

Ускач Т. М., Сафиуллина А. А., Макеев М. И., Саидова М. А.,
Шария М. А., Устюжанин Д. В., Жиров И. В., Терещенко С. Н.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И НЕПРИЛИЗИНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ключевые слова: сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса;
фибрилляция предсердий; обратное ремоделирование; левое предсердие; сакубитрил/валсартан

Ссылка для цитирования: Ускач Т. М., Сафиуллина А. А.,
Макеев М. И., Саидова М. А., Шария М. А., Устюжанин Д. В. и др. Влияние ингибиторов
ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на ремоделирование миокарда у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2019;59(10S):64–72

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. **Материалы и методы.** В группе из 15 пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности вследствие дилатационной кардиомиопатии и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий проанализирована динамика параметров ультразвуковых структурных и функциональных показателей левого предсердия и левого желудочка сердца на фоне 6-месячной терапии сакубитрил/валсартаном. **Результаты.** Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии использования ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на параметры ремоделирования левого предсердия, левого желудочка, а также уровни натрийуретических пептидов ANP и NT-pro-BNP. **Заключение.** Применение АРНИ может являться перспективным в плане лечения и профилактики развития ФП у пациентов с ХСН.

Uskach T. M., Safiullina A. A., Makeev M. I., Saidova M. A.,
Shariya M. A., Ustyuzhanin D. V., Zhirov I. V., Tereshchenko S. N.

FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare
of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN RECEPTORS AND NEPRILYSIN INHIBITORS ON MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction; atrial fibrillation; cardiac remodeling; left atrium; sacubitril-valsartan

For citation: Uskach T. M., Safiullina A. A., Makeev M. I., Saidova M. A., Shariya M. A., Ustyuzhanin D. V. et al.

Effect of angiotensin-nepriylisin receptor inhibitors on myocardial remodeling in patients
with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2019;59(10S):64–72

SUMMARY

Aim. To evaluate the effect of angiotensin-nepriylisin receptor inhibitors on myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. **Materials and methods.** We studied dynamics of the parameters of ultrasound structural and functional parameters of the left atrium and left ventricle of the heart was during 3-month therapy with sacubitril-valsartan in a group of 15 patients with a combination of chronic heart failure due to dilated and paroxysmal paroxysmal forms of atrial fibrillation. **Results.** Showed a statistically significant positive effect of the use of angiotensin receptors and nepriylisin inhibitors on the parameters of remodeling of the left atrium (according to transthoracic and transesophageal echocardiography), left ventricle, as well as levels of natriuretic peptides ANP and NT-pro-BNP. **Conclusion.** The use of ARNI may be promising in terms of treatment and prevention of AF in patients with heart failure.

Information about the corresponding author: Safiullina A. A., e-mail: a_safiullina@mail.ru

Введение

Хроническая СН и фибрилляция предсердий (ФП) признаются эпидемиями XXI века. ФП часто сопутствует ХСН и оказывает неблагоприятное влияние на течение и прогноз заболевания. Исследованиями последних лет показана общность ряда патогенетических механизмов развития ФП и ХСН, которая, по-видимому, и определяет крайне неблагоприятный прогноз у этой категории больных [1].

Частота распространения сочетания ФП и ХСН в популяции составляет от 1 до 2% [2]. Распространенность ФП и ХСН среди населения увеличивается с возрастом. Известно, что среди лиц старше 70 и 80 лет ФП и ХСН встречаются более чем у 10% пациентов соответственно [3, 4]. Около 50% пациентов страдают ФП, и чем тяжелее ХСН, тем выше риск развития ФП [5–7].

