оценку клинической динамики

Полное обследование включало:

- Общеклиническое - сбор анамнеза, физикальные методы исследования сердца, измерение роста, веса, определения ИМТ (как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах), измерение АД [9], подсчет ЧСС, оценку ФК СН, качества жизни (используя шкалу оценки клинического состояния больного ХСН в модификации В.Ю. Мареева – ШОКС; Канзасский опросник качества жизни у пациентов с кардиомиопатиями - KCCQ; тест с 6 – минутной ходьбой).

Для оценки тяжести клинических проявлений ХСН [1] и качества жизни использовался Канзасский опросник качества жизни у пациентов с кардиомиопатиями - KCCQ. Канзасский опросник качества жизни представлен 8-ю шкалами: физические ограничения – сумма баллов по вопросу 1; симптомы – сумма баллов по вопросам 3–9; стабильность симптоматики – сумма баллов по вопросу 2; социальные ограничения – сумма баллов по вопросу 15; способность к самопомощи – сумма баллов по вопросам 10–11; качество жизни – сумма баллов по вопросам 12–14; функциональный статус – сумма баллов по вопросам 1–9; клиническое состояние – сумма баллов по вопросам 10–14 [13,6]. Деление шкал производится путем приписывания каждому ответу порядкового значения, начиная с 1 для ответа, который соответствует наименьшему уровню функционирования, и суммирования пунктов внутри каждого домена. Пропущенные значения в каждом домене заполняются средним значением для отвеченных пунктов. Баллы по шкалам приводятся в диапазоне от 0 до 100 путем вычитания наименьшего возможного значения по шкале, разделенного на диапазон шкалы и умноженного на 100. Опросник заполнялся самим пациентом. Для упрощения интерпретации было разработано два суммарных показателя: показатель функционального статуса, объединяющий физические ограничения и симптомы (не включая стабильности симптомов) – KCCQ-CS (KCCQ Clinical Summary Scale), и суммарный клинический показатель, который вычисляется с учетом функционального статуса и доменов качества жизни и социального ограничения – KCCQ-OS (KCCQ Overall Summary Scale). Канзасский опросник является одним из валидизированных инструментов оценки КЖ у больных

ХСН, предоставляющий наиболее достоверную информацию при клиническом изучении КЖ (как болезнь-специфический опросник). В целом заполнение анкеты занимало 10-15 минут. Баллы для КССQ варьируются от 0 до 100, причем более высокие баллы указывают на лучшее состояние здоровья: увеличение суммарных баллов КССQ коррелирует с улучшением результатов других важных объективных показателей при сердечной недостаточности [13], тогда как снижение показателей тесно связано с риском госпитализации или смерти. Изменения КССQ-OS в 5, 10 и 20 баллов соответствуют малым, умеренным и большим клиническим изменениям, соответственно. По интерпретации диапазонов общих суммарных баллов КССQ в контексте ФК NYHA, известно, что пациенты с баллами от 0 до 24 относятся к ФК III/IV NYHA; 60% пациенты с баллами от 25 до 49 относятся к ФК III NYHA; половина пациентов с баллами от 50 до 75 относится к ФК NYHA III и половина к ФК NYHA II; а пациенты с баллами более 75-80 относятся к ФК NYHA I или II.

Другим показателем, оценивающим клиническое состояние пациентов, была оценка по ШОКС - «Шкале оценки клинического состояния» (в модификации В. Ю. Мареева) (суммарный балл всех 10 вопросов). 0 баллов - отсутствие клинических признаков СН. I ФК - меньше или равно 3 баллам; II ФК - от 4 до 6 баллов; III ФК - от 7 до 9 баллов; IV ФК - больше 9 баллов.

Для определения тяжести сердечной недостаточности по функциональному классу использовалась классификация Нью – Йоркской [9] кардиологической ассоциации - NYHA. К I ФК относили пациентов с заболеванием сердца, не имеющих ограничений. Обычная физическая нагрузка не вызывает одышки, утомления или сердцебиения. Ко II ФК – с умеренным ограничением физической активности, при выполнении обычной физической нагрузки возникает одышка, утомляемость, сердцебиение или приступ стенокардии. Больные чувствуют себя комфортно в покое. К III ФК – с выраженным ограничением физической нагрузки. При незначительных физических нагрузках возникает одышка, утомляемость, сердцебиение, в состоянии покоя жалобы отсутствуют. К IV ФК – при невозможности выполнять любую физическую нагрузку без дискомфорта, симптомы застойной сердечной недостаточности определяются даже в покое. В нашем исследовании пациенты относятся ко II или III ФК СН.

- Тест с 6 – минутной ходьбой.

При проведении пробы с 6-минутной ходьбой пациенту нужно было пройти как можно большую дистанцию за 6 минут в собственном темпе, после чего пройденное расстояние регистрировалось [22]. Пациент мог замедлять темп и останавливаться во время теста, но при наличии возможности сразу возобновлял ходьбу, поскольку секундомер при этом не останавливался. По истечении 6 минут определялось, сколько метров пройдено. Исследование проводилось в утренние часы. Оценка эффективности лечения производилась по наличию минимального достоверного улучшения — увеличения дистанции на 70 м по сравнению с

исходным результатом. Результаты теста сопоставляли с ФК СН, причем пройденная дистанция 426-550 метров соответствовала I ФК сердечной недостаточности; 301-425 метров –II ФК сердечной недостаточности; 151-300 метров –III ФК сердечной недостаточности; менее 150 метров –IV ФК сердечной недостаточности.

- Лабораторные методы диагностики состояли из клинического анализа крови, биохимического анализа крови.

Клинический анализ крови: оценивалась концентрация гемоглобина, гематокрит в местной лаборатории с использованием оборудования BeckmanCoulter (США).

Биохимический анализ крови: оценивалась концентрация глюкозы, калия, натрия, кальция, АСТ, АЛТ, билирубина, мочевой кислоты, ТГ, креатинина, общего белка в местной лаборатории с использованием оборудования Beckman Coulter (США). Забор образцов венозной крови проводился у больных утром натощак [9].

Определение концентрации сердечного биомаркера NT-проBNP в сыворотке крови: выполнялось твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом на анализаторе Immulite 2000 XPi (Производитель: Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) с помощью коммерческих наборов NT-проBNP (Immulite). У всех пациентов забирали кровь из вены предплечья утром натощак в амбулаторных условиях в процедурном кабинете в пробирки BDVacutainer. Данный тест основан на «сэндвич»-методе иммуноферментного анализа и предназначен для количественного определения NT-проBNP в образцах человеческой сыворотки и ЭДТА плазмы. На первом этапе образец и конъюгат (овечьи антитела к человеческому NT-проBNP-HRPO) вносят в лунки микропланшета, покрытые поликлональными овечьими антителами к NT-проBNP. NT-проBNP, присутствующий в образцах, связывается с антителами, сорбированными в лунках, и образует «сэндвич»-комплекс с конъюгатом (детектирующие антитела). При последующей промывке из лунок удаляются все несвязавшиеся компоненты. На втором этапе в лунки микропланшета вносится субстрат ТМБ (тетраметилбензидин). Интенсивность развившейся окраски (катализируется ферментом) пропорциональна количеству NT-проBNP в образце. Интенсивность развившегося цветного окрашивания измеряют с помощью стандартного микропланшетного ИФА-ридера [10]. Перед началом анализа все реагенты должны достичь комнатной температуры (18-26)°С. Стрипы микропланшета извлекаются из алюминиевого пакета. Вносятся по 50 мкл стандартов, образцов и контролей в дублиях в соответствующие лунки. Затем вносится по 200 мкл конъюгата во все лунки, осторожно перемешивается. Стрипы плотно закрываются и инкубируются в течение 3 часов при комнатной температуре (18-26°С). Полностью удаляется содержимое лунок и они промываются 5 раз по 300 мкл разведенным WASHBUF (буфером для промывок). Удаляются остатки буфера для промывок, постукав перевернутым микропланшетом по фильтровальной бумаге. Вносятся по

200 мкл SUB (субстрата) во все лунки, осторожно перемешивается. 30 минут инкубируется при комнатной температуре (18-26°C) в темноте. Вносится по 50 мкл реагента STOP (стоп-раствора) во все лунки, осторожно перемешивается. Сразу же измеряется оптическая плотность при 450 нм с фильтром сравнения 630 нм на микропланшетном ридере.

Реагенты - Контрольный материал для тестов по определению N-терминального мозгового натрийуретического пептида / NT-proBNP Control Module (2×3 мл) – “Siemens Healthcare Diagnostics Inc.”, США.

- Комплекс клинико – инструментальных методов исследования включал электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ.

ЭКГ: Регистрация ЭКГ выполнялась с использованием электрокардиографа «АТ- 10 plus», фирмы Shiller (12 каналов) в 12 отведениях в положении пациента лежа после 5 минут отдыха. Проводился анализ ритма, проводимости, стандартных зубцов и интервалов, подсчет частоты сердечных сокращений [9].

Рентгенография органов грудной клетки: проводилась на оборудовании РГ Brivo DR – F в прямой и боковой стандартных проекциях. При этом обращали внимание на такие признаки ХСН, как расширение тени сердца, расширение ЛП, полнокровие корней легких, перераспределение легочного кровотока, линейные интерстициальные линии (линии Керли), двусторонние альвеолярные инфильтраты, плевральный выпот. Доза облучения (однократная) – 0,352 мЗв.

Трансторакальная эхоКГ: 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.

Левый желудочек: визуализировался в парастернальных сечениях по длинной и короткой осям, а также из апикального доступа (4-, 2 – камерные сечения). Стандартно измерялись толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ и внутренний размер ЛЖ (в левом парастернальном сечении по длинной оси в М-режиме).

Фракция укорочения (ФУ): как простое изменение размера полости ЛЖ к концу систолы по отношению к таковому в конце диастолы. Для расчета определялся конечный диастолический размер ЛЖ (КДР) и конечный систолический размер ЛЖ (КСР) в М – режиме из парастернального сечения по длиной оси.

$$\text{ФУЛЖ (\%)} = (\text{КДР ЛЖ} - \text{КСР ЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ} \times 100$$

Фракция выброса (ФВ): для расчета определялся объем ЛЖ в конце систолы и диастолы. Фракцию выброса левого желудочка рассчитывали по двухплоскостному модифицированному методу Симпсона из апикальной позиции по 2 - и 4 - камерному сечению:

$$\text{ФВ ЛЖ (\%)} = \text{УО ЛЖ} / \text{КДО ЛЖ} \times 100$$

$\text{УО ЛЖ (мл)} = \text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ}$, где КДО и КСО - конечный диастолический и систолический объемы ЛЖ, УО – ударный объем ЛЖ.

По двухмерному изображению сердца в апикальном 4- камерном сечении на уровне верхушек створок митрального клапана (расположение контрольного объема ИВ – доплера) производилась импульсно – волновая доплер – оценка диастолической функции. Для оценки диастолической функции ЛЖ проводили исследование трансмитрального потока в режиме импульсно-волновой доплерографии из апикальной 4-камерной позиции. Измеряли следующие показатели: максимальные скорости раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение (Е/А). В норме соотношение Е/А составляет 0,8-2,0. Нарушением диастолической функции ЛЖ считали соотношение Е/А <0,8 и >2,0. Также определяли отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) к средней скорости раннего диастолического смещения латерального и септального сегментов кольца МК (Е'). Отношение Е/Е' является одним из показателей, отражающих повышение давления наполнения ЛЖ. При значениях Е/Е' >14 давление наполнения ЛЖ считали повышенным; при Е/Е' <8 – нормальным. Интервал значений Е/Е' между 8 и 14 (8 < Е/Е' < 14) рассматривали как промежуточный между нормой и патологией [28,18].

ЛП: измеряли переднезадний размер ЛП в М – режиме из парастернального доступа в сечении по длинной оси ЛЖ. Оценка объема ЛП осуществлялась по двухплоскостному методу Симпсона: в двух взаимно перпендикулярных плоскостях – апикальное 4 – камерное и 2 – камерное сечения – определялась эндокардиальная граница ЛП в диастолу.

Оценивалась функция клапанов. *Митральный клапан*: в парастернальном сечении по короткой оси идентифицировались сегменты его створок. В парастернальном сечении по длинной оси и в апикальном сечениях исследовали переднюю, заднюю створки МК и подклапанные структуры. Трансмитральный кровоток изучался с помощью ИВ – доплерографии в апикальном 4 – камерном сечении. Митральную регургитацию выявляли с помощью цветового доплер – картирования, преимущественно, в апикальных сечениях.

Оценка градиента давления осуществлялась по упрощенному уравнению Бернулли: $\text{Градиент давления} = 4 \times V^2$, где V – пиковая скорость кровотока (м/с). Автоматически рассчитывалась величина среднего градиента давления с помощью трассирования потока от изолинии к изолинии.

Для точной оценки объема крови учитывалась изменяющаяся скорость потока в каждый момент времени его существования – интеграл скорости по времени (ИСВ). Он эквивалентен площади доплер – спектра, которую можно определить с помощью очерчивания его края (от изолинии к изолинии). Объем кровотока = ИСВ x площадь поперечного сечения или объем кровотока = ИСВ x π x радиус². Это применимо для трансмитрального кровотока. Для измерения ударного объема митрального кольца определялся диаметр МК: максимальный диаметр кольца в начале диастолы в апикальном 4 – камерном сечении, и использовались данные ИВ – доплерографии в апикальном 4 – камерном сечении.

Изучались параметры степени МР (ЭПОР, объем регургитации, ширина Vena contracta, фракция регургитации). Фракция регургитации оценивалась как процентное выражение объема регургитации по отношению к величине объема антеградного кровотока через клапан:

Объем регургитации = трансмитральный объем наполнения – УО

Фракция регургитации = объем регургитации/трансмитральный объем наполнения ЛЖx100

Эффективная площадь отверстия регургитации: перед отверстием и вокруг него существует первоначальное ускорение и конвергенция потока, который развивает максимальную скорость по мере прохождения через само отверстие. Непосредственно после прохождения через клапанное отверстие площадь сечения струи становится минимальной (это vena contracta, она исследовалась в парастернальном сечении по длинной оси ЛЖ; для легкой степени МР ширина Vena contracta менее 3 мм, для тяжелой - >6 или = 7 мм). Затем струя расширяется. Конвергенция потока видна при цветовом доплер – картировании как полукруглая окрашенная область вокруг клапанного отверстия. Когда скорость потока крови, ускоряющегося по мере движения к клапану, превышает границу диапазона, измеряемого с помощью цветового доплера (предел Найквиста или скорость, при которой проявляется эффект разворота спектра – скорость aliasing), окраска потока резко меняется. Видна четко очерченная полукруглая зона, в центре которой расположено анатомическое отверстие МК. Т.о., зона конвергенции представляет собой полусферу с наружной поверхностью, определяемой скоростью, при которой появляется феномен aliasing. Это проксимальная *изоскоростная поверхность (ПИП)*. Она является одной из множества изоскоростных концентрических поверхностей, чей эпицентр расположен в области клапанного отверстия. Из-за резкого изменения окраски потока на дисплее её легко можно отличить от остальных. При легкой степени МР ПИП отсутствует, при тяжелой \geq или = 1,0.

Расчет ЭПОР: $S_{\text{пип}} \times V_A = \text{ЭПОР} \times V_{\text{мах}}$, где $S_{\text{пип}}$ – площадь полусферы проксимальной изоскоростной поверхности, V_A – скорость, при которой появляется феномен aliasing, ЭПОР – эффективная площадь отверстия регургитации, $V_{\text{мах}}$ – пиковая скорость потока регургитации.

Площадь полусферы ПИП - это $2\pi r^2$, где r – радиус полусферы, измеряемый от центра отверстия до точки появления феномена aliasing.

$2 \pi r^2 \times V_A = \text{ЭПОР} \times V_{\max}$. При анализе площади ПИП использовалось апикальное 4 – камерное сечение. Радиус полуокружности ПИП постепенно нарастает во время систолы, поэтому для измерений выбиралось изображение с max радиусом.

Таким образом, $\text{ЭПОР} = 2 \pi r^2 \times V_A / V_{\max}$.

При вычислении ЭПОР учитывались только максимальные скорости потоков.

Также, при МР использовалась упрощенная формула ЭПОР: допуская, что пиковая скорость МР (V_{\max}) составляет около 500 см/с и V_A составляет 40 см/с, $\text{ЭПОР} = r^2/2$. Цветовая доплер – шкала регулировалась так, чтобы скорость aliasing составляла 40 см/с.

Для расчета *объема регургитации* определялся интеграл скорости по времени для потока регургитации; объем регургитации = ЭПОР x ИСВ регургитации [27].

Исследовался кровоток в легочных венах: при цветовом доплер – картировании из апикального 4 – камерного сечения.

Тяжесть митральной регургитации. МР выявляли с помощью цветового доплеровского картирования в апикальных сечениях. Ширина Vena contracta: как наиболее узкая часть струи регургитации, расположенная сразу после клапанного отверстия. 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. Радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности измеряли на ранней, средней и поздней систолах с наиболее удовлетворительной площадью проксимальной изоскоростной поверхности для полушария и усредняли. Использовали апикальное 4 – камерное сечение.

