

Шульженко Л. В.¹, Першуков И. В.^{2,3,4}, Батыралиев Т. А.⁵, Карбен З. А.⁶, Гурович О. В.⁷, Фетцер Д. В.⁸, Кузнецова Т. Н.⁹, Иваненкова Е. Ю.⁹, Акбалаева Б. А.^{3,10}, Райимбек уулу Н.^{3,10}, Тойгонбаев С.¹¹, Маншарипова А. Т.⁴, Сейдалиев А. О.⁴, Зяблова Е. И.¹, Калматов Р. К.³, Иметова Ж. Б.³, Виноградская В. В.¹², Гайдукова Е. В.¹³

¹ ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского», Краснодар, РФ

² БУЗ «Бобровская районная больница» Департамента здравоохранения Воронежской области, Бобров Воронежской области, РФ

³ ВУЗ «Ошский государственный университет», г. Ош, Республика Кыргызстан

⁴ НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

⁵ Салымбеков Университет, г. Бишкек, Республика Кыргызстан

⁶ Университет Санко, Шехиткамил, Газиантеп, Турция

⁷ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, РФ

⁸ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ г. Москвы», Москва, РФ

⁹ БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, РФ

¹⁰ Медицинский центр «Ош-кардио имени М. М. Алиева», г. Ош, Республика Кыргызстан

¹¹ Южный региональный научный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Джалал-Абад, Республика Кыргызстан

¹² Клиника «Город Здоровья», Воронеж, РФ

¹³ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва, РФ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ДИФFUЗНОГО ФИБРОЗА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПОЛУЧАВШИХ ОЛМЕСАРТАН ИЛИ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН

<i>Цель</i>	Оценка в течение 12 мес возможности блокатора рецепторов ангиотензина II олмесартана (Олме) и ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора (АРНИ) сакубитрила/валсартана у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией в динамике следующих показателей хронической сердечной недостаточности (ХСН): N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), глобальная продольная деформация левого желудочка (GLS LV) при исходно установленном диффузном фиброзе миокарда (ФМ) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).
<i>Материал и методы</i>	Олмесартана медоксомил (n=56) и сакубитрил/валсартан (n=63) применяли на протяжении 12 мес у пациентов с АГ, дислипидемией и ХСН II–III функционального класса по классификации NYHA с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ). ФМ был установлен по критериям МРТ: позднее усиление гадолинием и повышенная доля внеклеточного матрикса (33% и более). Оценивали частоту сохранения позднего усиления гадолинием и повышенной доли внеклеточного матрикса (33% и более) через 12 мес, а также динамику систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), уровня NT-proBNP и GLS LV через 3, 6 и 12 мес наблюдения.
<i>Результаты</i>	Исходные показатели между группами не различались. Позднее усиление гадолинием и повышенная доля внеклеточного матрикса были исходно у всех пациентов обеих групп (100%; p=1,0) Уже через 3 мес отмечалось статистически значимое снижение САД и ДАД в обеих группах. Кроме того, контроль GLS LV в динамике показал ее статистически значимый прирост в обеих группах уже через 3 мес, и она продолжила меняться через 6 и 12 мес. Уровень NT-proBNP статистически значимо снижался в обеих группах уже через 3 мес и продолжал снижаться через 6 и 12 мес. Через 6 и 12 мес сакубитрил/валсартан превзошел олмесартан в снижении САД, уровня NT-proBNP, в восстановлении GLS LV. Через 12 мес частота сохранения патологического позднего усиления гадолинием и повышенная доля внеклеточного матрикса отмечались статистически значимо реже в группе АРНИ.
<i>Заключение</i>	Олмесартан у пациентов с АГ и дислипидемией показал свою эффективность в комплексной терапии ХСНпФВ и ФМ. АРНИ превосходил олмесартан в этом качестве, но требуются дальнейшие исследования этого вопроса.

<i>Ключевые слова</i>	Фиброз миокарда; магнитно-резонансная томография; глобальная продольная деформация левого желудочка; артериальная гипертензия; дислипидемия; хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка; олмесартан; сакубитрил/валсартан
<i>Для цитирования</i>	Shulzhenko L.V., Pershukov I.V., Batyraliev T.A., Karben Z.A., Gurovich O.V., Fettser D.V. et al. The Clinical Evolution of Diffuse Myocardial Fibrosis in Patients With Arterial Hypertension and Heart Failure With Mildly Reduced Ejection Fraction Treated by Olmesartan or Sacubitril/Valsartan. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):31–38]. [Russian: Шульженко Л.В., Першуков И.В., Батыралиев Т.А., Карбен З.А., Гурович О.В., Фетцер Д.В. и др. Клиническая эволюция диффузного фиброза миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, получавших олмесартан или сакубитрил/валсартан. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):31–38].
<i>Автор для переписки</i>	Першуков Игорь Викторович. E-mail: cardio.ru@gmail.com

Введение

Нормальный миокард состоит из кардиомиоцитов и окружающего внеклеточного матрикса в соотношении 3:1 [1, 2]. Диффузный фиброз миокарда (ФМ) встречается при различных хронических заболеваниях сердца, он возникает в результате избыточного отложения коллагеновых волокон по всему миокарду [3]. Физико-химические свойства волокон, состав коллагена и количество фиброзных отложений имеют ключевое значение во влиянии диффузного ФМ на функцию сердца и клинические исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [4].