Результаты исследования, проведенного с участием 10 701 госпитализированного пациента с СН в 24 странах Европы, продемонстрировали, что только у 9% из них ФП была выявлена впервые, в то время как 34% ранее уже имели данное нарушение ритма [8]. ФП является наиболее распространенной аритмией у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ. Несмотря на то, что существует тесная связь между ФП и СН, имеется гетерогенность в исследованиях, касающихся клинических особенностей и прогностической значимости ФП у больных СН с сохраненной, промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ. Согласно результатам долгосрочного регистра СН Европейского кардиологического общества (ESC-HF-LT-R) [9], ФП по сравнению с синусовым ритмом ассоциировалась в каждом из трех подтипов СН с более пожилым возрастом, сниженной систолической функцией ЛЖ, предыдущими госпитализациями по поводу СН, более высокой ЧСС, а также более значимыми признаками венозного застоя, такими как периферические отеки и повышенное центральное венозное давление. Результаты теста на NT-proBNP были доступны только у 30% пациентов. Уровень NT-proBNP во всех группах, сформированных в зависимости от ФВ ЛЖ, у пациентов с ФП был выше по сравнению с пациентами с синусовым ритмом, но в целом при сниженной ФВ ЛЖ уровень пептида был значимо выше. Показатели смертности от всех причин и частота госпитализаций по поводу СН в течение всего периода наблюдения (более 2-х лет) были выше у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом во всех группах. Согласно данным российского многоцентрового проспективного когортного исследования РИФ-ХСН, в которое были включены 1003 пациента с ХСН и ФП, смертность в группе рациональной терапии ХСН в течение года составила 8,5%, а в группе нерациональной терапии – 14,8 [10].

Известно, что размер левого предсердия (ЛП) является предиктором развития СН, а увеличение ЛП и его дисфункция являются важными предикторами клинических исходов [11, 12]. По данным мета-анализа 18 исследований, посвященных изучению ХСН, максимальный объем ЛП оказался независимым предиктором смерти или необходимости в трансплантации сердца в течение 41 месяца наблюдения у 337 больных ХСН и дилатационной кардиомиопатией [13]. В исследовании Heart and Soul Study максимальный индексированный объем ЛП более 50 мл/м² ассоциировался с повышением частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН и смертности у 935 амбулаторных пациентов с ИБС без значимого поражения клапанов и нарушений ритма сердца [14].

Система натрийуретических пептидов представляет собой рациональную мишень в лечении больных ХСН ввиду своих уникальных плейотропных свойств. Лекарственные препараты, действие которых связано с влиянием на натрийуретические пептиды, к которым относится ингибитор ангиотензиновых рецепторов и ингибитор неприлизина (АРНИ) сакубитрил/валсартан, показали значительные успехи в лечении больных ХСН [15]. Таким образом, повышение защитной функции системы натрийуретических пептидов с одновременной супрессией РААС может стать одной из самых действенных стратегий в лечении больных ХСН, значимую роль при этом может играть их совместное положительное действие на параметры и функцию ЛП.

Обратное ремоделирование сердца может служить одним из основных механизмов, благодаря которым терапия АРНИ сопровождается снижением смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности [16].

В связи с этим целью данной работы было изучение влияния сакубитрил/валсартана на ремоделирование миокарда у пациентов с ХСН и ФП.

Материалы и методы

В нашей работе из 102 пациентов с ХСН и пароксизмальной формой ФП было отобрано 15 пациентов (все мужчины) в возрасте до 60 лет с ХСН, с дилатационной кардиомиопатией и пароксизмальной ФП длительностью более 6 месяцев. Такое ограничение возраста связано с возможным прогрессированием фиброза миокарда у пожилых пациентов независимо от течения основного заболевания. Критериями включения больных в исследование являлись: возраст пациентов от 18 до 60 лет, документально подтвержденная клинически манифестная ХСН с низкой ФВ ЛЖ II–IV ФК по NYHA в течение, как минимум, 3-х месяцев до скрининга в сочетании с пароксизмальной формой ФП, увеличение объема ЛП по данным трансторакальной ЭхоКГ более 58 мл.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, и все пациенты подписали информированные согласия.