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 [3].

Оценивались линейные размеры, ФВ ЛЖ, КДО, КСО ЛЖ, индекс КСО, индекс КДО, индекс ОЛП, отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е) к E' - максимальной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (Е/Е'),

Холтеровское мониторирование: Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проведено с помощью системы бифункционального мониторирования «ЭКГ+АД» «Союз-Эксперт» фирмы «ДМС - передовые технологии». Пригодными для анализа признавались записи продолжительностью не менее 20 часов.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Все данные, полученные в результате исследования, вносились в общую базу данных, сформированную на основе таблиц программы «Microsoft Excel».

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). 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. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. 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. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны [18]. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от

факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара [11]. Значение $p \leq 0,05$ считалось статистически значимым [2,33].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией

Рандомизация пациентов осуществлялась по принципу «первый, второй» на визите 0 (визит включения). Каждому рандомизируемому пациенту присвоен номер в соответствии с последовательно увеличивающимся значением (1, 2, 3 и т.д.). Первый пациент входит 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.

Включенные в анализ эффективности 46 человек принимали валсартан (Валсартан, ПРАНАФАРМ, Россия) и 44 — сакубитрил/валсартан (Юперо, Novartis, Италия) (препарат вводили через 36 ч после последней дозы ингибиторов АПФ). 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.

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.

Клинико – демографическая характеристика пациентов обеих групп представлена в Таблице 6. Получаемая до включения в исследование терапия пациентов, также, представлена в Таблице 6. Достоверного отличия по терапии СН между группами не выявлено. Была 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 [51].

Таблица 6 - 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 6

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

Продолжение Таблицы 6

Примечание: * - достоверность разницы между группами сакубитрила/валсартана и валсартана; данные представлены в виде $M \pm SD$ или $Me [25\%; 75\%]$; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ВМР -вторичная митральная регургитация, ЧСКВ – чрезкожное коронарное вмешательство, ТШХ – тест с 6- минутной ходьбой, КССQ – OS -Канзасский опросник качества жизни у пациентов с кардиомиопатиями, общие баллы; ШОКС – шкала оценки клинического состояния (в модификации В.Ю. Мареева), СМП -скорая медицинская помощь; АПФ – ангиотензин – превращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

В обеих группах преобладали мужчины, Рисунок 7.

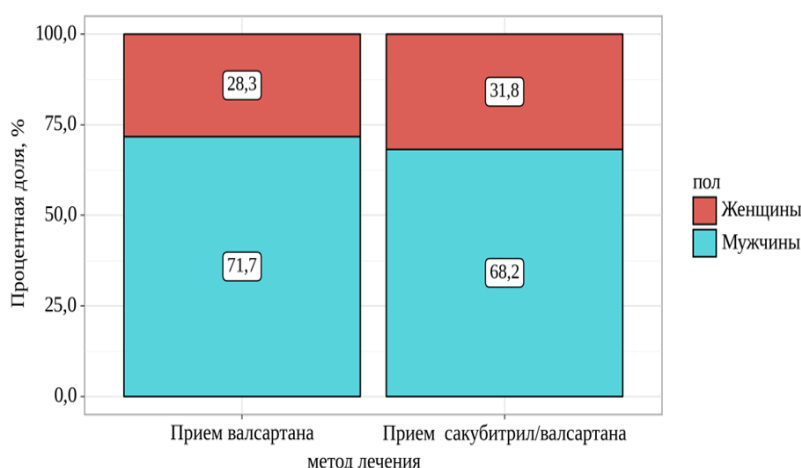


Рисунок 7 - Анализ показателя "пол" в зависимости от метода лечения

При анализе показателя "пол" в зависимости от метода лечения, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,713$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Обе исследуемые группы имели одинаковую структуру по ФК NYHA с преобладанием II функционального класса (Рисунок 8). При анализе ФК NYHA изначально в зависимости от вида лечения, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,782$) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

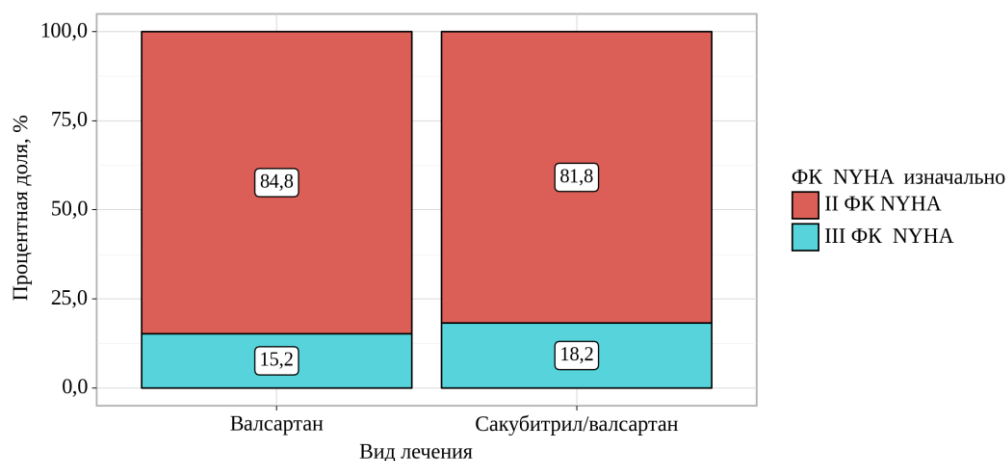


Рисунок 8 – Анализ ФК NYHA изначально в зависимости от вида лечения

При исследовании клинического статуса большинство пациентов при поступлении предъявляли жалобы на одышку при нагрузке (93,3%), усталость (90%), отеки нижних конечностей [9] (80%) (Таблица 7).

Таблица 7 - Исходная характеристика клинического статуса пациентов обеих групп

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
одышка	Отсутствие	6	6,7	2,5 – 13,9
	Слабая	37	41,1	30,8 – 52,0
	Средняя	38	42,2	31,9 – 53,1
	Выраженная	9	10,0	4,7 – 18,1
усталость	Отсутствие	9	10,0	4,7 – 18,1
	Слабая	29	32,2	22,8 – 42,9
	Средняя	36	40,0	29,8 – 50,9
	Выраженная	16	17,8	10,5 – 27,3
отеки нижних конечностей	Отсутствие	18	20,0	12,3 – 29,8
	Незначительные	45	50,0	39,3 – 60,7
	Средние	23	25,6	16,9 – 35,8
	Выраженные	4	4,4	1,2 – 11,0
набухание шейных вен	Отсутствие	20	22,2	14,1 – 32,2
	Слабое	49	54,4	43,6 – 65,0
	Среднее	14	15,6	8,8 – 24,7
	Выраженное	7	7,8	3,2 – 15,4
III и IV тоны сердца	Отсутствие	29	32,6	23,0 – 43,3
	Слабые	46	51,7	40,8 – 62,4
	Средние	8	9,0	4,0 – 16,9
	Выраженные	6	6,7	2,5 – 14,1
Примечание - ДИ – доверительный интервал				

Обе исследуемые группы были статистически сопоставимы по лабораторным и гемодинамическим показателям. Следует отметить исходные повышенные значения биомаркера сыворотки крови NT – proBNP, остальные исходные показатели были в пределах нормы (Таблица 8).

Таблица 8 - Лабораторные и гемодинамические показатели пациентов обеих групп

Показатель	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/валсартан (n=44)	Значение p*
NT – proBNP, пг/мл	569 [525 – 603]	546 [503 – 572]	0,29
Калий, ммоль/л	4,124 ± 0,241	4,214 ± 0,310	0,126
Натрий, ммоль/л	138,50 ± 3,93	137,00 ± 3,94	0,074
Кальций, ммоль/л	2,49 ± 0,14	2,47 ± 0,14	0,592
Гемоглобин, г/л	137,00 [128,00 – 144,75]	130,00 [121,25 – 136,50]	0,072
Гематокрит, %	37,46 ± 4,93	38,41 ± 6,07	0,415

Продолжение Таблицы 8

Глюкоза, ммоль/л	4,667 ± 0,669	4,602 ± 0,522	0,614
АСТ, ЕД/л	18,87 ± 9,08	17,64 ± 8,31	0,504
АЛТ, ЕД/л	16,00 [11,00 – 24,75]	13,00 [9,75 – 21,00]	0,049
Креатинин, ммоль/л	89,43 ± 13,32	91,86 ± 13,34	0,390
Билирубин, мкмоль/л	12,48 ± 3,99	12,91 ± 3,77	0,600
Мочевая кислота, мкмоль/л	295,46 ± 40,49	297,23 ± 42,71	0,840
ТГ, ммоль/л	2,254 ± 0,606	2,209 ± 0,704	0,747
САД, мм.рт.ст.	139,41 ± 8,23	133,70 ± 7,41	0,545
ДАД, мм.рт.ст.	88,50 ± 3,72	85,61 ± 4,58	0,231
ЧСС, уд/мин	71,00 [65,00 – 79,25]	74,50 [64,00 – 80,25]	0,521
Примечания: * - достоверность разницы между группами сакубитрила/валсартана и валсартана; данные представлены в виде M±SD или Me [25%; 75%]; NT – proBNP - N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ТГ – триглицериды, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений			

Параметры центральной гемодинамики, полученные с помощью трансторакальной эхокардиографии, представлены по группам наблюдения в Таблице 9. При этом статистически значимых различий в сравниваемых группах не было. Следует отметить изначальную выраженность митральной регургитации (умеренную) по таким специфичным параметрам и количественным данным как ЭПОР, ширина Vena contracta, объем регургитации, фракция регургитации. Кровоток в легочных венах незначительно замедляется структурные признаки поражения МК незначительные (расширение клапанного кольца и смещение папиллярных мышц вследствие сердечной недостаточности), ПИП незначительная, легочная гипертензия незначительная, дилатация ЛЖ незначительная/имеется. По данным импульсно - волновой доплерографии, также, отмечается преобладание волны А над Е, что заставляет предположить, что МР не является тяжелой.

Таблица 9 - Эхокардиографические данные пациентов, включенных в исследование

Эхокардиографические данные	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/ валсартан (n=44)	Значение p*
Фракция выброса, %	38,00 [34,25 – 40,00]	38,50 [34,75 – 40,00]	0,632
Конечно – систолический размер, мм	53,91± 6,20	51,32 ± 5,39	0,037
Конечно – диастолический размер, мм	60,00[58,00 – 66,00]	64,00[61,00 – 68,25]	0,058
Конечно – систолический объем, мл	96,50 [81,30 – 111,50]	101,00 [92,00 – 109,25]	0,062
Индекс конечно -систолического объема, мл/м ²	59,50[41,25 – 63,00]	61,00[50,75 – 75,25]	0,460
Кончно – диастолический объем, мл	171.89 ± 49.05	174.09 ± 36.25	0,410
Индекс конечно – диастолического объема, мл/м ²	99,50[67,50 – 113,75]	100,00[77,75 – 117,00]	0,843
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	29,0[26,25-33,25]	29,5[26,75-33,25]	0,610
Е/Е'	14,0[12,0-17,0]	15,0[13,0-18,25]	0,230
Объем регургитации, мл	34,00 [30,00 – 39,75]	32,00 [29,00 – 38,00]	0,520
ЭПОР, см ²	0,23 [0,20 – 0,26]	0,22 [0,21 – 0,23]	0,442
Ширина Vena contracta, см	0,33±0,01	0,32±0,01	0,400
Фракция регургитации,%	34,3±0,33	36,2±0,41	0,220
Примечания: * - достоверность разницы между группами сакубитрила/валсартана и валсартана; данные представлены в виде M±SD или Me [25%; 75%]; E — скорость раннего митрального притока; E' — скорость митральной кольцевой релаксации; ЭПОР – эффективная площадь отверстия регургитации			

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи индекса массы тела и исходной ЭПОР (ЭПОР 1) (Таблица 10).

Таблица 10 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи индекса массы тела и исходной эффективной площади отверстия регургитации

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Индекс массы тела – ЭПОР1	0,116	Слабая	0,275
Примечание - ЭПОР1 - исходная эффективная площадь отверстия регургитации			

При оценке связи ЭПОР 1 и индекса массы тела не отмечалось статистически значимой взаимосвязи (была установлена слабой тесноты прямая связь). Наблюдаемая зависимость ЭПОР 1 от индекса массы тела описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЭПОР1}} = 0,212 \times X_{\text{Индекс массы тела}} + 17,764$$

При увеличении индекса массы тела на 1 кг/м² следует ожидать увеличение ЭПОР 1 на 0,212 см². Полученная модель объясняет 1,0% наблюдаемой дисперсии ЭПОР 1. (Рисунок 9)

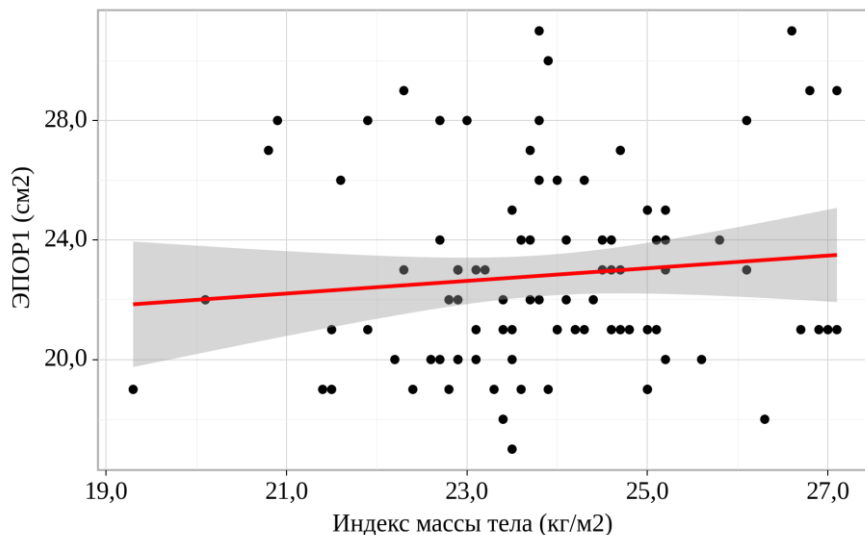


Рисунок 9 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость исходной эффективной площади отверстия регургитации от индекса массы тела

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и ЭПОР в начале исследования. (Таблица 11)

Таблица 11 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи возраста и исходной эффективной площади отверстия регургитации

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
возраст – ЭПОР1	0,223	Слабая	0,034*
Примечание - * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

При оценке связи ЭПОР 1 и возраста была установлена слабая, но статистически значимая взаимосвязь (слабой тесноты прямая связь). Наблюдаемая зависимость ЭПОР 1 от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЭПОР1}} = 0,187 \times X_{\text{возраст}} + 11,339$$

При увеличении возраста на 1 полных лет следует ожидать увеличение ЭПОР 1 на 0,187 см². Полученная модель объясняет 9,1% наблюдаемой дисперсии ЭПОР 1 (Рисунок 10).

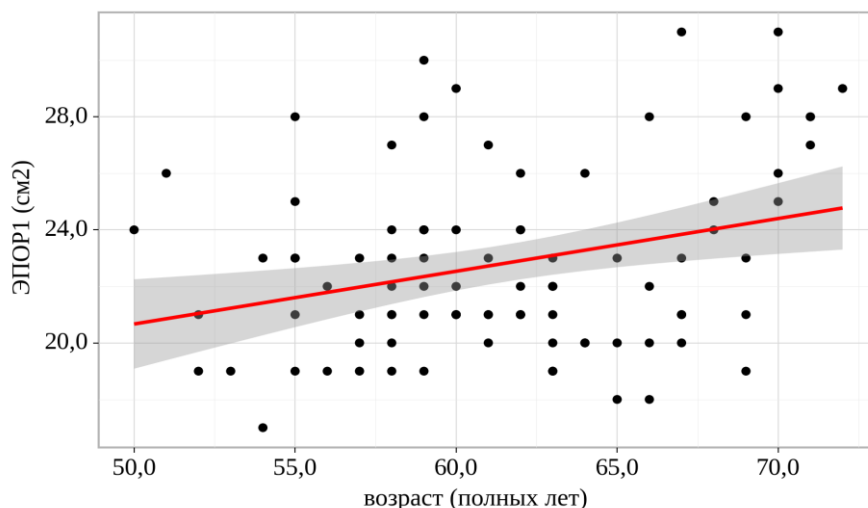


Рисунок 10 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость исходной эффективной площади отверстия регургитации от возраста

При анализе ЭПОР 1 в зависимости от показателя "пол", нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,849$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи уровня NT – pro BNP в начале и ЭПОР 1 (Таблица 12).