ФМ является распространенной патологической реакцией на повреждение сердечной мышцы [2, 3]. Первоначальное повреждение миокарда может возникнуть в результате широкого спектра стимулов, приводящих к различным формам фиброза. Инициация ФМ возможна по причине воспаления миокарда, ишемии миокарда, перегрузки давлением, перегрузки объемом, генетических мутаций и др. [5, 6]. Ключевым драйвером в развитии ФМ оказываются активированные фибробласты [2]. В ответ на различные формы повреждения миокарда миокардиальные фибробласты (мФ) дифференцируются на два подтипа: активированные и профиброзные. Активированные мФ участвуют в ФМ посредством динамических взаимодействий между коллагеном, внеклеточным матриксом и клетками других типов, участвующими в формировании фиброза [7]. Часто ФМ разделяют на интерстициальный и заместительный [2].

ФМ, кроме прямого подтверждения при биопсии, может быть установлен по плазменным биомаркерам, таким как гидроксипролин, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ [7]. Однако, кроме NT-proBNP, указанные биомаркеры неспецифичны для сердца и их уровни могут повышаться при формировании фиброза в иных органах и тканях [7].

Методы визуализации, позволяющие неинвазивно оценить ФМ, включают эхокардиографию (ЭхоКГ) [8], компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) [9] и др. ЭхоКГ часто используют для дополнительной оценки ФМ, она обнаруживает последствия ФМ, такие как истончение стенки желудочка, а также локальные и глобальные нарушения деформации, в том числе глобальной продольной деформации левого желудочка – ЛЖ (global longitudinal strain, GLS LV). МРТ в диагностике ФМ использует T1-картирование и позднее усиление гадолинием (late gadolinium enhancement – LGE) [10]. LGE – это «разностный тест», который основан на более медленном выведении контрастных веществ на основе гадолиния из внеклеточного матрикса. LGE считается «золотым стандартом» в оценке ФМ [11].

В последнее время ФМ стали рассматривать в качестве перспективной терапевтической мишени, а фиброгенез рассматривать как динамический процесс, способный к значительному снижению темпов прогрессирования при определенных условиях или даже к регрессу. Устранение провоцирующего агента считают одним из основных и наиболее эффективных терапевтических подходов. Но в современной практике наиболее реалистичной терапевтической стратегией является замедление прогрессирования. При этом, как оказывается, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона, статины оказывают антифибротические эффекты [12–14]. Ранее олмесартан вместе со статином показал в животной модели аддитивные эффекты комбинированной блокады рецептора АТ1 и ГМГ-КоА-редуктазы на ремоделирование левого желудочка у крыс, перенесших инфаркт [15], и его сравнение с сакубитрилом/валсартаном в разных клинических сценариях поддерживается стабильным интересом исследователей [16–19].

Цель

Оценить в течение 12 мес возможности блокатора рецепторов ангиотензина II олмесартана (Олме) и ангиотензиновых рецепторов и непрелизина ингиби-

тора (АРНИ) сакубитрила/валсартана у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией в динамике следующих показателей ХСН: NT-proBNP, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), GLS LV при исходно установленном диффузном ФМ по данным МРТ.

Материал и методы

С октября 2021 г. по август 2022 г. в 13 центрах 4 стран (Россия, Турция, Казахстан, Кыргызстан) были включены 119 пациентов, которые соответствовали критериям включения и находились под дальнейшим наблюдением до 12 мес (до выполнения повторной МРТ сердца с контрастным усилением). Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в данном нерандомизированном проспективном исследовании.

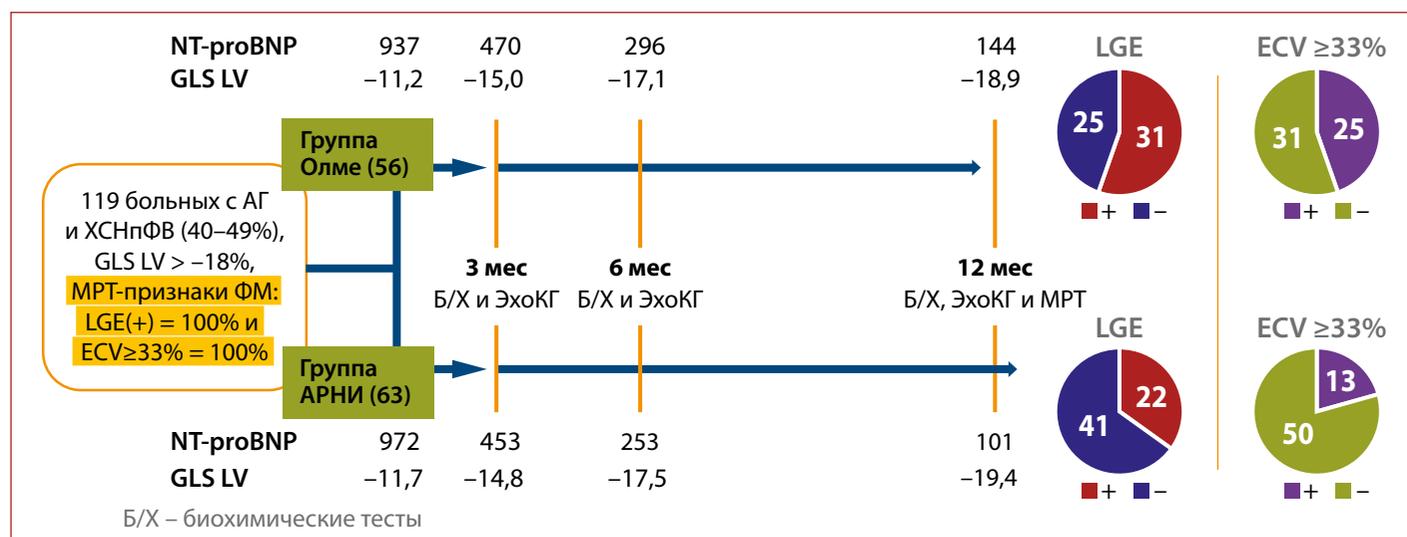
Критериями включения были наличие у пациента АГ без противопоказаний к назначению блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ), причиной которой оказалась АГ (другие причины исключены), дислипидемия (принимая во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена: общий холестерин – ОХС >4,9 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности – ХС ЛНП >3,0 ммоль/л), повышенный исходный уровень NT-proBNP (от 450 до 3000 пг/мл), нарушенный GLS LV (выше 18%), наличие LGE+ (позже 10 мин от введения агента) на МРТ сердца с контрастированием, повышенная доля внеклеточного объема (≥33%) на МРТ сердца.

Критериями исключения были: возраст старше 75 лет, симптоматическая АГ, верифицированная ранее ишемическая болезнь сердца – ИБС (в том числе перенесенный инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство

или операция коронарного шунтирования), выраженный врожденный или приобретенный порок сердца, выраженная гипертрофическая кардиомиопатия, кардиомиопатия Такоцубо, амилоидоз, беременность, любые формы неклапанной фибрилляции предсердий, ишемический или геморрагический инсульт, любые ревматические болезни, любая стадия ожирения, сахарный диабет 2-го типа с уровнем гликированного гемоглобина выше 7,5%, тяжелая анемия, хроническая болезнь почек 4–5-й стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²), злокачественные новообразования, любые состояния, требующие назначения нестероидных противовоспалительных средств или глюкокортикостероидов.

По выбору кардиолога пациентов с АГ по причине сохраняющегося повышенного артериального давления (АД) переводили с эналаприла, лизиноприла, периндоприла на олмесартана медоксомил (кардосал/hipersar; группа Олме, n=56) или на АРНИ сакубитрил/валсартан (юперлио/entresto; группа АРНИ, n=63). Дозу олмесартана в течение первых 4 нед подбирали с повышением от 10 до 40 мг через каждые 2 нед, подбор дозы сакубитрила/валсартана осуществляли согласно инструкции к препарату. Увеличение дозы прекращали при достижении систолического АД (САД) 120 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) 70 мм рт.ст. или ниже. Кроме выбранного препарата, по которому пациенты были разделены на 2 группы (Олме и АРНИ), все пациенты получили назначения согласно Европейским рекомендациям от 2021 г. по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [20], а именно: биспролол или метопролола сукцинат, эплеренон, дапаглифлозин. Кроме того, пациентам с исходной дислипидемией (ОХС >4,9 ммоль/л и/или ХС ЛНП >3,0 ммоль/л) назначали гиполипидемическую терапию аторвастатином в дозе от 40 до 80 мг/сут или розувастатином в до-

Центральная иллюстрация



зе от 20 до 40 мг/сут (в отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛНП через 3 мес к терапии статином пациентам назначали дополнительно эзетимиб в дозе 10 мг/сут).

У всех пациентов определяли исходно общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Выполняли ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование АД, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансэхокардиальную ЭхоКГ с расчетом GLS LV, МРТ сердца с внутривенным введением гадолиния. В дальнейшем амбулаторный клинический контроль и контроль лабораторных и ЭхоКГ-показателей проводили через 3, 6, 12 мес. МРТ-контроль осуществляли через 12 мес.