Таблица 12 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи NT –pro BNP в начале и исходной эффективной площади отверстия регургитации

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
NT – pro BNP – ЭПОР1	0,378	Умеренная	< 0,001*
Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); NT –pro BNP - N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид			

При оценке связи ЭПОР 1 и NT – pro BNP в начале была установлена статистически значимая взаимосвязь (умеренной тесноты прямая связь). Наблюдаемая зависимость ЭПОР 1 от NT – pro BNP в начале описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЭПОР1}} = 0,03 \times X_{\text{NT – pro BNP}} + 5,99$$

При увеличении NT – pro BNP в начале на 1 пг/мл следует ожидать увеличение ЭПОР 1 на 0,03 см². Полученная модель объясняет 24,5% наблюдаемой дисперсии ЭПОР 1 (Рисунок 11).

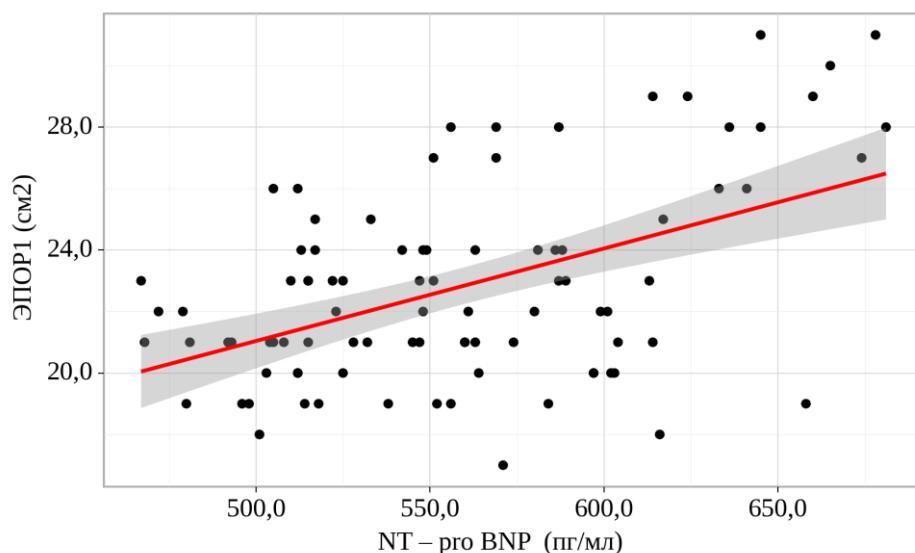


Рисунок 11 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость исходной эффективной площади отверстия от NT – pro BNP в начале

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи исходной фракции выброса (1) и ЭПОР 1 (Таблица 13).

Таблица 13 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи исходной фракции выброса и исходной эффективной площади отверстия регургитации

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Фракция выброса 1 – ЭПОР1	-0,285	Слабая	0,006*
Примечание - * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

При оценке связи ЭПОР 1 и фракции выброса 1 была установлена слабая, но статистически значимая взаимосвязь (слабой тесноты обратная связь). Наблюдаемая зависимость ЭПОР 1 от фракции выброса 1 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЭПОР1}} = -0,305 \times X_{\text{Фракция выброса 1}} + 34,131$$

При увеличении фракции выброса 1 на 1 % следует ожидать уменьшение ЭПОР 1 на 0,305 см². Полученная модель объясняет 15,5% наблюдаемой дисперсии ЭПОР 1. (Рисунок 12)

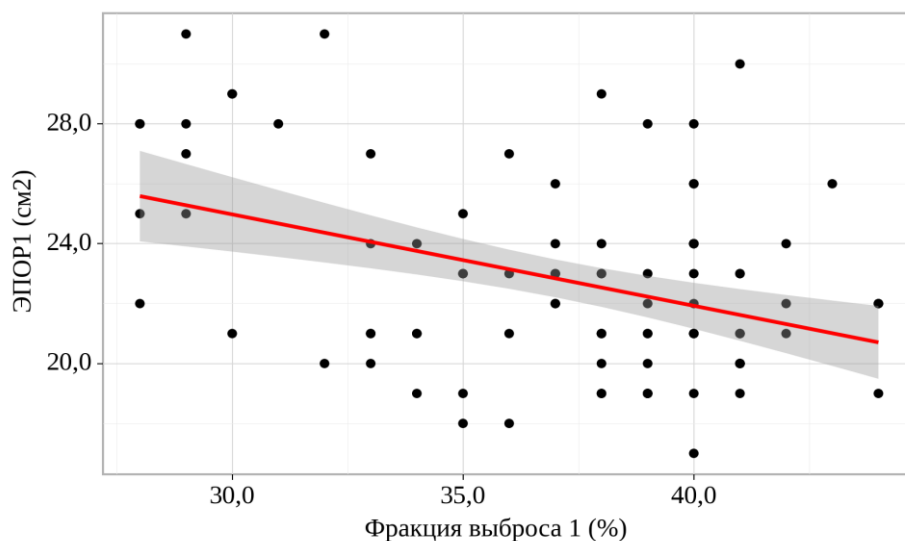


Рисунок 12 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость исходной эффективной площади отверстия регургитации от исходной фракции выброса

Группы лечения были, в целом, хорошо сбалансированы с точки зрения исходных клинических и эхокардиографических характеристик; в целом, они сопоставимы и дальнейшее сравнение их можно считать корректным.

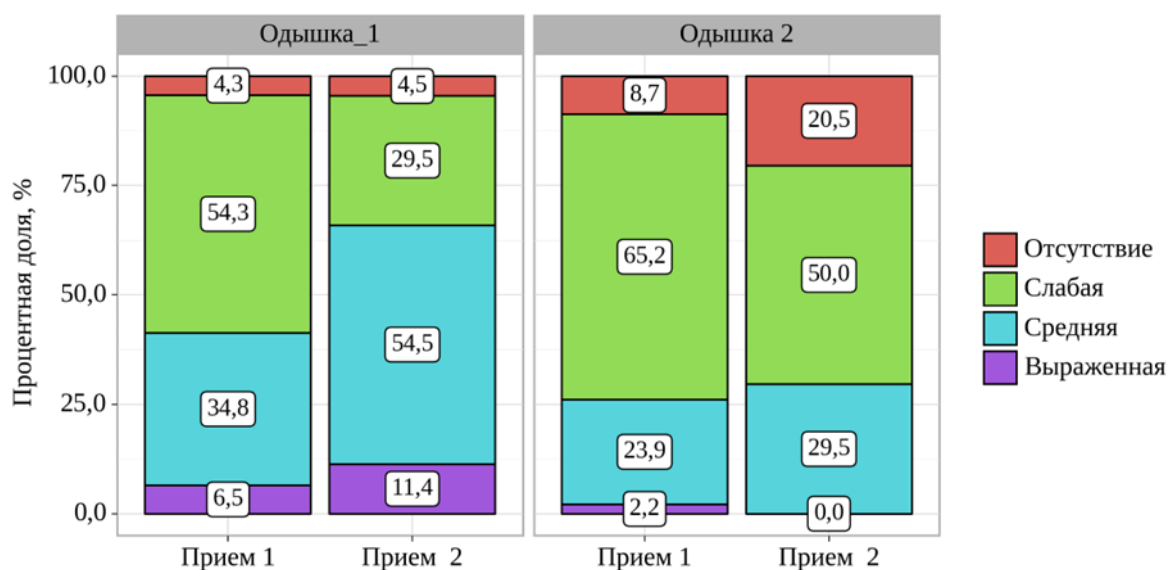
3. 2 Сравнительная эффективность применения сакубитрила/валсартана и валсартана при вторичной митральной регургитации у пациентов с сердечной недостаточностью в амбулаторно – поликлинической практике

3.2.1 Динамика клинических параметров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией

Был выполнен анализ динамики выраженности одышки в зависимости от метода лечения. В процессе анализа показателя на этапе одышки нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,119$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). При сравнении показателя на этапе одышки 2 не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,233$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

В ходе анализа в группе приема валсартана нами были установлены статистически значимые изменения ($p = 0,008$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). В процессе

анализа в группе приема сакубитрила/валсартана были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). (Рисунок 13)



Примечание: Одышка 1 – исходная одышка; одышка 2 - одышка через 12 мес. Прием 1 – прием валсартана, прием 2 – прием сакубитрила/валсартана

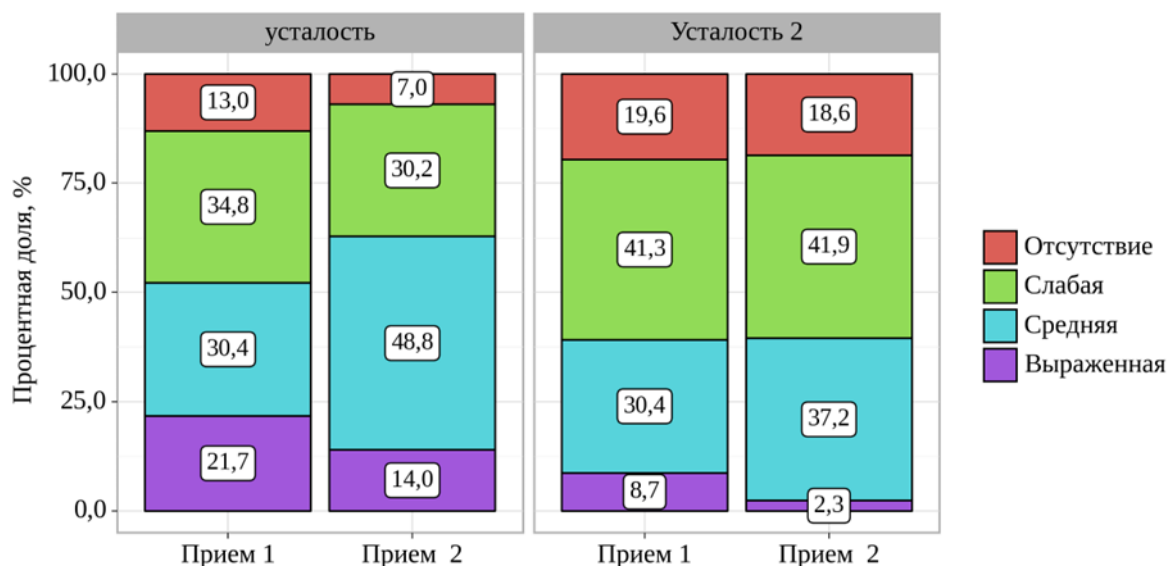
Рисунок 13 - Анализ динамики одышки в зависимости от метода лечения

На фоне терапии сакубитрилом/валсартаном отмечается значимое снижение выраженности одышки: исчезновение выраженной одышки через 12 мес, снижение доли умеренной одышки (средней) и увеличение доли слабой одышки.

Был проведен анализ динамики усталости в зависимости от метода лечения. Исходя из полученных данных на этапе усталости не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,306$) (используемый метод: Хи-квадрат). В соответствии с представленной таблицей на этапе усталости 2 (усталость через 12 мес) не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,589$) (используемый метод: Хи-квадрат).

Анализ показал, что в группе приема 1 (приема валсартана) были установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Анализ показал, что в группе приема 2 (приема сакубитрила/валсартана) были установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона) (Рисунок 14).

На фоне приема сакубитрила/валсартана значимо снизилась доля выраженной усталости, увеличилась доля слабой усталости, снизилась умеренной и на 11,6% увеличилась доля отсутствия усталости.



Примечание: Усталость – исходная усталость; усталость 2 - усталость через 12 мес. Прием 1 – прием валсартана, прием 2 – прием сакубитрила/валсартана

Рисунок 14 - Анализ динамики усталости в зависимости от метода лечения

В обеих группах пациентов беспокоили отеки нижних конечностей (в 80% случаев). Через 12 месяцев терапии сакубитрилом/валсартаном в данной группе исчезли выраженные отеки, значительно увеличилась число пациентов с исчезнувшими отеками (на 15%), у остальной части пациентов выраженность отеков из умеренной стала незначительной.

У незначительной части пациентов отмечалось выраженное набухание шейных вен и выявлялись отчетливые III и IV тоны сердца. В группе сакубитрила/валсартана их выраженность уменьшилась на 20%, в группе валсартана на 10%.

Таким образом, на фоне терапии в течение 12 мес сакубитрилом/валсартаном отмечена более выраженная (значимая) положительная динамика нивелирования симптомов ХСН и ВМР в клинической картине (включая типичную для ВМР одышку при физической нагрузке и утомляемость).

3.2.2 Динамика тяжести клинического состояния

Для оценки факторов, влияющих на состояние и самочувствие больных ХСН и ВМР в процессе исследования у всех больных, проводилась оценка клинического статуса посредством заполнения специальных шкал (опросники КССQ, ШОКС). Данный метод использовался как до назначения препаратов, так и через 12 месяцев приема валсартана или сакубитрила/валсартана, так как важное значение имела динамическая оценка состояния

пациента по ШОКС и КССQ-OS в процессе лечения. Динамика клинического состояния больного по результатам ШОКС и КССQ-OS показана в Таблице 14.

Таблица 14 - Динамика тяжести клинического состояния

Характеристика	Исходные данные			Результаты через 12 месяцев		
	Валсартан (n=46)	Сакубитрил / валсартан (n = 44)	Значение P*	Валсартан (n=44)	Сакубитрил/ валсартан (n = 40)	Значение P**
КССQ –OS опросника общий балл	62,5 [58,0; 66,0]	62,0 [57,0; 68,0]	0,95	67,5 [63,0; 71,75]***	79,5 [72,25; 84,0]****	<0,001
КССQ –CS опросника общий балл	65,8 [60,0; 71,1]	66,2 [58,8; 72,0]	0,21	71,9 [65,4; 78,0]***	88,4 [79,2; 3,4]***	0,001
ШОКС, баллы	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,64	4,0 [3,0; 5,0]***	3,0 [2,0; 3,0]****	<0,001

Примечания: * - достоверность разницы между группами валсартана и сакубитрила/валсартана исходно; ** - достоверность разницы между группами валсартана и сакубитрила/валсартана до и после лечения; *** - достоверность разницы в группе валсартана до и после лечения ($p < 0,05$); **** - достоверность разницы в группе сакубитрила/валсартана до и после лечения ($p < 0,05$); данные представлены в виде Me [25%; 75%]; КССQ-OS - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary Score; КССQ CS - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score; ШОКС – шкала клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева.

На фоне проводимой терапии в группе валсартана отмечалось статистически значимое увеличение показателей КЖ: по КССQ –OS опроснику с 62,5 до 67,5 баллов и по КССQ –CS опроснику с 65,8 до 71,9 баллов. Однако, в группе сакубитрила/валсартана отмечался более выраженный рост показателей КЖ: по КССQ –OS опроснику с 62,0 до 79,5 баллов и по КССQ –CS опроснику с 66,2 до 88,4 баллов. По ШОКС – опроснику отмечалось статистически значимое улучшение показателей КЖ в виде уменьшения общего балла с 5 до 4 в группе валсартана и с 5 до 3 в группе сакубитрила/валсартана. Полученные данные свидетельствуют о более выраженном положительном влиянии сакубитрила/валсартана на КЖ по большинству из показателей ШОКС и по общему баллу Канзасского опросника качества жизни у пациентов с кардиомиопатиями - КССQ.

3.2.3 Изменение показателей клинико-функционального статуса и качества жизни на фоне проводимой терапии валсартаном и сакубитрилом/валсартаном

Динамика клинико – инструментальных параметров представлена в Таблице 15.

Таблица 15 - 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 ($\Delta\%$)	8,96	28,22	<0,001
NT – про BNP ($\Delta\%$)	-11,78	-38,10	<0,001
ЭПОР ($\Delta\%$)	-13,04	-22,73	0,009
Ширина Vena contracta ($\Delta\%$)	-15,15	-25,00	0,042
Объем МР ($\Delta\%$)	-11,76	-25,66	0,034
ФР ($\Delta\%$)	-11,66	-21,55	0,022
Фракция выброса ($\Delta\%$)	7,89	19,48	<0,001
ТШХ ($\Delta\%$)	3,40	31,42	<0,001

Примечания. * - достоверность разницы между группами сакубитрила/валсартана и валсартана; МР – митральная регургитация, NTproBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид, КССQ-OS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary Score, ЭПОР – эффективная площадь отверстия регургитации, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК – функциональный класс, ФР – фракция регургитации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

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 значительно коррелировало с улучшением показателей сердечной функции через 12 месяцев. Выявлена статистически значимая корреляция между изменением концентрации NT-proBNP и ФВЛЖ: была установлена слабая, но статистически значимая взаимосвязь (умеренной тесноты обратная связь) ($r = -0,319$; $p = 0,035$) (Рисунок 15) [7].

При оценке выраженности митральной регургитации была установлена статически значимая взаимосвязь (заметной тесноты прямая связь) между изменением концентрации NT-proBNP и ЭПОР ($r = 0,551$; $p < 0,001$) (Рисунок 16).