ЭхоКГ с расчетом показателей деформации ЛЖ осуществляли на аппаратах Philips EPIQ 7. МРТ сердца выполнялась на аппаратах Ingenia (1.5T) производства Philips и Optima MR450w (1.5T) производства GE с применением специальных поверхностных сердечных катушек с необходимым количеством элементов. Пациенты получали в общей сложности 0,15 ммоль гадопентрола на 1 кг массы тела внутривенно. Протоколы МРТ, картирования, контрастирования и расчетов ECV описаны [5, 6] и были в точности нами воспроизведены. Долю внеклеточного объема (ExtraCellular Volume [ECV] fraction) при МРТ сердца с контрастированием рассчитывали по следующей формуле:

$$ECV = (1 - \text{гематокрит} \{Hct\}) \cdot (1/T1\text{-миокард после контрастирования} - 1/T1\text{-миокард нативный}) / (1/T1\text{-объем крови после контрастирования} - 1/T1\text{-объем крови нативный}).$$

Для оценки LGE мы ориентировались на время от 10 мин после введения контрастного вещества.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 12.5 («Tulsa», США). Для оценки распределения данных использовали тест Колмогорова–Смирнова. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если распределение нормальное, или как медиана и интерквартильный размах, если распределение отличалось от нормального. Категориальные переменные выражены в виде частот и процентов. Непрерывные переменные сравнивали между группами с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни, в зависимости от вида распределения. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Клинические данные пациентов и назначенные дозы препаратов приведены в табл. 1.

Динамика всех наблюдаемых показателей за 12 мес приведена в табл. 2.

Через 3 мес терапии средняя доза олмесартана была $22,3 \pm 6,9$ мг, а средняя доза сакубитрила/валсартана –

Таблица 1. Исходные данные пациентов

Показатель	Группа Олме	Группа АРНИ	Р
Число пациентов	56	63	–
Число мужчин, n (%)	25 (45)	30 (48)	0,7433
Средний возраст, годы (диапазон)	57±9 (34–68)	55±9 (33–66)	0,2287
СД 2-го типа, n (%)	14 (25)	13 (21)	0,6041
ХБП 3-й стадии, n (%)	13 (23)	16 (25)	0,7989
ИМТ, кг/м ²	26±3	27±3	0,0721
Гемоглобин, г/л	129±12	125±13	0,0850
Гематокрит, %	44±5	42±4	0,2285
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,5±0,3	4,4±0,3	0,0721
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,2±1,7	5,8±1,9	0,2310
СОЭ, мм/ч	14±5	15±4	0,2285
NT-проBNP, пг/мл	937±426	972±541	0,6982
Общий ХС, ммоль/л	5,6±1,4	5,4±1,3	0,4208
ХС ЛНП, ммоль/л	3,7±1,2	3,5±1,3	0,3869
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,1±0,4	0,1761
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,5	1,7±0,4	0,2285
СРБ, мг/л	5,9±1,8	6,3±1,3	0,1640
Калий, ммоль/л	4,3±0,7	4,5±0,6	0,0960
Креатинин, мкмоль/л	85±16	80±19	0,1257
Мочевина, ммоль/л	6,6±2,7	6,1±2,9	0,3342
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,6	5,2±1,3	0,7077
HbA1c, %	7,1±0,3	7,0±0,3	0,0721
ЧСС исходно, уд/мин	82±9	80±10	0,2561
САД, мм рт. ст.	175±15	173±13	0,4538
ДАД, мм рт. ст.	104±8	101±10	0,0757
ФВ ЛЖ, %	46±3	45±4	0,1294
GLS LV, %	-11,2±1,9	-11,7±2,2	0,1898
ECV, %	37±3	36±3	0,0721
LGE + исходно, n (%)	56 (100)	63 (10%)	1,0
Бисопролол/метопролола сукцинат, n	37/19	40/23	0,7758
Бисопролол, мг	6,1±2,1	6,4±2,2	0,4497
Метопролола сукцинат, мг	67,1±37,2	60,3±31,0	0,2792
Эплеренон, мг	34,5±11,8	36,1±13,3	0,4913
Розувастатин/аторвастатин, n	23/33	33/30	0,2173
Розувастатин, мг	26,1±8,5	28,5±9,8	0,1587
Аторвастатин, мг	54,5±18,5	50,7±15,6	0,2267

Олме – олмесартана медоксомил; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ИМТ – индекс массы тела; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; NT-проBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок; HbA1c – гликированный гемоглобин; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS LV – глобальная продольная деформация левого желудочка; ECV – доля внеклеточного объема; LGE (+) – позднее усиление гадолинием.

Таблица 2. Динамика наблюдаемых показателей на протяжении 12 мес

Показатель	Группа Олме	Группа АРНИ	р
САД 3 мес, мм рт. ст.	152±13	148±13	0,0965
ДАД 3 мес, мм рт. ст.	91±9	90±8	0,5223
САД 6 мес, мм рт. ст.	141±10	133±9	0,0482
ДАД 6 мес, мм рт. ст.	83±8	81±9	0,2050
САД 12 мес, мм рт. ст.	127±9	119±7	0,0289
ДАД 12 мес, мм рт. ст.	76±8	74±7	0,1485
NT-proBNP 3 мес, пг/мл	453±267	470±233	0,7114
NT-proBNP 6 мес, пг/мл	296±179	253±161	0,1703
NT-proBNP 12 мес, пг/мл	144±38	101±33	0,0207
GLS LV 3 мес, %	-15,0±2,1	-14,8±2,1	0,6050
GLS LV 6 мес, %	-17,1±2,0	-17,5±2,0	0,2784
GLS LV 12 мес, %	-18,9±2,2	-19,4±2,0	0,1966
ФВ ЛЖ 12 мес, %	49±4	48±4	0,1761
ECV 12 мес, %	31,9±2,0	31,0±1,7	0,0091
ECV >32% 12 мес, n (%)	25 (45)	13 (21)	0,0104
LGE+ 12 мес, n (%)	31 (55)	22 (35)	0,0252