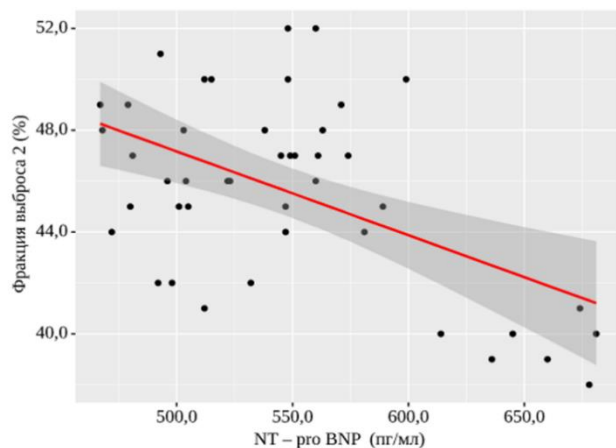


Рисунок 15 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость фракции выброса от NT –pro BNP в группе сакубитрила / валсартана

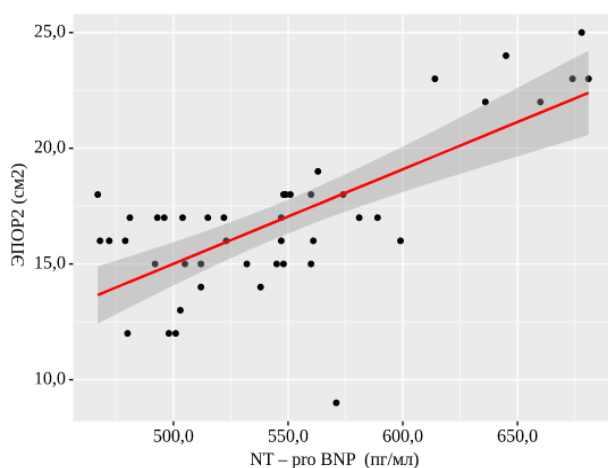


Рисунок 16 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость эффективной площади отверстия регургитации от NT –pro BNP

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.

Таким образом, при анализе полученных данных выявлено, что в группах валсартана и сакубитрила/валсартана улучшались клинико-функциональные характеристики больных: отмечено уменьшение одышки, субъективное улучшение качества жизни (по данным опросника), увеличение дистанции шестиминутной ходьбы, улучшение ФК больных, снижение степени ВМР [22]. Однако лечение СНнФВ сакубитрилом/валсартаном связано с

быстрым и выраженным улучшением показателей КССQ, ШОКС, что было в значительной степени связано с достоверным изменением NT-proBNP, эхокардиографических характеристик выраженности митральной регургитации и степени ремоделирования миокарда [7].

3.2.4 Изменение концентрации биомаркера сыворотки крови (NT – pro BNP) на фоне терапии валсартаном и сакубитрилом/валсартаном

В начале исследования в амбулаторно – поликлинических условиях, с целью подтверждения диагноза ХСН всем пациентам производилось определение уровня NT – pro BNP крови. В группе валсартана его исходная концентрация составила 569 [525 – 602,75] пг/мл, в группе сакубитрила/валсартана – 548,50 [510,25 – 575,75] пг/мл ($p > 0,05$). Через 12 мес было выявлено понижение концентрации биомаркера в обеих группах, но более выражено в группе сакубитрила/валсартана.

Нами был проведен анализ динамики динамики NT - pro BNP в зависимости от метода лечения (Таблица 16, Рисунок 17).

Таблица 16 – 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*		–
Примечания: * – 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.

В процессе сравнения показателя на этапе NT-проBNP нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,061$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). В процессе сравнения показателя на этапе NT – про BNP через 12 месяцев нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

В процессе анализа в группе валсартана были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Проведенный анализ показал, что в группе сакубитрила/валсартана были установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

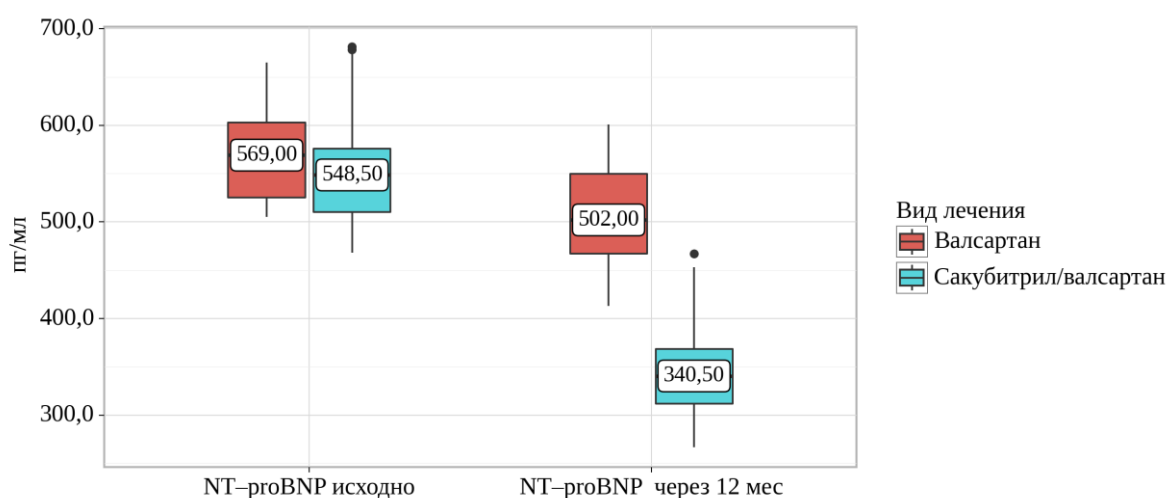


Рисунок 17 - Анализ динамики NT - про BNP в зависимости от метода лечения

Мы изучили, является ли изменение уровня NT - про BNP диагностическим маркером эффективности действия препарата (сакубитрила/валсартана или валсартана).

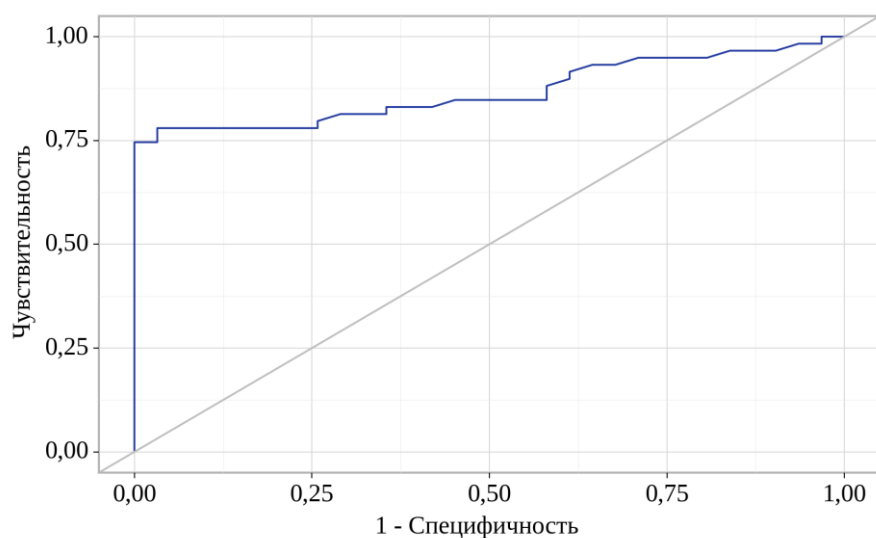


Рисунок 18 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выраженности эффекта от изменения NT - про BNP

При оценке степени вероятности, есть ли эффект от изменения NT - pro BNP с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая. (Рисунок 18,19). Площадь под ROC-кривой составила $0,868 \pm 0,037$ с 95% ДИ: 0,796 – 0,940. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

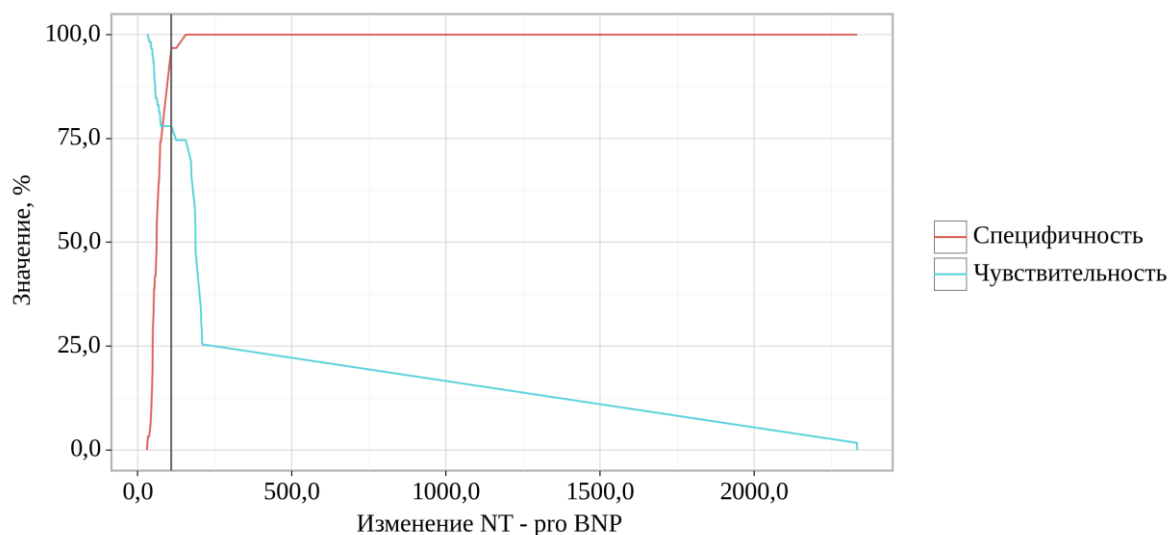


Рисунок 19 - Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений изменения NT - pro BNP

Пороговое значение изменения NT - pro BNP в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 109,000. Наличие эффекта прогнозировалось при значении изменения NT - pro BNP выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 78,0% и 96,8%, соответственно.

Таким образом, у пациентов со сниженной ФВ и ВМР параметр уровень NT-pro BNP обладает большой диагностической ценностью с большими значениями чувствительности и специфичности ROC-анализа.

3.2.5 Динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности

Было зафиксировано улучшение клинического состояния в обеих группах на фоне проводимого лечения. 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 ($p=0,008$). Распределение пациентов в исследуемых группах отражено на Рисунке 20.

Нами был проведен анализ динамики ФК NYHA в зависимости от вида лечения. (Таблица 17)

На фоне проводимой терапии в группе валсартана не отмечалось статистически значимое увеличение числа пациентов, перешедших из группы III ФК СН по NYHA в группу со II ФК СН по NYHA (с 84,48 до 87%).

Таблица 17 – Анализ динамики ФК NYHA в зависимости от вида лечения

Вид лечения	Показатели	Этапы наблюдения				P***
		ФК NYHA изначально		ФК NYHA через 12 месяцев		
		Абс.	%	Абс.	%	
Валсартан	II ФК NYHA	39	84,8	40	87,0	0,655
	III ФК NYHA	7	15,2	6	13,0	
Сакубитрил/валсартан	II ФК NYHA	36	81,8	43	97,7	0,03*
	III ФК NYHA	8	18,2	1	2,3	
P**		0,782		0,111		–
Примечания: * – 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						

Однако, в группе сакубитрила/валсартана отмечался 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%). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном положительном влиянии сакубитрила/валсартана на динамику ФК NYHA. В ходе сравнения показателя на этапе ФК NYHA изначально не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,782$) (используемый метод: Точный критерий Фишера). При сравнении показателя на этапе ФК NYHA через 12 месяцев нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,111$) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

Анализ показал, что в группе валсартана нам не удалось установить статистически значимых изменений ($p = 0,655$) (используемый метод: тест Макнемара). В процессе анализа в группе сакубитрила/валсартана отмечались статистически значимые изменения ($p = 0,03$) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

3.2.6 Динамика толерантности к физической нагрузке

Применение 6-минутного теста ходьбы позволило верифицировать функциональный класс ХСН по Нью-Йоркской классификации ХСН и, косвенно, оценить степень тяжести ВМР в виде утомляемости в ответ на физическую нагрузку.

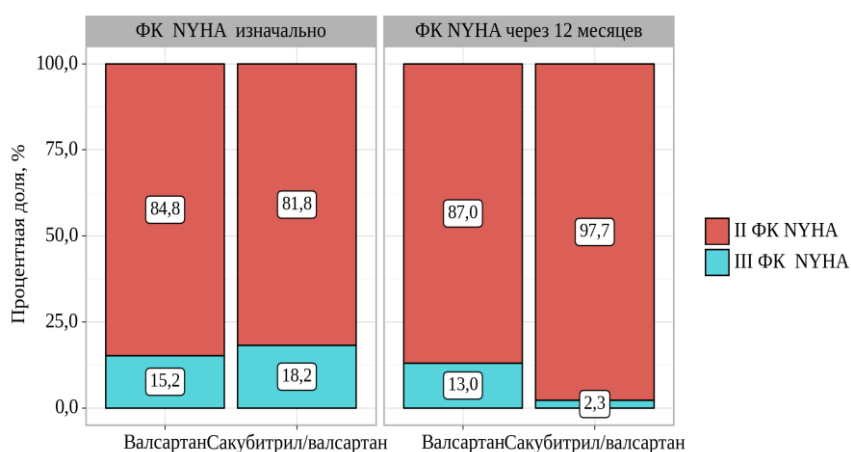


Рисунок 20 – Анализ динамики ФК NYHA в зависимости от вида лечения

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.

При анализе через 12 месяцев выявлена тенденция повышения переносимости физической нагрузки параллельно с уменьшением выраженности ВМР. В группе валсартана у пациентов повысилось расстояние в тесте 6 минутной ходьбы в среднем на 9,5 метров и в группе сакубитрила/валсартана – на 96 метров ($p < 0,001$) (Рисунок 21). Различие по медиане между группами 93 метра ($p < 0,001$).

Был проведен анализ динамики динамики ТШХ в зависимости от вида лечения. (Таблица 18).

Таблица 18 – Анализ динамики динамики ТШХ в зависимости от вида лечения

Вид лечения	Этапы наблюдения				P***
	ТШХ1		ТШХ2		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	

Продолжение Таблицы 18

Валсартан	299,00 (n=46)	281,50 – 310,75	308,50 (n=46)	284,25 – 350,25	0,001*
Сакубитрил/валсартан	305,50 (n=44)	292,75 – 322,50	401,50 (n=44)	394,25 – 418,00	< 0,001*
P**	0,073		< 0,001*		–
Примечания: * – 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 увеличение расстояния в тесте 6 минутной ходьбы (с 299 до 308,5 м). Однако, в группе сакубитрила/валсартана отмечался статистически значимое более выраженное увеличение расстояния в тесте 6 минутной ходьбы (с 305,5 до 401,5 м). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном положительном влиянии сакубитрила/валсартана на динамику ТШХ.

Проведенный анализ показал, что при анализе показателя на этапе ТШХ1 нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,073$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В процессе анализа показателя на этапе ТШХ2 были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

В процессе анализа в группе валсартана отмечались статистически значимые изменения ($p = 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). В ходе анализа в группе сакубитрила/валсартана нами были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

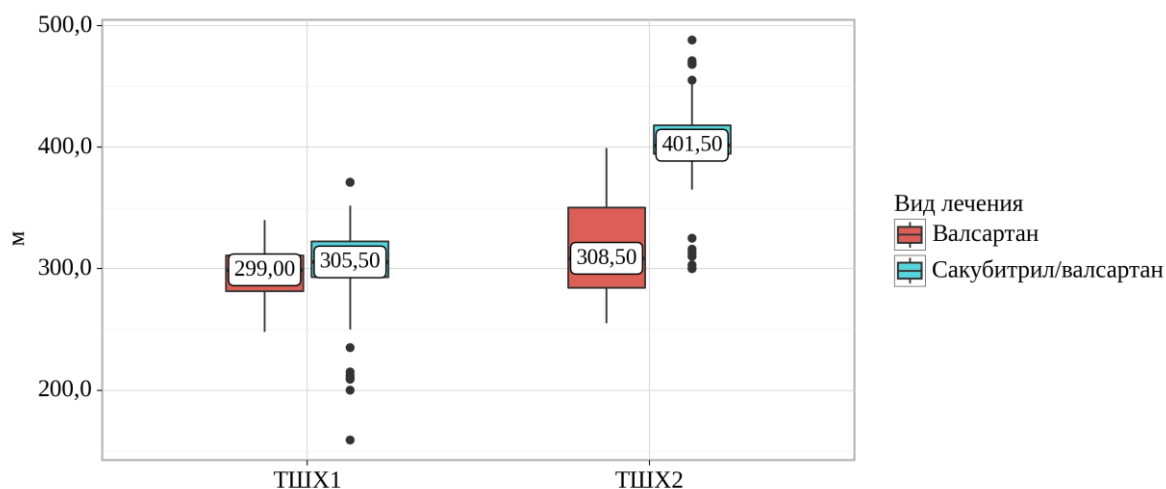


Рисунок 21 - Анализ динамики теста шестиминутной ходьбы в зависимости от метода лечения

Через 12 месяцев на фоне терапии сакубитрилом/валсартаном у пациентов III ФК NYHA значительно повышается толерантность к физическим нагрузкам.