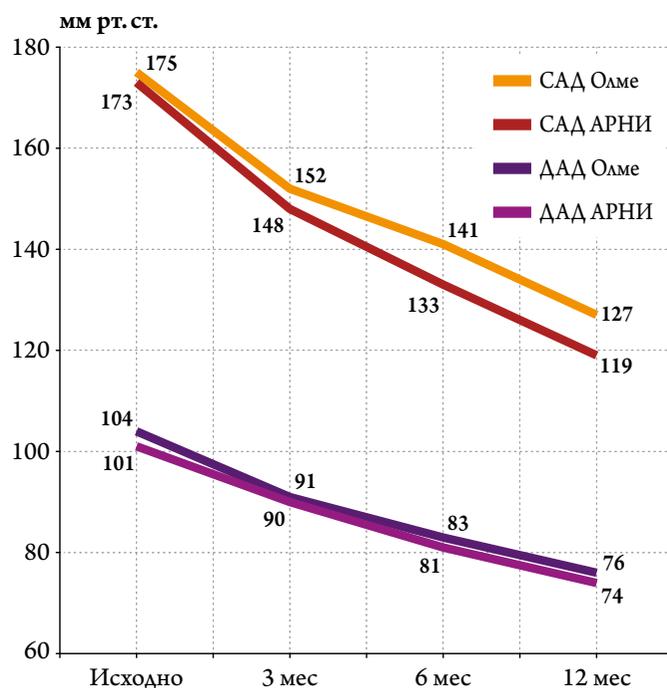
Олме – олмесартана медоксомил; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; GLS LV – глобальная продольная деформация левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ECV – доля внеклеточного объема; LGE (+) – позднее усиление гадолинием.

106,3±29,7 мг. При этом через 3 мес среднее САД по группам было 152±13 мм рт. ст. против 148±13 мм рт. ст. ($p>0,05$), а ДАД по группам – 91±9 мм рт. ст. против 90±8 мм рт. ст. ($p>0,05$). Динамика САД и ДАД на протяжении 12 мес приведена на рис. 1. Различия САД оказались статистически значимыми только через 6 и 12 мес наблюдения: 141±10 мм рт. ст. против 133±9 мм рт. ст. ($p=0,0482$) и 127±9 мм рт. ст. против 119±7 мм рт. ст. ($p=0,0289$). Для ДАД не было статистически значимых различий между группами за время наблюдения.

На фоне терапии ХСН согласно рекомендациям самочувствие больных значительно улучшилось уже через 3 мес и продолжало сохраняться на протяжении дальнейшего наблюдения до 12 мес. Эта субъективная оценка была подтверждена положительной динамикой уровня NT-proBNP, статистически значимое снижение которого отмечено в обеих группах уже через 3 мес, и динамика этого снижения была статистически значимой ($p<0,001$) в каждой последующей точке контроля (6 и 12 мес). Различия уровней NT-proBNP между группами олмесартана и АРНИ наметились только через 6 мес, но стали статистически значимыми лишь через 12 мес наблюдения, показав превосходство АРНИ над олмесартаном (101±33 пг/мл против 144±38 пг/мл; $p=0,0122$). Динамика уровня NT-proBNP приведена на рис. 2.

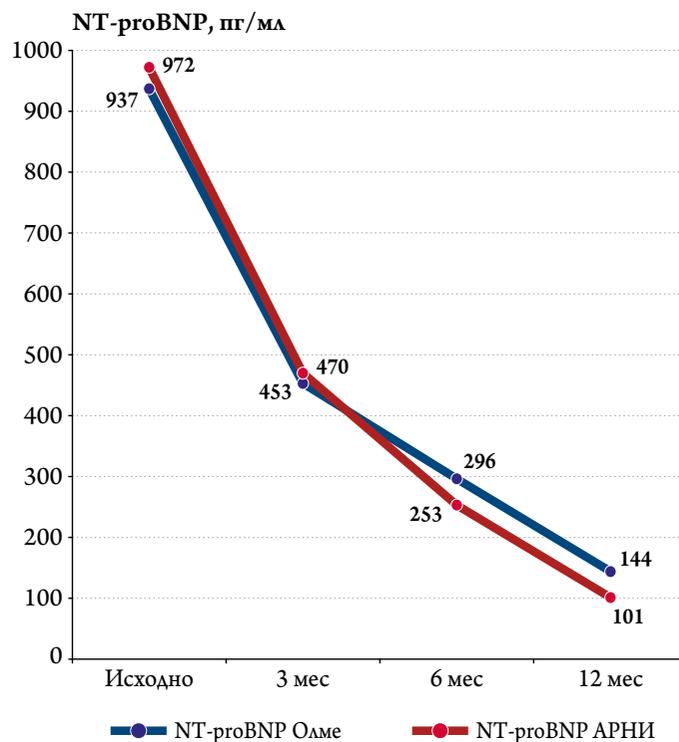
Динамический контроль эхокардиографических показателей, в первую очередь GLS LV, показал их стати-

Рисунок 1. Динамика среднего артериального давления в группах



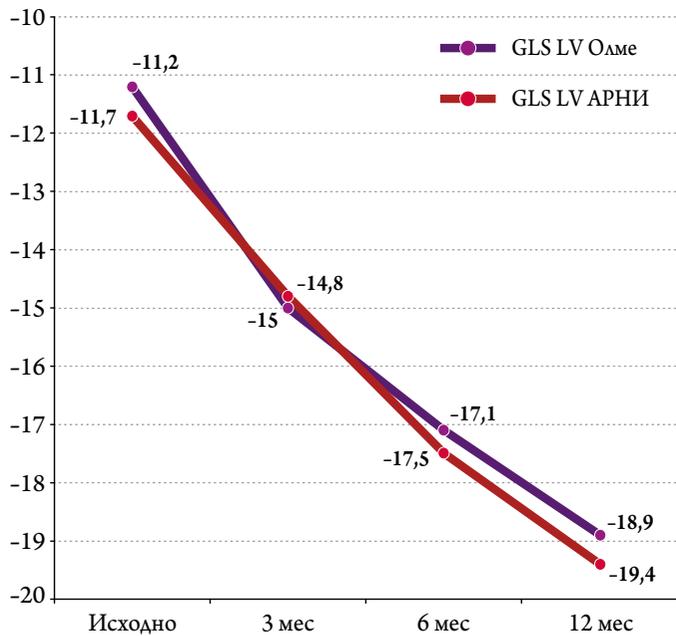
Олме – олмесартана медоксомил; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Рисунок 2. Динамика уровня NT-proBNP в группах



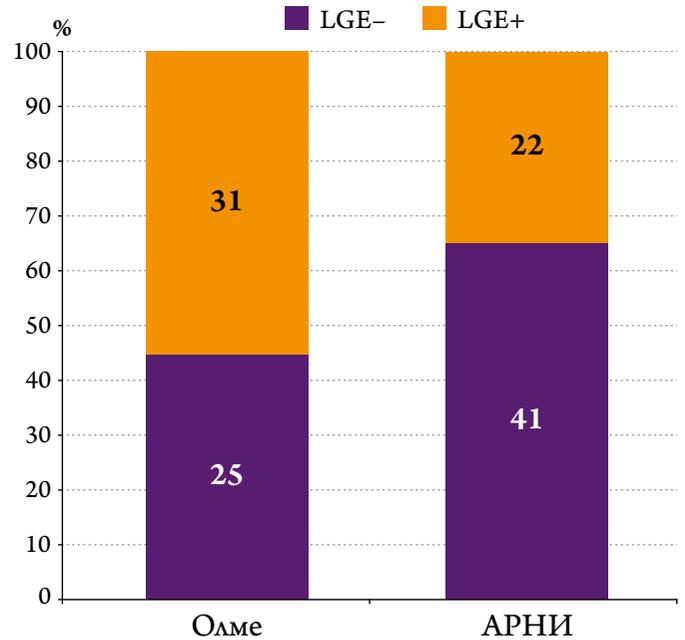
Олме – олмесартана медоксомил; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор.

Рисунок 3. Динамика GLS LV в группах



GLS LV – глобальная продольная деформация левого желудочка. Олме – олесартана медоксомил; APНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор.

Рисунок 4. Позднее усиление гадолинием в группах при МРТ через 12 мес



Олме – олесартана медоксомил; APНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; LGE (late gadolinium enhancement) – позднее усиление гадолинием.

стически значимый прирост (оцениваемый по модулю из-за отрицательного значения GLS LV) в обеих группах уже через 3 мес (рис. 3). Следует отметить, поскольку деформация – это укорочение, то показатель имеет отрицательное значение, а абсолютная величина GLS LV по модулю статистически значимо прирастала в обеих группах в каждой точке контроля. ФВ ЛЖ при этом к концу наблюдения возросла в среднем до $49 \pm 4\%$ в группе олесартана и до $48 \pm 4\%$ в группе APНИ, показав статистически значимый ($p=0,0248$) и сходный 3% прирост в обеих группах. ФК ХСН снизился за 6 мес на один класс у 91% пациентов в группе олесартана и у 98% пациентов в группе APНИ.