3.2.7 Влияние валсартана и сакубитрила/валсартана на гемодинамические показатели

Со стремлением достигнуть целевые дозы на фоне титрования пациенты субъективно удовлетворительно переносили терапию. Параметры гемодинамики оставались стабильными без резких колебаний значений (Таблица 19).

Таблица 19 - Гемодинамические показатели на фоне проводимой терапии

Характеристики	Исходные данные			Результаты через 12 месяцев		
	Валсартан (n=46)	Сакубитрил / валсартан (n = 44)	Значение P*	Валсартан (n=44)	Сакубитрил / валсартан (n = 40)	Значение P**
САД, мм.рт.ст.	139,41 ± 8,23	133,70 ± 7,41	0,25	135,65 ± 8,56***	130,18 ± 7,07****	0,001
ДАД, мм.рт.ст.	88,50 ± 3,72	85,61 ± 4,58	0,19	84,39 ± 4,57***	81,36 ± 5,75****	0,007
ЧСС, уд/мин	71[65,00 – 79,25]	74,5[64,00 – 80,25]	0,15	70 [64,00-78,15]***	72,3[62,18-77,14]****	0,003
Примечания: * - достоверность разницы между группами валсартана и сакубитрила/валсартана исходно; ** - достоверность разницы между группами валсартана и сакубитрила/валсартана до и после лечения; *** - 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); данные представлены в виде M±SD или Me [25%; 75%]; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений						

В обеих группах отмечалось снижение как систолического, так и диастолического артериального давления на всем протяжении наблюдения.

3.2.8 Потребность в дополнительных госпитализациях

В ходе исследования нами выполнен анализ частоты госпитализации пациентов наблюдаемых групп. Всего за 12 месяцев лечения было 53 госпитализации. Частота госпитализаций в зависимости от метода лечения представлены в Таблице 20.

Таблица 20 - Анализ частоты госпитализации в зависимости от метода лечения

Показатель	Категории	метод лечения		p
		Прием валсартана	Прием сакубитрила/валсартана	
Госпитализация	Отсутствие госпитализации	19 (41,3)	18 (40,9)	0,970
	Госпитализация	27 (58,7)	26 (59,1)	

Распределение по причинам госпитализации представлено в Таблице 21.

Таблица 21- 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

Надо отметить, что в группе сакубитрила/валсартана у 1 пациента отмечена повторная госпитализация; в группе валсартана – у 3 пациентов отмечено по 2 госпитализации за период наблюдения. 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.

Был проведен анализ общей продолжительности без госпитализаций в связи с обострением сердечно – сосудистых заболеваний у исследуемых в зависимости от вида лечения.

Был проведен анализ госпитализаций у исследуемых в зависимости от вида лечения (Рисунок 22-23, Таблица 22-24).

Таблица 22- Описательная статистика госпитализаций, связанных с обострением сердечно – сосудистых заболеваний

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Госпитализация	Отсутствие госпитализации	63	70,0	59,4 – 79,2
	Госпитализация	27	30,0	20,8 – 40,6

Таблица 23 – Значения госпитализации

Срок наблюдения, дни	Валсартан		Сакубитрил/валсартан	
	Госпитализация	95% ДИ	Госпитализация	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
50,0	82,7	67,1 – 91,4	97,7	84,6 – 99,7
100,0	60,2	41,3 – 74,8	90,0	71,4 – 96,8
150,0	46,9	25,2 – 66,0	74,8	51,1 – 88,2
200,0	23,5	1,9 – 58,8	58,8	34,7 – 76,6
250,0	23,5	1,9 – 58,8	49,0	23,2 – 70,6
300,0	23,5	1,9 – 58,8	49,0	23,2 – 70,6

Анализ показал, что медиана срока дожития в группе валсартана составила 111,00 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 79,00 – ∞ дней), медиана срока дожития в группе сакубитрила/валсартана составила 233,00 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 151,00 – ∞ дней). 75 перцентиль срока дожития в группе валсартана составил 64,00 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 44,00 – 99,00 дней), 75 перцентиль срока дожития в группе сакубитрила/валсартана составил 135,00 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 100,00 – 233,00 дней). 25 перцентиль срока дожития в группе валсартана составил 200,00 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 200,00 – ∞ дней), 25 перцентиль срока дожития в группе сакубитрила/валсартана не был достигнут.

Различия госпитализации, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,003$).

При оценке взаимосвязи госпитализации с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков.

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(-1,188 \times \text{XВид лечения: Сакубитрил/валсартан})$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск госпитализации для i -того элемента наблюдения (в %), $h_0(t)$ – базовый риск госпитализации за определенный временной период t (в %), XВид лечения: Сакубитрил/валсартан – Вид лечения: Сакубитрил/валсартан

При оценке вида лечения риски госпитализации, связанной с обострением сердечно – сосудистых заболеваний, уменьшались при наличии сакубитрила/валсартана в 1,6 раза.

Таблица 24 – Изменения рисков госпитализации в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Вид лечения: Сакубитрил/валсартан	0,305; 0,134 – 0,690	0,004*	0,305; 0,134 – 0,690	0,004*
Примечание - * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

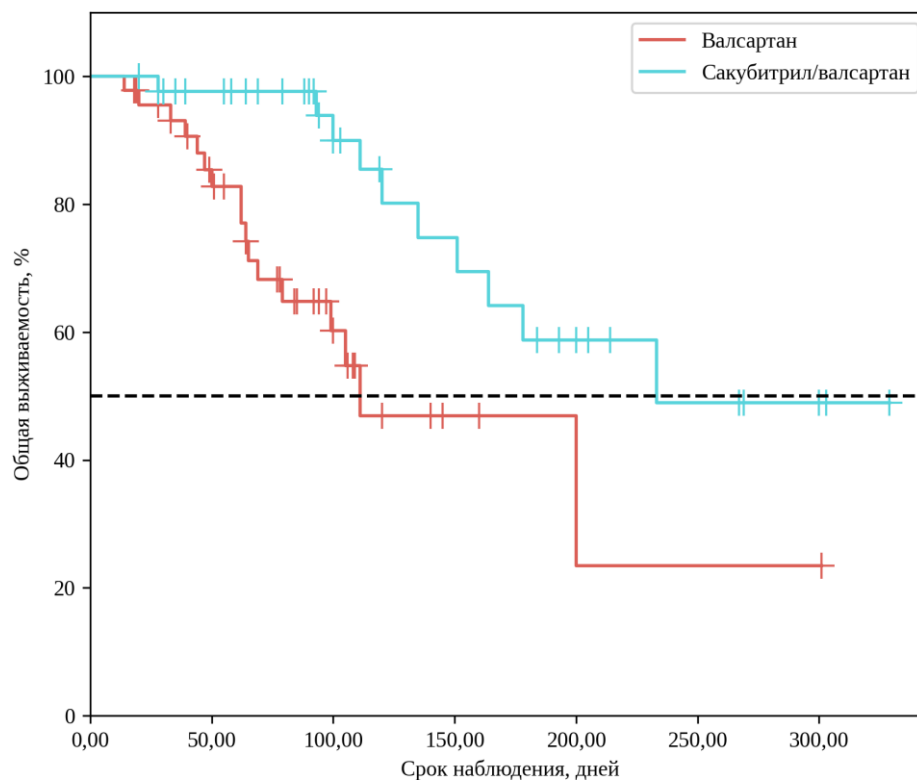
3.2.9 Сравнительная эффективность влияния терапии валсартаном и сакубитрилом/валсартаном на структурные и функциональные показатели миокарда левого желудочка

При проведении исследования внутриоператорская погрешность составила 6%. Если изменение показателя попадало в пределы внутриоператорской погрешности, оно утрачивало статистическую достоверность [22].

Тяжесть ВМР оценивалась одним и тем же опытным эхокардиологом с использованием интегрированного многопараметрического подхода. Комплексное доплер-эхокардиографическое исследование проводилось при включении в исследование и при последующем наблюдении. Эхокардиографические измерения были выполнены независимым исследователем, который не знал об исследуемой группе.

Оценка динамики структурных и функциональных показателей миокарда ЛЖ на фоне терапии препаратами: больных обеих групп среднее значение почти всех эхокардиографических показателей (кроме ФВ ЛЖ) превышали норму, что указывает на наличие у них органической патологии сердца (ремоделирования сердца)[32,22].

На фоне приема препаратов определялась динамика клинически значимых изменений структурных и функциональных показателей миокарда ЛЖ, результаты исследования представлены в Таблице 25.



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 22 – Кривая общей выживаемости в зависимости от вида лечения

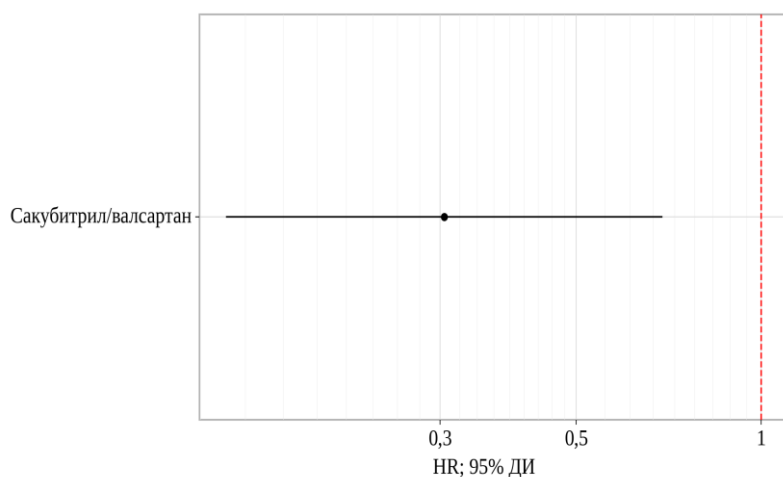


Рисунок 23 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов госпитализации, связанной с обострением сердечно -сосудистых заболеваний

Таблица 25 - Достигнутые эхокардиографические изменения у завершивших исследование пациентов

Характеристики	Исходные данные			Результаты через 12 месяцев		
	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/валсартан (n = 44)	Значение P*	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/валсартан (n = 44)	Значение P****
Фракция выброса,%	38,00[34,25 – 40,00]	38,50 [34,75 – 40,00]	0,632	41,00[38,00 – 44,00]**	46,00 [43,50 – 48,00]***	< 0,001
КДО, мл	171,89 ± 49,05	174,09 ± 36,25	0,410	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]	0,843	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]	0,062	80,00[70,00 – 97,75]**	72,50[57,75 – 87,25]***	0,391
Индекс КСО, мл/м ²	59,50[41,25 – 763,00]	61,00[50,75 – 75,25]	0,460	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

Продолжение Таблицы 25

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
Примечания: *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; данные представлены в виде $M \pm SD$ или $Me [25\%; 75\%]$; КДО - конечно – диастолический объем; КСО – конечно – систолический объем; ОЛП – объем левого предсердия; E — скорость раннего митрального притока; E' — скорость митральной кольцевой релаксации						

На фоне 12 – месячной терапии сакубитрилом/валсартаном отмечалось значимое улучшение (с более выраженной динамикой) сократительной функции миокарда с увеличением ФВ на 8,2 % ($p < 0,05$).

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, $p < 0,001$). Однако, не было значимых различий в изменениях конечного систолического объема ЛЖ, конечного диастолического объема ЛЖ.

Отмечено, что у больных ХСН значения 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[133]. 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 ($p = 0,0216$).

3.2.10 Динамика показателей степени выраженности митральной регургитации

В обеих группах были обнаружены сходные изначальные изменения в области неполного закрытия митральной створки. Показатели степени выраженности митральной регургитации приведены в Таблице 26.

Таблица 26 - Показатели степени митральной регургитации у пациентов в зависимости от терапии

Характеристики	Исходные данные			Результаты через 12 месяцев		
	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/валсартан (n = 44)	Значение P*	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/валсартан (n = 44)	Значение P****
Объем регургитации, мл	34,00 [30,00 – 39,75]	32,00 [29,00 – 38,00]	0,520	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]	0,442	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
Примечания: *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; данные представлены в виде M±SD или Me (25%; 75%); ЭПОР – эффективная площадь отверстия регургитации						

За время наблюдения показатели значимо изменились в обеих группах, но более выраженной динамика 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 24).

Проведенный ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую ценность параметра ЭПОР в отношении ВМР.

При оценке зависимости вероятности есть эффект от изменения ЭПОР с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая. (Рисунок 25-26, Таблица 27)

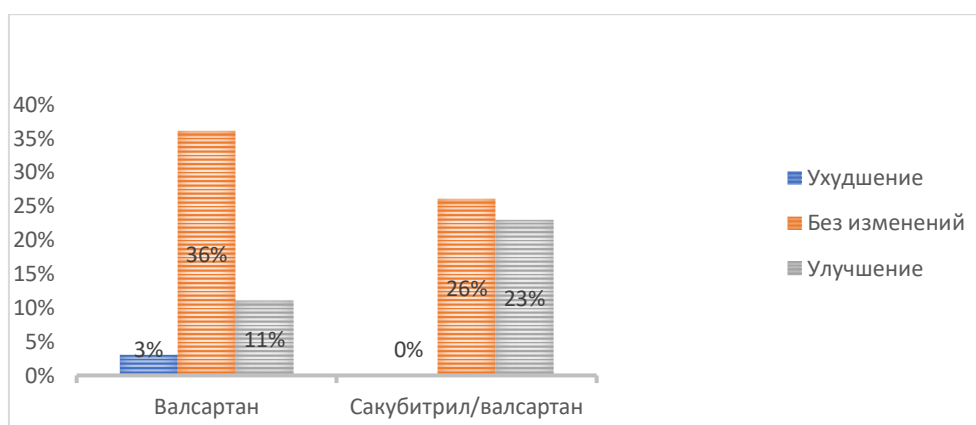


Рисунок 24 - Изменения в степени митральной регургитации за период наблюдения на фоне проводимой терапии

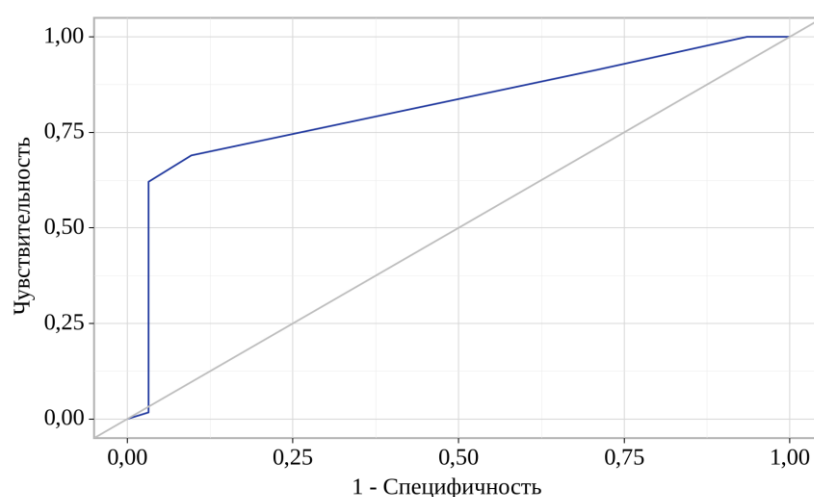


Рисунок 25 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выраженности эффекта от изменения ЭПОР

Площадь под ROC-кривой составила $0,815 \pm 0,044$ с 95% ДИ: $0,728 - 0,901$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение изменения ЭПОР в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $4,000 \text{ см}^2$. Если эффект прогнозировалось при значении изменения ЭПОР выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 69,0% и 90,3%, соответственно.

Снижение ЭПОР коррелировало с уменьшением конечного систолического объема ($r = 0,70$, $p < 0,001$) или конечного диастолического объема ($r = 0,66$, $p < 0,001$) в группе сакубитрил/валсартан, а также в группе валсартана (конечный систолический объем: $r = 0,67$, $p < 0,001$; и конечный диастолический объем: $r = 0,58$, $p < 0,001$).

Таблица 27 - Пороговые значения изменения ЭПОР

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
6,00	50,0	96,8	96,7	50,8
5,00	62,1	96,8	97,3	57,7
4,00	69,0	90,3	93,0	60,9

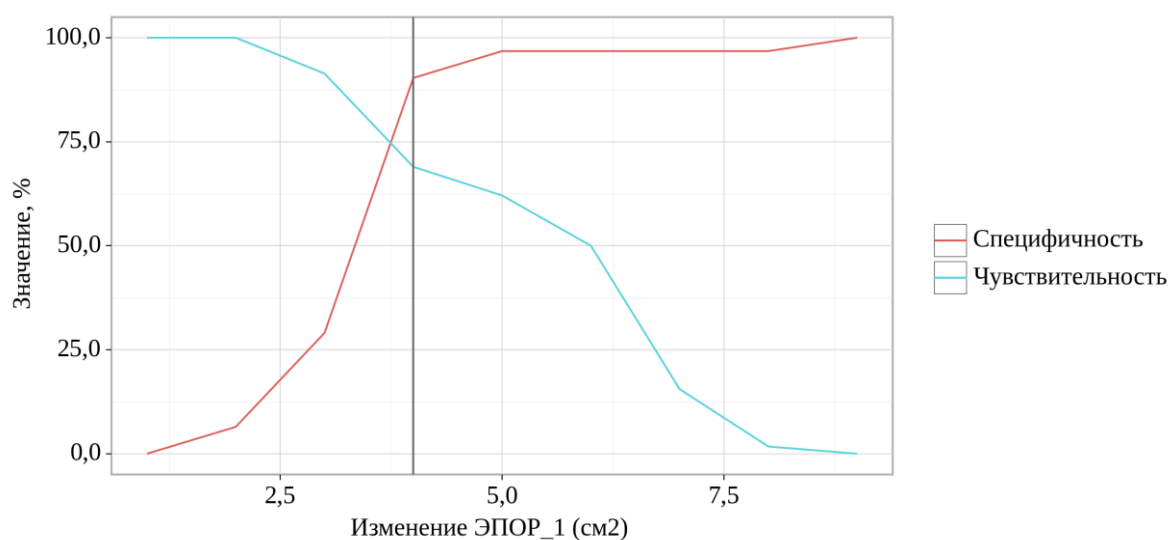


Рисунок 26 - Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений изменения ЭПОР

3.2.11 Влияние валсартана и сакубитрила / валсартана на ремоделирование сердца

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 (Таблица 25).

Это улучшение систолической функции и объемного ремоделирования было связано с уменьшением визуально градуированной регургитации митрального клапана. Снизился 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; $p=0,0216$); была отмечена тенденция к уменьшению систолического давления в правом желудочке, которое удалось измерить при наличии трикуспидальной регургитации (при ультразвуковом исследовании из апикальной четырехкамерной позиции, а также вдоль короткой оси сердца из парастернальной и субкостальной позиции после выявления трикуспидальной регургитации с помощью цветового доплеровского картирования можно точно измерить скорость транстрикуспидальной струи регургитации. Зная максимальную скорость регургитации, с помощью упрощенного уравнения Бернулли ($\Delta P=V^2$) можно рассчитать разницу давления между правым желудочком и правым предсердием. Прибавляя к этому значению величину давления в правом предсердии, соответствующего центральному венозному давлению, можно определить систолическое давление в правом желудочке, которое при отсутствии стеноза клапана легочной артерии соответствует систолическому давлению в легочной артерии)[40]. 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; $p=0,005$) (Таблица 22). ФВ увеличилась). ФВ увеличилась до 46.0 [43.5; 48.0] % vs валсартан 41.0 [38.0; 44.0] % ($p<0,001$). За время наблюдения отмечено повышение толерантности к физической нагрузке (увеличение пройденной дистанции в тесте 6 - минутной ходьбы) до 401.5 [394.25; 418.0] м vs валсартан до 308.5 [284.25; 350.25] м ($p <0,001$). После 12 месяцев приёма сакубитрила/валсартана ($p < 0.05$) – произошло увеличение на 20%. В то время как в группе приема валсартана пройденная дистанция увеличилась на 11% ($p<0,05$)(Рисунок 22).

На основании вышеприведенных данных можно сделать вывод, что по сравнению с валсартаном, лечение сакубитрилом/валсартаном приводит к существенному улучшению ремоделирования сердца у пациентов с ВМР и СН со сниженной фракцией выброса [51].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из глобальных проблем современного здравоохранения. Улучшение исходов острых сердечных заболеваний, старение населения, увеличение распространенности факторов риска, связанных с образом жизни, и достижения в терапии сердечной недостаточности (СН) - все это привело к увеличению распространенности СН. Хотя стандартизированная по возрасту заболеваемость снижается, общая частота СН остается стабильной или увеличивается, а общая распространенность продолжает увеличиваться в результате старения населения. СН имеет высокую частоту в течение жизни и неблагоприятный прогноз, особенно после госпитализации. Несмотря на тенденции к снижению смертности, средняя смертность в течение 1 года после госпитализации по поводу СН колеблется между 25% и 35%, в зависимости от демографических характеристик. Пятилетняя выживаемость после постановки диагноза СН в популяционных исследованиях не превышает 50% в большинстве систем и составляет всего 25% у пожилых стационарных пациентов, независимо от фракции выброса левого желудочка. Эти показатели выживаемости ниже по сравнению с несколькими формами рака [92]. СН - это заболевание пожилых людей. Распространенность ХСН среди населения продолжает расти [5]. В России за 16 лет распространенность ХСН увеличилась с 4,9% в 1998 г. до 10,2% в 2014 г. [34, 7] по данным эпидемиологических исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН) [40,7]. Осложняя течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН наиболее часто приводит к госпитализации, снижению трудоспособности и смерти больных [32]. Вторичная (функциональная) митральная недостаточность сопутствует ХСН примерно в одной трети случаев и способствует ухудшению клинического состояния, прогрессированию ХСН и неблагоприятным исходам [127, 7]. ВМР играет немаловажную роль в возникновении и прогрессировании ХСН [130], распространенность которой в популяции России составила 7% случаев (7,9 млн человек) [27]. ВМР часто поражает пациентов с СН [100,112]. ВМР обычно развивается в результате дисфункции ЛЖ. Таким образом, медикаментозная терапия СН является основой терапии [48]. ВМР — это ретроградный кровоток из левого желудочка в левое предсердие вследствие несмыкания структурно неизменного митрального клапана из-за нарушенного силового баланса в его створках при дисфункции ЛЖ [29].

Целью данного исследования являлось изучение клинической эффективности терапии сакубитрила/валсартана при вторичной митральной регургитации у пациентов с сердечной

недостаточностью со сниженной фракцией выброса в амбулаторно – поликлинических условиях, отражающих реальную практику.

Надо отметить, что хотя ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента остаются предпочтительными для лечения сердечной недостаточности, валсартан был выбран в качестве активного контроля для четкой оценки эффекта сакубитрила [29].

Операция на митральном клапане является стандартом лечения первичной тяжелой митральной 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 ВМР [120, 29].

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 [128], и замена ингибитора АПФ или БРА на сакубитрил/валсартан рекомендуется у пациентов с симптомами сердечной недостаточности и сниженной фракцией выброса [46,30]. В большинстве исследований, включая PARADIGM-HF, влияние сакубитрила/валсартана на структуру и функцию сердца не оценивалось [137, 29]. Поскольку в результате лечения сакубитрилом/валсартаном было достигнуто значительное снижение ВМР без увеличения частоты серьезных нежелательных явлений, можно предположить, что его следует также учитывать в медикаментозной терапии для пациентов с сердечной недостаточностью с ВМР. Наше исследование было посвящено возможности применения сакубитрила/валсартана в лечении данных пациентов, а также определения маркеров эффективности данного лечения на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных.

В проведенное исследование было включено 90 пациентов с ХСН и ВМР (27 женщин и 63 мужчины), средний возраст составил $61,5 \pm 9,7$ года. Пациенты на основе приема валсартана или сакубитрила/валсартана были разделены на 2 группы: I группа (n=46) принимала валсартан, II группа (n=44) принимала сакубитрил/валсартан. В нашем исследовании преобладали мужчины, несмотря на то, что мужчины и женщины в равной степени страдают от СН. Мужчины более склонны к развитию СН при сниженной ФВ, тогда как женщины более склонны к СН при сохраненной ФВ [110,81]. Возраст является основным фактором, влияющим на развитие СН, поэтому заболеваемость и распространенность СН

значительно выше среди людей среднего и пожилого возраста. В метаанализе исследований, проводимых на локальной базе, медиана распространенности СН среди лиц в возрасте ≥ 60 лет составила 11,8% (4,7–13,3%) [82].

Было показано положительное влияние на симптомы, заболеваемость и смертность, когда пациентов с СНнФВ в клинической практике лечили сакубитрилом/валсартаном. В исследовании, проведенном в США, 200 пациентов с СНнФВ получали лечение сакубитрилом/валсартаном в течение четырех месяцев [49]. У пациентов значительно сократилось число госпитализаций в течение периода наблюдения, а также значительно снизились утомляемость и одышка. В двух ретроспективных бельгийских исследованиях 120 и, соответственно, 201 пациент с СНнФВ, получающие сакубитрил/валсартан, наблюдались в среднем в течение трех и семи месяцев соответственно. Результаты показали значительное улучшение ФК класса NYHA [114,79] и снижение ремоделирования левого желудочка, измеряемое как увеличение ФВ и большее снижение конечно-систолического объема левого желудочка. Изменение класса NYHA в сторону улучшения также было показано в небольшом проспективном исследовании, проведенном в Швейцарии у 52 пациентов с СНнФВ [115]. Тридцать шесть процентов пациентов достигли целевой дозы сакубитрила/валсартана в течение более 12 недели. Было выявлено снижение доли пациентов с классом III по NYHA и увеличение по NYHA II класса.

Все эти исследования касались СНнФВ, но в нашем исследовании практически впервые освещена проблема лечения пациентов с СНнФВ и ВМР. Данная проблема практически не изучалась. Лечение митральной недостаточности из-за сердечной недостаточности является сложной задачей, и всегда необходимы дальнейшие исследования для улучшения исходов у этих пациентов. В нескольких небольших исследованиях изучалось влияние медикаментозной терапии на ВМР, но они были с открытыми метками или использовали качественную оценку митральной регургитации [54]. Было проведено также рандомизированное исследование, сравнивающее БРА с сакубитрилом/валсартаном при ВМР у пациентов с сердечной недостаточностью, — PRIME (Pharmacological Reduction of Functional, Ischemic Mitral Regurgitation) [52]. Это исследование подтверждает данные, полученные нами в условиях амбулаторно-поликлинической практики. Наше исследование включало количественную оценку митральной регургитации, которая способствовала объективному изучению нашей цели и выявлению значительных различий в маркерах между группами лечения даже при небольшом размере выборки.

К маркерам динамики состояния пациентов с СНнФВ и ВМР в первую очередь, относятся показатели динамики клинических симптомов, изменения функционального класса по NYHA, качества жизни, лабораторных (прежде всего, уровень NT-proBNP),

инструментальных данных. ВМР часто встречается и часто бессимптомна у пациентов с сердечной недостаточностью или инфарктом миокарда [137], и ЭхоКГ очень полезна для оценки митральной регургитации у этих пациентов [130,120].

В представленной нами работе была доказана эффективность нового комплекса валсартана с ингибитором неприлизина сакубитрилом. Ингибитор неприлизина обладает вазодилатирующими эффектами и способствует экскреции натрия, 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 [29, 42]. Несмотря на острую необходимость в новых медицинских методах лечения ВМР, в настоящее время нет эффективных фармакологических методов лечения. В нашем исследовании сакубитрил/валсартан оказался более эффективным в улучшении вторичной МР, связанной с СН, чем валсартан. Сообщалось о значительной связи между функциональной тяжестью МР и смертностью от всех причин и госпитализацией с СН [112,54,117] Однако преимущества хирургического или чрескожного вмешательства следует сопоставлять с рисками, связанными с процедурой; коррекция тяжелой вторичной МР путем вмешательства продлевает жизнь или даже улучшает симптомы в течение длительного периода [42].

Одним из ключевых показателей ремоделирования сердца при СНнФВ и ВМР является уровень NT-proBNP. NT-proBNP секретируется главным образом из миокарда желудочков в ответ на повышенное напряжение стенки при повышенном давлении наполнения ЛЖ (например, при расширении объема желудочка или перегрузке давлением) [60]. Повышенный уровень сывороточного биомаркера NT-proBNP показан для прогнозирования смертности и госпитализации у пациентов с СН и коронарных артерий или других сердечно-сосудистых заболеваний, а также при ВМР [51,59]. Следует отметить, что простая оценка даже одного уровня NT-proBNP в крови в значительной степени способствует оценке риска смертности и госпитализации у пациентов с СН у пациентов с умеренным и тяжелым поражением клапанов, в дополнение к ЭхоКГ в условиях амбулаторно – поликлинической практики (в дополнение к оценке ЭПОР). Сывороточный NT-proBNP следует рассматривать как краеугольный камень для оценки и мониторинга СН пациентов с ВМР для своевременного вмешательства [51]. В нашем исследовании изначально уровень NT-pro BNP был повышен в обеих группах. В группе сакубитрила/валсартана снижение уровня NT-proBNP значительно коррелировало с улучшением показателей сердечной функции через 12 месяцев. Выявлена статистически значимая корреляция между изменением концентрации NT-proBNP и ФВЛЖ: была установлена умеренной тесноты обратная связь ($r = -0,319$; $p = 0,035$). При оценке выраженности митральной регургитации была установлена заметной тесноты прямая связь

между изменением концентрации NT-proBNP и ЭПОР ($r = 0,551$; $p < 0,001$). Нами было доказано, что у пациентов со сниженной ФВ и ВМР параметр уровня NT-pro BNP обладает большой диагностической ценностью с большими значениями чувствительности и специфичности ROC-анализа. В нашем исследовании мы рассмотрели вероятность влияния сакубитрила/валсартана на гипертрофическое ремоделирование ЛЖ и получили положительную динамику изменения NT-pro BNP по сравнению с одним валсартаном. В исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан значительно снижал заболеваемость и смертность по сравнению с эналаприлом [128], потому что один только эналаприл (как и валсартан) не могли обратить вспять неблагоприятное ремоделирование ЛЖ и ВМР [51].

Кроме сердечных биомаркеров существенный вклад в оценку пациентов с СН и ВМР вносит ЭхоКГ. По результатам трансторакальной ЭхоКГ были обнаружены статистически значимые различия по большинству эхокардиографических параметров между больными ХСН и ВМР обеих групп. Изменения уровня NT -proBNP в нашем исследовании коррелировали с дальнейшим изменением ЭПОР (как критерия оценки митральной регургитации), уровня ФВ ЛЖ, размерами ЛЖ и левого предсердия на фоне приема сакубитрила/валсартана в отличие от группы валсартана. Повышение ФВ при приеме сакубитрила/валсартана было выявлено и в ряде других наблюдений [8,51,72], так же, как и улучшение за 12 месяцев таких Эхо - КГ показателей как индекс объема левого предсердия, индекс E / E' , индексы конечного систолического и конечного диастолического объема левого желудочка [29,51].

Полученные нами данные свидетельствуют об улучшении ремоделирования сердца при приеме сакубитрила/валсартана. Митральная регургитация - это поражение с объемной перегрузкой, которое со временем вызывает дилатацию ЛЖ и эксцентрическую гипертрофию. Эти изменения размера и ремоделирования ЛЖ сопровождаются изменениями диастолической и систолической функции. ВМР, которая изменяет нормальный кровоток через сердце и из него, также может увеличивать конечный диастолический объем ЛЖ [61]. Адаптация к поражению левого клапана и их последствия лежат в основе сопутствующих им заболеваемости и смертности. Обычно адаптивный ответ рассматривается с той точки зрения, как он влияет на размер, ремоделирование и функцию левого желудочка. У пациентов с ВМР существующие компенсаторные механизмы, которые изменяют сократительную способность для сохранения гемодинамики перед лицом повышенной постнагрузки или преднагрузки, могут со временем перестать работать. Это может сопровождать или предшествовать клиническому ухудшению состояния пациента. Сердце может подвергаться гипертрофическому ремоделированию в ответ на множество стимулов [103]. В зависимости от стимула этот гипертрофический рост может быть частично или полностью обратимым.