Через 12 мес всем пациентам повторно выполнили МРТ сердца с контрастированием гадолинием. Исходно все 100% пациентов обеих групп имели повышенную долю внеклеточного объема (ECV выше 32%) и у всех было диффузное позднее усиление гадолинием (LGE+). Через 12 мес оказалось, что диффузное позднее усиление гадолинием (LGE+) сохранялось у 31 (55%) пациента из 56 в группе олесартана, а в группе APНИ – у 22 (35%) пациентов из 63 (рис. 4). В этом APНИ статистически значимо превзошел олесартан ($p=0,0252$). Однако в обеих группах были пациенты с признаками диффузного ФМ и появилась доля пациентов, у которых на фоне терапии ХСН согласно рекомендациям через 12 мес регрессировали МРТ-признаки ФМ (LGE-). ECV через 12 мес оставался 33% или выше у 25 (45%) пациентов из 56 в группе олесартана (при среднем ECV

$31,9 \pm 2,0\%$), а в группе APНИ – у 13 (21%) пациентов из 63 (при статистически значимо меньшем среднем ECV $31,0 \pm 1,7\%$; $p=0,0091$). Доля сохранения повышенного ECV в группе олесартана оказалась статистически значимо выше, чем в группе APНИ ($p=0,0104$).

Обсуждение

Самые распространенные заболевания сердца, такие как АГ, ХСН, ИБС, могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование камер сердца, причем этот процесс характеризуется пролиферацией и переходом фибробластов в миофибробласты, повышенным образованием соединительной ткани и фиброзом [2].

Мы не стали верифицировать ФМ инвазивно, ограничившись современными МРТ-тестами. МРТ обеспечивает точную идентификацию и количественную оценку рубцов/фиброза миокарда [6].

Фиброз, даже диффузный, не является необратимым состоянием. Как показывает практика, ФМ, как локальный, так и диффузный, может регрессировать. Известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/APНИ, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендуются в качестве краеугольной терапии для пациентов с ХСНпФВЛЖ, за исключением ситуаций, когда препараты противопоказаны или не переносятся [20]. Олме в последнее время оказался в фокусе исследований метаболизма в миокарде

[18]. При этом исследователи стремятся сравнивать его прежде всего с АРНИ [16–19].

В настоящем исследовании Олме не превзошел АРНИ во влиянии на регресс диффузного ФМ. Скорее наоборот, промежуточные оценки продольной деформации ЛЖ показывали через 3 и 6 мес сходную динамику GLS LV в группах Олме и АРНИ, но через 12 мес наблюдения GLS LV был статистически значимо ниже (т. е. по модулю лучше) в группе АРНИ. Через 12 мес терапии частота сохранения LGE (LGE+) была статистически значимо меньше в группе АРНИ, составив 35%, т. е. почти у 2/3 пациентов был достигнут регресс фиброза (LGE–, и ECV в группе АРНИ у 79% через 12 мес снизились до <33%). Олмесартан смог продемонстрировать уменьшение LGE лишь в 44% случаев, и ECV снизилась до <33% также в 44% случаев. Разумеется, это была комплексная терапия, и воздействие на ФМ не ограничивалось олмесартаном или АРНИ.

Недавно опубликован дизайн исследования PROBE, в котором АРНИ сравнивается с валсартаном в регрессе диффузного интерстициального фиброза у пациентов с АГ [21]. Это продолжение поиска препаратов для регресса ФМ, который в начале XXI века начался с лозартана [22].

Что касается воздействия на АД и маркеры ХСН, то в первые 3 мес Олме сопоставимо снижал САД, ДАД и уменьшал уровни NT-проBNP, но к 6 мес АРНИ наращивал свою мощь и превосходил Олме в снижении САД, уровня NT-проBNP и GLS LV. Через 12 мес эта превосходящая мощь АРНИ подтверждалась меньшей частотой сохраняющегося диффузного ФМ.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имело ограничения: оно не было рандомизированным, число наблюдаемых пациентов было относительно небольшим. Поэтому данные о превосходстве АРНИ перед Олме требуют дальнейшей более широкой оценки в крупном рандомизированном клиническом исследовании.