Многочисленные факторы влияют на тип и степень ремоделирования, которое может произойти у данного человека, включая возраст, пол, генетику, метаболические факторы, ишемическую болезнь сердца и артериальное давление [51,64]. Перегрузка давлением или объемом, или и то, и другое вместе, по причине ВМР может иметь важный эффект на гипертрофическое ремоделирование ЛЖ. NT-proBNP секретируется главным образом из миокарда желудочков в ответ на повышенное напряжение стенки при повышенном давлении наполнения ЛЖ (например, при расширении объема желудочка или перегрузке давлением) [58]. Повышенный уровень сывороточного биомаркера NT-proBNP показан для прогнозирования смертности и госпитализации у пациентов с СН и коронарных артерий или других сердечно-сосудистых заболеваний, а также при ВМР [51,59]. Следует отметить, что простая оценка даже одного уровня NT-proBNP в крови в значительной степени способствует оценке риска смертности и госпитализации у пациентов с СН у пациентов с умеренным и тяжелым поражением клапанов, в дополнение к ЭхоКГ в условиях амбулаторно – поликлинической практики (в дополнение к оценке ЭПОР). Сывороточный NT-proBNP следует рассматривать как краеугольный камень для оценки и мониторинга СН пациентов с ВМР для своевременного вмешательства. Хирургическая коррекция ВМР очень востребована. Варианты хирургического лечения ВМР включают эндоваскулярное лечение, пластику или протезирование митрального клапана, пластику ЛЖ, механические вспомогательные устройства для ЛЖ и аорто-коронарное шунтирование при ишемической МР [38]. Однако, учитывая этиологические факторы, несмотря на хирургическое лечение МР, исход заболевания может быть неблагоприятным [38,138,51,24]. Отмечается ограниченная роль медикаментозной терапии при первичной МР [103]. Результаты исследования COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation) [98] возродили энтузиазм в отношении транскатетерного восстановления митрального клапана при ВМР. Было показано, что пациенты с СН и симптоматической МР средней или тяжелой степени имеют значительное снижение госпитализаций с СН и смерти после чрескожной пластики митрального клапана «край в край» по сравнению с пациентами, получавшими только оптимальную медикаментозную терапию. Испытание Mitra-FR (Percutaneous repair with the mitralclip device for severe functional/secondary mitral regurgitation) [129] является еще одним очень важным исследованием, которое больше дополняет, чем является конкурирующим. Исследование COAPT указывает на то, что MitraClip может принести пользу для тщательно отобранной группы пациентов с вторичной МР средней и тяжелой степени без чрезмерной дилатации желудочков с симптоматической сердечной недостаточностью [51], несмотря на максимальную медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями. Кроме того,

исследование Mitra-FR показывает, что пациенты с менее выраженной МР и чрезмерной желудочковой дилатацией не получают пользы от MitraClip [143]. У пациентов с большей объемной МР и менее расширенными желудочками, как в исследовании COAPT, вполне вероятно, что коррекция МР с помощью MitraClip приведет к большему улучшению. Медикаментозная терапия, основанная на рекомендациях, важна, потому что МР является динамической и изменяется в ответ на лекарства, нагрузку и гемодинамику. Эти исследования подчеркивают важность агрессивной медикаментозной терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и открывают двери для таргетной терапии у пациентов со значительным бременем ВМР, которая может способствовать развитию систолической дисфункции желудочков и объемной перегрузке[51]. Эффективная медикаментозная терапия обращает ремоделирование ЛЖ и уменьшает степень митральной регургитации при ВМР [31,51]

В нашем исследовании мы показали, что лечение СНнФВ сакубитрилом/валсартаном связано с быстрым и выраженным улучшением показателей качества жизни (КССQ), что было значимо связано с изменением уровня NT-proBNP, эхокардиографических характеристик выраженности МР и степени ремоделирования миокарда. Среди пациентов с СНнФВ и ВМР лечение сакубитрилом/валсартаном, по сравнению с валсартаном, приводило к значимому улучшению КЖ. На основе сравнительного анализа морфофункциональных параметров миокарда было выявлено, что у пациентов группы сакубитрила/валсартана отмечается улучшение состояния здоровья (благодаря выявленному значимому снижению степени МР, уменьшению ремоделирования ЛЖ и значимому повышению уровня КЖ, определяемого с помощью КССQ). В нашем исследовании выявлена обратная корреляция КССQ-OS с уровнем NT-proBNP (как показателя степени ремоделирования миокарда). Значимое повышение КЖ у пациентов группы сакубитрила/валсартана коррелировало с уменьшением степени митральной регургитации (по данным ЭПОР, ширины vena contracta, объема МР, фракции регургитации) и торможением ремоделирования миокарда левого желудочка (по данным концентраций NT-proBNP, значения ФВ ЛЖ как сократительной способности миокарда) [29]. В исследовании J.L. Januzzi и соавт. снижение уровня NT-proBNP после начала приема сакубитрила/валсартана, также коррелировало с улучшением объемных размеров и систолической функции ЛЖ через 12 мес [56]. Выявленное снижение степени МР на фоне терапии сакубитрилом/валсартаном отмечалось и в исследовании PRIME [50]. Нами выявлена прямая корреляция между бóльшим количеством баллов по КССQ и увеличением пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы. Также, бóльшие баллы по КССQ соответствовали бóльшему количеству пациентов, перешедших из III во II ФК ХСН по NYHA. Повышение показателей КССQ также отмечалось в исследовании PROVE-HF [131]. Показатели КЖ в

сравнении с эналаприлом оценивались в исследованиях PARADIGM-HF [84], EVALUATE-HF [75]. В обоих исследованиях отмечался положительный эффект от лечения сакубитрилом/валсартаном [109]. Исследование CHAMP-HF также подтверждает полученные нами данные в отношении динамики КЖ [57]. Наши результаты демонстрируют значимое повышение показателей КССQ у пациентов с СНнФВ и ВМР в условиях амбулаторно-поликлинической практики. Также мы рассмотрели взаимосвязь между полученными данными КССQ и степенью ремоделирования ЛЖ, степенью выраженности МР [7].

В нашей работе мы изучили клиническую значимость использования метода определения эффективной площади отверстия регургитации митральных створок при вторичной митральной регургитации у пациентов с сердечной недостаточностью. Мы рассмотрели возможность использования маркеров мониторинга, как NTpro-BNP при ХСН, при визуализационной модели, такой как эхокардиография, чтобы более подробно изучить изменения митрального клапана при МР. Так, в начале исследования при оценке связи изначальной ЭПОР и возраста была установлена слабой тесноты прямая связь ($\rho=0,223$; $p=0,034$); при оценке связи с NT – про BNP была установлена умеренной тесноты прямая связь ($\rho=0,378$; $p<0,001$); при оценке связи с изначальной фракцией выброса была установлена слабой тесноты обратная связь ($\rho=-0,285$; $p=0,006$). Данные нашей работы согласуются с результатами исследования PRIME [50], которое указывает на то, что у больных с СНнФВ и ВМР ЭПОР является одним из наиболее чувствительных параметров. Помимо этого ROC – анализ подтвердил высокую диагностическую значимость параметра ЭПОР у пациентов с СНнФВ и ВМР. Чувствительность и специфичность модели составили 69,0% и 90,3%, соответственно. Хотя абсолютная разница в эффективной площади отверстия регургитации между группами лечения может показаться небольшой, она была снижена на 25% в группе сакубитрила/валсартана по сравнению со снижением на 13% в группе валсартана; уменьшение объема регургитации составило 8,2 мл и 2,9 мл 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. 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 ВМР в группе сакубитрила/валсартана. Кроме того, значительно большее снижение артериального импеданса (постнагрузка) может способствовать снижению ВМР в этой группе [29]. Анализ

данных литературы показал, что полученные нами результаты, касающиеся изучения диагностической ценности ЭПОР у больных ВМР, в основном не отличаются от результатов других исследований. Следовательно, для оценки выраженности МР у больных ВМР можно использовать параметр ЭПОР, который в последнее время является полезным эхо-производимым маркером а также снижение его является дополнительным параметром для диагностики больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ВМР.

В настоящем исследовании в амбулаторно – поликлинических условиях у пациентов со вторичной митральной регургитацией сакубитрил/валсартан снижал митральную регургитацию в большей степени, чем валсартан а также приводил к значительному улучшению ремоделирования сердца; приводил к значимому улучшению качества жизни. По сравнению с валсартаном сакубитрил/валсартан достоверно уменьшал следующие показатели: эффективную площадь отверстия регургитации, индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, скорость раннего митрального притока (Е), отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации (Е/Е'), индекс объема левого предсердия. 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.

ВЫВОДЫ

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:

- переносимость 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 ($p < 0,001$),
- сократительная способность миокарда (увеличение ФВ до 46,0 [43,5; 48,0] % vs валсартан 41,0 [38,0; 44,0] % ($p < 0,001$),
- качество 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 клинико-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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АМКР – антагонисты минералокортикоидных ферментов
- АРНИ – ингибиторы рецепторов ангиотензина – неприлизина
- АТ – ангиотензин
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
- ВМР – вторичная митральная регургитация
- иАПФ – ингибиторы ангиотензин – превращающего фермента
- КДР – конечно – диастолический размер
- КЖ – качество жизни
- КСР – конечно – систолический размер
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МК – митральный клапан
- НА – норадреналин
- НУП – натрийуретические пептиды
- ОР – объем регургитации
- ПИП – проксимальная изоскоростная поверхность
- РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система
- СД – сахарный диабет
- 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
- ЭхоКГ – эхокардиография
- BNP – мозговой натрийуретический пептид
- КССQ - Канзасский опросник качества жизни у пациентов с кардиомиопатиями
- NT -proBNP - N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Базаева, Е.В. Клиническая картина, параметры систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка и уровней биохимических маркёров у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка: специальность 14.01.05 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Базаева Екатерина Вячеславовна ; ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ. – Москва, 2017. – 119 с.
- 2.Бельшева, О. А. Уровень знаний в области нутритивной поддержки среди медицинских сестер-анестезистов / О. А. Бельшева // Здоровье мегаполиса. – 2023. – Т. 4., № 1. – С. 90-97.
- 3.Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев [и др.]. // Сердечная Недостаточность. - 2004. - № 5. – С. 4–7.
- 4.Браунвальд, Е. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине: в 4 т./ Е. Браунвальд; – Москва: Логосфера, 2012. - Т.2. – 596 с. - ISBN 978 – 5-98657-029-7. - Текст: непосредственный.
- 5.Виноградова, Н.Г. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике / Н.Г. Виноградова, Д.С. Поляков, И.В. Фомин. // Кардиология. - 2020. –Т. 60. - №4. – С.91-100.
- 6.Владимирова, О.В. Инновационные лечебно-профилактические подходы с персонализированным прогнозированием развития патологического рубцеобразования после травм и оперативных вмешательств : специальность 3.1.9 «Хирургия», 3.1.11 «Детская хирургия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Владимирова Оксана Владимировна ; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Ставрополь, 2022. – 297 с.
- 7.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. – Т.18. - №6. – С.662-668.

8.Габинский, Я.Л. Опыт применения сакубитрил/валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / Я.Л. Габинский, Н.Ю. Родионова // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 5. - №188. – С.50 – 55.

9.Галочкин, С.А. Характеристика клинического профиля и отдаленные исходы у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности. Безопасность и эффекты ранней инициации сакубитрил/валсартана: специальность 14.01.05 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Галочкин Святослав Александрович; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ.- Москва, 2021. – 133с.

10.Дуболазова, Ю.В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса : специальность 14.01.05 « Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дуболазова Юлия Викторовна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).- Москва, 2012. – 167 с.

11.Душкин, А.Д. Показатели мукозального иммунитета шейки матки в мониторинге клинического течения и эффективности фотодинамической терапии папилломавирусной инфекции: специальность 3.2.7 «Аллергология и иммунология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Душкин Александр Дмитриевич ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).-Москва, 2022. – 128 с.

12.Жестовская, А.С. Активность изофермента CYP 3A4 при различных функциональных классах (по NYHA) хронической сердечной недостаточности: значение для персонализации фармакотерапии : специальность 14.03.06 «Фармокология, клиническая фармакология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Жестовская Анна Сергеевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2018. – 144 с.

13.Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС / В.Ю. Мареев, Ю.Л. Беграмбекова, М.О. Даниелян [и др.]. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2014. –Т.15. - №6. – С.383–396.

14.Кардиология: национальное руководство / под редакцией Е. В. Шляхто. - 2-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 800 с. (Серия: Национальное руководство) - ISBN 978-5-9704-7193-7. – Текст: непосредственный.

15.Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда

(НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020) / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, Т. М. Ускач [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 3(32). – С. 6-76.

16. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.]. // Кардиология. — 2018. —Т.58. - №56. — С.50–52.

17. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, О.Ю. Нарусов [и др.]. // Кардиологический вестник. - 2016. - №2. – С. 3-33.

18. Межонов, Е.М. Острое почечное повреждение у больных острым коронарным синдромом в условиях инвазивного лечения: специальность 3.1.20 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Межонов Евгений Михайлович ; ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. – Тюмень, 2022. – 390 с.

19. Моисеев, В.С. Лечение болезней сердца/ В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. - Москва: Медицинское информационное агентство, 2016. — 600 с. - ISBN 978-5-9986-0288-7 – Текст: непосредственный.

20. Моисеев, В.С. Острая сердечная недостаточность. Руководство / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2012. – 328 с. - ISBN: 978-5-9986-0078- 4. - Текст : непосредственный.

21. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7(81). – С. 379-472.

22. Николаева, О.А. Особенности центральной гемодинамики, функционального состояния миокарда левого желудочка и эффективность терапии различными классами вазодилататоров у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности : специальность 14.01.05 «Кардиология», 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Николаева Ольга Андреевна ; Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. – Москва, 2019. – 134 с.

23. Новые классы препаратов в лечении хронической сердечной недостаточности и их доказательная база / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, А.Г. Кочетов [и др.]. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2012. - Т.2. - № 8. - С. 211–219.

24. Окладникова, Е. В. Возможности применения препарата сакубитрил/валсартан (юперо) / Е. В. Окладникова, И. В. Гацких, Т. В. Потупчик // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2021. - Т. 24, № 3. - С. 3-12.

25. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов / В.Ю. Мареев, Г.П. Арутюнов, Е.И. Асташкин [и др.]. // Журнал сердечная недостаточность. - 2014. - Т.15. - №5. - С. 321-336.

26. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов [и др.]. // Кардиология. - 2015. - № 5. - С. 12–21.

27. Райдинг, Э. Эхокардиография. Практическое руководство / Э. Райдинг; - Москва. МЕДпресс – информ, 2013. - 280 с. - ISBN 978-98322-945-7. - Текст : непосредственный.

28. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин [и др.]. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2006. - Т.7. - № 1. - С. 112-115.

29. 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. - Т.75. - №5. - С.514–522.

30. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Л. Беграмбекова [и др.]. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т.25. - №11. - Р.40 - 83.

31. Российское общество сердечной недостаточности, Российское общество кардиологов. Руководство Российского научного медицинского общества внутренних болезней при сердечной недостаточности: хронической (ХСН) и острой декомпенсированной (ОДСН) Диагностика, профилактика и лечение / Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. [и др.]. // Кардиология. - 2018. - №58. - С.1–164.

32. Сохибназарова, В.Х. Особенности деформации и ротационных свойств миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка : специальность 14.01.13 «Лучевая диагностика и лучевая терапия», 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук / Сохибназарова Василя Худжаназаровна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. – Москва, 2019. – 122 с.

33. Теплова, Е.О. Хирургическое лечение рубцовых изменений в полости носа с применением лазерной техники : специальность 3.1.3 «Оториноларингология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Теплова Елизавета Олеговна ; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. – Санкт – Петербург, 2023. – 131 с.

34. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин. // Российский кардиологический журнал. - 2016. - №8. – С.7-13.

35. Фомин, И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. / И.В. Фомин // Хроническая сердечная недостаточность. - Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2010. – С. 7–77.

36. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий / Н.А. Козиолова, Ю.Н. Никонова, Я.Э. Шилова [и др.]. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2013. – Т.14. - №1. – С.14–21.

37. Хирманов, В.Н. Натрийуретические пептиды – семейство регуляторов системы кровообращения / В.Н. Хирманов. // Кардиология и сердечно – сосудистая хирургия. – 2017. – Т.1 -№2. – С. 3-25.

38. Хирургическое лечение вторичной митральной регургитации при сердечной недостаточности: современный взгляд / Е.Г. Агафонов, М.А. Попов, Д.И. Зыбин, Д.В. Шумаков. // Трансплантология. – 2021. – Т.13. - №1. – С.40–48.

39. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. –Т.1. - № 18. – С. 3- 40.

40. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков [и др.]. // Кардиология. – 2021. –Т.61. - №4. – С.4-14.

41. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН) / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова [и др.]. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2016. –Т.17. - № 6. – С.299–305.

42. 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 –Т.98. - №2. – С.106–114.

43.Огляд рекомендацій Американської асоціації серця / Американської колегії кардіологів 2017 року щодо ведення пацієнтів з клапанною хворобою серця / М. Т. Ватутін, Г. С. Смирнова, Г. Г. Тарадін [и др.] // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2017. – № 4(19). – С. 55-65.

44.2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/ C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. - №62. – P.147-239.

45.2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. - №63. – P.57-185.

46.2017 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 / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // Circulation.- 2017. - №136. – P.137–161.

47.Age – and gender – related ventricular – vascular stiffening: A community – based study/ M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, B.A. Borlaug [et al.]. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. - № 15. – P.2254 – 2262.

48.AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow [et al.] // Circulation. - 2014. -№ 129. – P.521–643.

49.An Early View of Real-World Patient Response to Sacubitril/Valsartan: A Retrospective Study of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / D.D. Antol, A.W. Casebeer, R.W. DeClue, [et al.] // Adv Ther. – 2018. –Vol.35. - №6. – P. 785-795.

50.Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. PRIME Study. / D.H. Kang, S.J. Park, S.H. Shin, [et al.] // Circulation. - 2019. - №139. – P.1354–1365.

51.Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors and cardiac remodeling / A.S. Ryazanov, E.V. Shikh, M.V. Makarovskaya, A.A. Kudryavtsev. // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. - 2023. - №56: e12616. – P.1-8.

52.Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J.J. McMurray, M. Packer, A.S. Desai [et al.]. // N Engl J Med. - 2014. - №371. – P.993-1004.

53.ASE guidelines and standards recommendations for non-invasive evaluation of native valvular regurgitation from the American Society of Echocardiography in collaboration with the

Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/W.A. Zoghbi, D. Adams, R.O. Bonow, [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* - 2017. – Vol.30. - №4. – P.303-371.