Заключение

Олмесартан в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка способен вызывать регресс фиброза миокарда у отдельных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Он достаточно быстро снижает систолическое и диастолическое артериальное давление, понижает уровень маркеров хронической сердечной недостаточности, восстанавливает показатели сниженной глобальной продольной деформации левого желудочка. Однако сакубитрил/валсартан превосходит олмесартан, и это превосходство начинает быть заметным и значимым перед олмесартаном в части параметров через 6 мес, а к 12 мес дополняется статистически значимо большей частотой регресса диффузного фиброза миокарда.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 29.10.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kade A.Kh., Polyakov P.P., Muratova A.Yu., Bogdanova Yu.A., Vcherashnyuk S.P., Turova A.Yu. et al. Mechanisms of myocardial fibrosis. Modern Problems of Science and Education. 2021;2:192. [Russian: Каде А.Х., Поляков П.П., Муратова А.Ю., Богданова Ю.А., Вчерашнюк С.П., Турова А.Ю. и др. Механизмы миокардиального фиброза. Современные проблемы науки и образования. 2021;2:192]. DOI: 10.17513/spno.30609
- Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, Neubauer S, Ferreira VM. Myocardial Tissue Characterization and Fibrosis by Imaging. JACC: Cardiovascular Imaging. 2020;13(5):1221–34. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.06.030
- Barton AK, Tzolos E, Bing R, Singh T, Weber W, Schwaiger M et al. Emerging molecular imaging targets and tools for myocardial fibrosis detection. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2023;24(3):261–75. DOI: 10.1093/ehjci/jeac242
- Lewandowski D, Yang EY, Nguyen DT, Khan MA, Malahfji M, El Talawi C et al. Relation of Left Ventricular Diastolic Function to Global Fibrosis Burden: Implications for Heart Failure Risk Stratification. JACC: Cardiovascular Imaging. 2023;16(6):783–96. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.12.027
- Lurz JA, Luecke C, Lang D, Besler C, Rommel K-P, Klingel K et al. CMR-Derived Extracellular Volume Fraction as a Marker for Myocardial Fibrosis. JACC: Cardiovascular Imaging. 2018;11(1):38–45. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.01.025
- Golukhova E.Z., Aleksandrova S.A., Berdibekov B.Sh. Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):189–97. [Russian: Голухова Е.З., Александрова С.А., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и мета-анализ. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):189–97]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4776
- González A, Schelbert EB, Diez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. Biological and Translational Perspectives. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(15):1696–706. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.021
- Zaitsev V.V., Gurshchenkov A.V., Mitrofanova L.B., Ryzhkov A.V., Kazakova E.E., Badaev K.D. et al. Clinical significance of different assessment methods of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Kardiologiya. 2020;60(3):44–50. [Russian: Зайцев В.В., Гуршченков А.В., Митрофанова Л.Б., Рыжков А.В., Казакова Е.Е., Бадаев К.Д. и др. Клиническое значение различных методов оценки миокардиального фиброза при гипертрофической кардиомиопатии. Кардиология. 2020;60(3):44–50]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n561

9. Berdibekov B.Sh., Aleksandrova S.A., Golukhova E.Z. Quantitative assessment of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in noncoronarygenic ventricular arrhythmias. *Creative Cardiology*. 2021;15(3):342–53. [Russian: Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Голухова Е.З. Количественная оценка миокардиального фиброза с применением магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при некоронарогенных желудочковых аритмиях. *Креативная кардиология*. 2021;15(3):342–53]. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353
10. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W et al. Cardiac Magnetic Resonance Monitors Reversible and Irreversible Myocardial Injury in Myocarditis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(2):131–8. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.09.014
11. Golukhova E.Z., Alexandrova S.A., Bulaeva N.I., Mrikaev D.V., Gromova O.I., Berdibekov B.Sh. Prognostic value of myocardial strain by magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologija*. 2022;62(10):35–41. [Russian: Голухова Е.З., Александрова С.А., Булаева Н.И., Мрикаев Д.В., Громова О.И., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль показателей деформации миокарда по данным магнитно-резонансной томографии при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: Систематический обзор и мета-анализ. *Кардиология*. 2022;62(10):35–41]. DOI: 10.18087/cardio.2022.10.n2034
12. Spiale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiological Reviews*. 2007;87(4):1285–342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007
13. Song K, Nam Y-J, Luo X, Qi X, Tan W, Huang GN et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. *Nature*. 2012;485(7400):599–604. DOI: 10.1038/nature11139
14. Dimas V, Ayers C, Daniels J, Joglar JA, Hill JA, Naseem RH. Spironolactone Therapy is Associated with Reduced Ventricular Tachycardia Rate in Patients with Cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(3):309–14. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02888.x
15. Lee T-M, Lin M-S, Chou T-F, Chang N-C. Additive effects of combined blockade of AT 1 receptor and HMG-CoA reductase on left ventricular remodeling in infarcted rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(3):H1281–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00792.2005
16. Piña IL, Camacho A, Ibrahim NE, Felker GM, Butler J, Maisel AS et al. Improvement of Health Status Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2021;9(1):42–51. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.09.012
17. Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, Hafeez K, Chen C, Zhang J. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20(1):150–8. DOI: 10.1111/jch.13153
18. Jo S, Moon H, Park K, Sohn C-B, Kim J, Kwon Y-S et al. Design and rationale for a comparison study of Olmesartan and Valsartan On myocardial metabolism In patients with Dilated cardiomyopathy (OVOID) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022;23(1):36. DOI: 10.1186/s13063-021-05970-7
19. Rakugi H, Kario K, Yamaguchi M, Sasajima T, Gotou H, Zhang J. Efficacy of sacubitril/valsartan versus olmesartan in Japanese patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study. *Hypertension Research*. 2022;45(5):824–33. DOI: 10.1038/s41440-021-00819-7
20. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
21. Lee V, Zheng Q, Toh D-F, Pua CJ, Bryant JA, Lee C-H et al. Sacubitril/valsartan versus valsartan in regressing myocardial fibrosis in hypertension: a prospective, randomized, open-label, blinded endpoint clinical trial protocol. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1248468. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1248468
22. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-Dependent Regression of Myocardial Fibrosis Is Associated With Reduction of Left Ventricular Chamber Stiffness in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2002;105(21):2512–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000017264.66561.3D