54.Asgar, A.W. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations / A.W. Asgar, M.J. Mack, G.W. Stone. // *J Am Coll Cardiol.* - 2015. –Vol.65. - №12. – P.1231-1248.

55.Association Between Sacubitril/Valsartan Initiation and Mitral Regurgitation Severity in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The PROVE-HF Study/ J.L. Januzzi, A.M.S. Omar, Y. Liu,[et al.]// *Circulation.* - 2022 - Vol.146. - №21. – P.1638-1640.

56.Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction/ J.L. Januzzi, M.F. Prescott, J. Butler, [et al.] // *JAMA.* - 2019. – Vol.322. - №11. – P.1085-1095.

57.Association of Changes in Heart Failure Treatment With Patients' Health Status: Real-World Evidence From CHAMP. / M. Thomas, Y. Khariton, G.C. Fonarow, [et al.] // *JACC Heart Fail.* - 2019. – Vol.7. - №7. – P.615-625.

58.Bergler-Klein, J. NT-proBNP as a Cornerstone for Prognosis in Valve Disease: All We Need Is Blood /J. Bergler-Klein // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2020. - № 75. – P. 1673-1675.

59.Bergler-Klein, J. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides / J. Bergler-Klein, M. Gyöngyösi, G. Maurer. // *Can J Cardiol.* – 2014. - № 30. – P.1027-1034.

60.Betal-adrenoceptor blockade mitigates excessive norepinephrine release into cardiac interstitium in mitral regurgitation in dog / G.H. Hankes, J.L. Ardell, J. Tallaj, [et al.]. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. –Vol.291. - №1. – P.147-151.

61.Bonow, R.O. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease / R.O. Bonow; - 5 th. edition. - by Elsevier , 2021. – 608p. - ISBN: 978-0-323-54633-1. – Текст: непосредственный.

62.Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, [et al.]; 11th ed. - Philadelphia: Elsevier; 2018. – 2128 p. – ISBN 9780323462990. – Текст: непосредственный.

63.Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / D. L. Mann, D. P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow. – 2014. – 2040p. - ISBN: 9780323294294. – Текст: непосредственный.

64.Burchfield, J.S. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. / J.S. Burchfield, M. Xie, J.A. Hill // *Circulation.* – 2013. –Vol.128. - №4. - P.388-400.

65. Burden, treatment use, and outcome of secondary mitral regurgitation across the spectrum of heart failure: observational cohort study / P.E. Bartko, G. Heitzinger, N. Pavo, [et al.] // *BMJ*. - 2021. - 373:n1421. - P.1-8.
66. Calculation of mitral regurgitant orifice area with use of a simplified proximal convergence method: initial clinical application / M. Pu, D.L. Prior, X. Fan, [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. - 2001. - №14. - P.180-185.
67. CAPRICORN Echo Substudy Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodelling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy / R.N. Doughty, G.A. Whalley, H.A. Walsh, [et al.] // *Circulation*. - 2004. - №109. - P.201-206.
68. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. / M. Bordicchia, D. Liu, E.Z. Amri, [et al.] // *J Clin Invest*. - 2012. - Vol.122. - № 3. - P.1022-1036.
69. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications / D. Messika-Zeitoun, B.D. Johnson, V. Nkomo, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2006. - Vol.47. - № 12. - P.2521-2527.
70. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction / S.D. Solomon, H. Skali, N.S. Anavekar, [et al.] // *Circulation*. - 2005. - №111. - P.3411-3419.
71. Defining severe mitral regurgitation: emphasis on an integrated approach / P.A. Grayburn, B. Carabello, L.D. Gillam, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2014. - № 64. - P.2792-2801.
72. Early reverse remodeling and improvement of echo parameters after introduction of sacubitril/valsartan in 80 stable and well treated HFrEF patients / V. Maurin, A. Canu, A. Bernard, [et al.] // *Eur J Heart Fail*. - 2017. - №19. - P.296-302.
73. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) / P.A. Grayburn, C.P. Appleton, A.N. DeMaria, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2005. - №45. - P.1064-1071.
74. Effect of carvedilol therapy on functional mitral regurgitation, ventricular remodeling, and contractility in patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction / J. Comin-Colet, M.A. Sanchez-Corral, N. Manito, [et al.] // *Transplant Proc*. - 2002. - № 34. - P.177-178.
75. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial / A.S. Desai, S.D. Solomon, A.M. Shah, [et al.] // *JAMA*. - 2019 - Vol.322. - №11. - P.1077-1084.
76. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin-convertingenzyme inhibitors: the CHARM-Added trial/ J.J. McMurray, J. Ostergren, K. Swedberg, [et al.] // *Lancet*. - 2003 - Vol. 362. - P.767-771.

77. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial / S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg, [et al.]. // *Lancet*. - 2003. –Vol.362. – P.777–781.

78. Effects of high-dose versus low dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial / M.A. Konstam, J.D. Neaton, K. Dickstein, [et al.]. // *Lancet*. – 2009 –Vol.374. - P.1840–1848.

79. Effects of sacubitril/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. / C.W. Lau, P. Martens, S. Lamberts, [et al.] // *Acta cardiologica*. – 2019. –Vol.74.- №5. – P. 405-412.

80. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM–Alternative trial / C.B. Granger, J.J. McMurray, S. Yusuf, [et al.]. // *Lancet*. - 2003. – Vol.362. – P.772-776.

81. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry/ O. Chioncel, M. Lainscak, P.M. Seferovic, [et al.] // *Eur J Heart Fail*.- 2017. - №19.- P.1574-1585.

82. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review / E.E. van Riet, A.W. Hoes, K.P. Wagenaar, [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2016. - №18. – P.242-252.

83. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms/ F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum, [et al.]. // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol.364. - №1. – P.11–21.

84. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt, W. Remme, F. Zannad, [et al.]. // *N Engl J Med*. - 2003 – Vol.348. - №14. – P.1309–1321.

85. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos, [et al.]. // *Eur J Heart Fail*. - 2008. - №10. - P.933–989.

86. ESC Scientific Document Group. 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 / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, [et al.] // *Eur Heart J*. – 2016. - №37. - P.2129-2200.

87. ESCAPE Investigators. Reduction in mitral regurgitation during therapy guided by measured filling pressures in the ESCAPE trial / M. Palardy, L.W. Stevenson, G. Tasissa, [et al.] // *Circ Heart Fail.* - 2009. - №2. - P.181–188.

88. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) / P. Lancellotti, L. Moura, L.A. Pierard, [et al.] // *Eur J Echocardiogr.* - 2010. - Vol.11. - № 4. - P.307 – 332.

89. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control / Z.M. Gertz, A. Raina, L. Saghy, [et al.]. // *J Am Coll Cardiol.* - 2011. - №58. - P.1474-1481.

90. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation: pathophysiology and therapeutic implications. / P.B. Bertrand, E. Schwammenthal, R.A. Levine, P.M. Vandervoort. // *Circulation* 2017. - №135. - P.297–314.

91. Feldman, T. Percutaneous approaches to valve repair in mitral regurgitation / T. Feldman, A. Young. // *J Am Coll Cardiol.* - 2014 - Vol.63. - № 20. - P.2057-2068.

92. Felker, G. M. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease/ G. M. Felker, D.L. Mann. - Elsevier, 2020. - 784 p. - ISBN: 978-0-323-60987-6. – Текст: непосредственный.

93. Gaasch, W.H. Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management / W.H. Gaasch, T.E. Meyer. // *Circulation.* - 2008. - Vol.118. - №22. - P.2298-2303.

94. Gene transfer of parvalbumin improves diastolic dysfunction in senescent myocytes / F. Huq, D. Lebeche, V. Iyer, [et al.]. // *Circulation.* - 2004. - Vol.109. - № 22. - P.2780 - 2785.

95. Gimbrone, M. A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M. A. Gimbrone, Jr. Garcia-Cardena, G. Garcia-Cardena. // *Circulation research.* - 2016. - №118. - P. 620-636.

96. Grayburn, P.A. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials / P.A. Grayburn, A. Sannino, M. Packer // *JACC Cardiovasc Imaging.* - 2019. - Vol.12. - № 2. - P.353-362.

97. Grayburn, P.A. Quantitation of mitral regurgitation/ P.A. Grayburn, N.J. Weissman, J.L. Zamorano.// *Circulation.* - 2012. - Vol.126. - №16. -P. 2005-2017.

98. Health Status Changes and Outcomes in Patients With Heart Failure and Mitral Regurgitation: COAPT Trial / S.V. Arnold, G.W. Stone, M.J. Mack, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2020. - Vol.75. - № 17. - P.2099-2106.

99. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. / E.F. Lewis, B.L. Claggett, J.J.V. McMurray, [et al.] // *Circ Heart Fail.* - 2017. - Vol.10. - № 8:e003430. - P.1-8.

100. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. / F. Bursi, M. Enriquez-Sarano, V.T. Nkomo, [et al.] // *Circulation*. - 2005. - №111. - P.295–301.
101. Heart Failure Drug Treatment—Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF)/ G. Savarese, T. Kishi, O.Vardeny, [et al.]// *J Am Coll Cardiol HF*. - 2023 – Vol. 11 - №1 – P. 1–14.
102. High prevalence of clinically silent severe mitral regurgitation in patients with heart failure: role for echocardiography / P. Varadarajan, S. Sharma, J.T. Heywood, R.G. Pai. // *J Am Soc Echocardiogr*. - 2006. - №19. – P.1458–1461.
103. Hill, J.A. Cardiac plasticity. / J.A. Hill, E.N. Olson // *N Engl J Med*. – 2008. –Vol.358. - №13. – P.1370-1380.
104. Hubers, S.A. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition/ Hubers S.A., Brown N.J// *Circulation*. - 2016 - Vol.134. - №3. – P.11-22.
105. Hung, J.W. Ischemic (functional) mitral regurgitation. / J.W. Hung.// *Cardiol Clin*. – 2013. –Vol.31. - № 2. – P.231-236.
106. Immediate and 12-month outcomes of ischemic versus nonischemic functional mitral regurgitation in patients treated with MitraClip (from the 2011 to 2012 Pilot Sentinel Registry of Percutaneous Edge-To-Edge Mitral Valve Repair of the European Society of Cardiology) / M. Pighi, R. Estevez-Loureiro, F. Maisano, [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2017. – Vol.119. - № 4. – P.630-637.
107. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. / A. Wu, K. Aaronson, S. Bolling, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. - №45. – P.381-387.
108. Impedance to retrograde and forward flow in chronic mitral regurgitation and the physiology of a double outlet ventricle / W.H. Gaasch, S.P. Shah, S.B. Labib, T.E. Meyer. // *Heart*. – 2017. – Vol.103. - №8. – P.581-585.
109. Improvement of Health Status Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / I.L. Piña, A. Camacho, N.E. Ibrahim, [et al.] // *J Am Coll Cardiol HF*.- 2021. - №1. – P.42- 51.
110. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND / F.P. Brouwers, R.A. de Boer, P. van der Harst, [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. - №34. – P.1424-1431.
111. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy/ F. Waagstein, O. Stromblad, B. Andersson, [et al.]// *Eur J Heart Fail*. – 2003. - № 5. – P.679-691.

112.Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy / A. Rossi, F.L. Dini, P. Faggiano, [et al.]. // *Heart*. – 2011. - № 97. – P.1675-1680.

113.Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial / M.A. Deja, P.A. Grayburn, B. Sun, [et al.] // *Circulation*. – 2012. –Vol.125. - №21. – P.2639-2648.

114.Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice / P. Martens, H. Belien, M. Dupont, W. Mullens. // *ESC heart failure*. – 2018. – Vol.5. - №3. – P. 275-283.

115.Introduction of sacubitril/valsartan in primary care follow-up of heart failure: a prospective observational study (THESEUS) / T. Dieterle, S. Schaefer, I. Meyer, [et al.] // *ESC heart failure*. - 2020. –Vol.7. - № 4. – P. 1626-1634.

116.LIFE Investigators. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial/ D.L. Mann, M.M. Givertz, J.M. Vader, [et al.]// *JAMA Cardiol*. – 2022 – Vol.7. - №1. – P.17-25.

117.Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction./ E. Agricola, A. Ielasi, M. Oppizzi, [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2009. - № 11. – P.581-587.

118.Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation / M. Chaput, M.D. Handschumacher, F. Tournoux, [et al.]. // *Circulation*. – 2008. - № 118. – P.845-852.

119.Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure / J.B. Patel, D.D. Borjeson, M.E. Barnes, [et al.]. // *J Card Fail*. – 2004. – №10. – P.285-291.

120.Mitral valve disease– current management and future challenges / R.A. Nishimura, A. Vahanian, M.F. Eleid, [et al.] // *Lancet*. – 2016. - №387. – P.1324– 1334.

121.Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial / M.A. Acker, S. Bolling, R. Shemin, [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2006. - №132. – P.568-577.

122.Natriuretic and antialdosterone actions of chronic oral NEP inhibition during progressive congestive heart failure / F.L. Martin, T.L. Stevens, A. Cataliotti, [et al.] // *Kidney Int*. – 2005. – Vol.67. - № 5. – P.1723-1730.

123.Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review / J.B. King, A.P. Bress, A.D. Reese, M.A. Munger. // *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. - 2015. - №35. – P.823–837.

124.Otto, C.M. Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease. / C.M. Otto; Saunders Philadelphia, 2013. – 488 p. - ISBN 978-1455748600. – Текст: непосредственный.

125. Otto, C.M. Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease. / C.M. Otto; Saunders Philadelphia, 2013. – 488 p. - ISBN 978-1455748600. Foster E, Rao RK: Secondary mitral regurgitation. P. 295-309.
126. Otto, C.M. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease/ C.M. Otto, R.O. Bonow - Elsevier, 2020. – 608p. - ISBN: 9780323546331 – Текст: непосредственный.
127. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study / V. Dziadzko, M.A. Clavel, M. Dziadzko, [et al.] // Lancet. - 2018. – Vol.391. – P.960-969.
128. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J.J. McMurray, M. Packer, A.S. Desai, [et al.] // N Engl J Med. - 2014. - №371. – P.993–1004.
129. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation / J.F. Obadia, D. Messika-Zeitoun, G. Leurent, [et al.] // N Engl J Med. – 2018. – Vol.379. - №24. – P.2297-2306.
130. Pirard, L.A. Ischemic mitral regurgitation: Pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. / L.A. Pirard, B.A. Carabello. // Eur Heart J. – 2010. - №31. – P.2996–3005.
131. Rationale and methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF). / J.L. Januzzi, C.J. Butler, E. Fombu, [et al.] // Am Heart J. - 2018. - №199. - P.130-136.
132. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure / G. Goliash, P.E. Bartko, N. Pavo, [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol.39. - №1. – P.39-46.
133. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure / T.G. von Lueder, S.J. Sangaralingham, B.H. Wang, [et al.] // Circ Heart Fail. – 2013 – Vol.6. - № 3. – P.594-605.
134. Report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: Heart Disease in Canada / Public Health Agency of Canada. - 2018. – 70 p. - ISBN: 978-0-660-24021-3. – Текст: непосредственный.
135. Serum neprilysin and recurrent admissions in patients with heart failure / J. Núñez, E. Núñez, J. Barallat, [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol.6. - № 8. – P.1-8.
136. Shekelle, P.G. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials / P.G. Shekelle, M.W. Rich, S.C. Morton // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol.41. - № 9. – P.1529–1538.
137. STICH Trial Investigators. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction./ R.E. Michler, J.L. Rouleau, H.R. Al-Khalidi, [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. - 2013. - №146. – P.1139–1145.

138.Surgical treatment of functional mitral regurgitation/ A. Calafiore, A.L. Iaco, S. Gallina, [et al.]// Int J Cardiol. – 2013. – Vol.166. - №3. P.559–571.

139.Survival and cardiovascular outcomes of patients with secondary mitral regurgitation: a meta-analysis of 53 studies / A. Sannino, R.L. Smith, G.G. Schiattarella, [et al.]. // JAMA Cardiol. – 2017. - № 2. – P.1130-1139.

140.Tanai. E, Pathophysiology of Heart Failure. / E. Tanai, S. Frantz. // Comprehensive Physiology. 2015. –Vol.6. - №1. – P. 187-214.

141.The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial / S.D. Solomon, M. Zile, B. Pieske, [et al.]. // Lancet. – 2012. - № 380. – P.1387-1395.

142.The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC European Heart Journal / A.J.S. Coats, S.D. Anker, A. Baumbach, [et al.]. // Eur Heart J. – 2021. –Vol.42. - № 13. – P.1254–1269.

143.The MITRA-FR trial vs the COAPT trial: more complementary than contradictory? / J.G.Y. Luc, J.C. Hong, A.W. Cheung, [et al.] // Ann Thorac Surg. - 2019. - №108. – P.965–968.

144.Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. / G.W. Stone, J. Lindenfeld, W.T. Abraham, [et al.]// N Engl J Med. – 2018. – Vol.379. - №24.- P.2307-2318.