Каждому пациенту исходно и через 6 месяцев после назначения сакубитрил/валсартана были проведены трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ. Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Vivid E9, GE, Norway) с использованием матричного ультразвукового датчика M5Sc-D в положении пациента лежа на левом боку с ЭКГ синхронизацией и использованием стандартных ЭхоКГ позиций в В, М, РW, СW режимах, тканевой миокардиальной доплерографии. Исследование сохранялось в цифровом формате для анализа в автономном режиме. В дальнейшем изображение обрабатывалось на рабочей станции EchoPac (version 6.1, General Electric Medical Health). По данным трансторакальной ЭхоКГ оценивались стандартные показатели: передне-задний размер ЛП, максимальный объем ЛП, индекс максимального объема ЛП, конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, передне-задний и базальный размеры ПЖ, площадь правого предсердия, масса миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ, конечные диастолические и систолические объемы ЛЖ с определением ФВ ЛЖ (biplane Simpson), систолическое давление в легочной артерии, степень регургитации митрального клапана. Оценивалось пиковое значение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (пик E), который определялся в апикальной четырехкамерной позиции с использованием импульсной волновой доплерографии. Тканевая миокардиальная доплерография проводилась при частоте более 140 кадров в секунду. Оценивались пиковые значения ранней скорости движения кольца митрального клапана от перегородочной и боковой стенок ЛЖ (Ems, Eml). Рассчитывался показатель E/E_m, косвенно отражающий давление наполнения ЛЖ (с чувствительностью 89%, специфичностью 91%) – параметр, который по данным ряда исследований тесно коррелирует с конечно-диастолическим давлением ЛЖ, давлением заклинивания легочной артерии и уровнем NT-proBNP и может использоваться для прогнозирования декомпенсации СН [17, 18].

Чреспищеводная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса (Epiq7, Philips USA) с использованием матричного ультразвукового датчика X7-2t. Исследование сохранялось в цифровом формате для анализа в автономном режиме. Оценивалась степень спонтанного эхоконтрастирования (СК) в полости и ушке ЛП с использованием следующей шкалы: 0-степень – отсутствие повышения эхогенности при усилении чувствительности ультразвукового (УЗ) сигнала; 1-степень – минимальное движение эхогенных частиц при усилении чувствительности УЗ-сигнала; 2-степень – незна-

чительное движение частиц, различимых без усиления, но с четким рисунком; 3-степень – эхогенный рисунок в виде водоворота частиц в течение всего кардиоцикла; 4-степень – значительное повышение эхогенности рисунка с медленным движением частиц. Также использовалась промежуточная шкала в случаях, когда было трудно определить целую степень СК. Для оценки скорости кровотока в ушке ЛП определялась скорость изгнания крови из ушка ЛП (V_{max}), которая в норме должна была быть более 40 см/с.

Также для оценки функциональных характеристик ЛП и ЛЖ проведены несколько серий кино-магнитно-резонансных томографий (МРТ) в различных проекциях. Кино-МРТ – изображения ориентировали по длинной оси ЛЖ в двух- и четырехкамерной позициях. Для проведения расчета конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), ударного объема (УО), ФВ и массы миокарда ЛЖ и ЛП выполнены серии исследований по короткой оси ЛЖ в двухкамерной позиции от основания до верхушки через весь ЛЖ.

Для объективной оценки ФК ХСН использовался 6-мин тест ходьбы. Исследование выполнялось согласно стандартному протоколу Opasich [19]. Для изучения качества жизни пациентов с ХСН применялся Миннесотский опросник – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) [20].

Всем пациентам проводилось мониторирование ЭКГ в течение суток с трехканальной записью ЭКГ в отведениях V₁, V₂ и V₅. Для регистрации и анализа ЭКГ применялась установка «Astrocard® HF-2» (ЗАО «Медитек», Москва).

Определение концентрации в крови предсердного натрийуретического пептида (ANP) и NT-proBNP проводилось на автоматическом анализаторе Cobas 411 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Средний возраст обследованных пациентов составил 52 [38; 55] года. Все пациенты на момент включения страдали ХСН более года, длительность заболевания – 48 [24; 60] месяцев. Из всех пациентов 12 (80%) имели II ФК ХСН, 3 (20%) – III ФК. В исследовании участвовали пациенты только с пароксизмальной формой ФП, частота зарегистрированных пароксизмов ФП в год исходно была 4 [3,0; 6,0].

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: двусторонний F – критерий Фишера, U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с применением рангового крите-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	52 [38; 55]
Мужской пол, %	100
Курение, %	26
ИМТ, кг/м ²	28 [24; 30]
ФК ХСН (НУНА)	2 [2; 3]
ФВ ЛЖ, %	35 [24; 38]
NT-proBNP, пг/мл	922 [321; 1682]
Длительность ХСН, мес.	48 [24; 60]
Длительность ФП, мес.	26 [18; 42]
Частота приступов ФП, в год	4 [3,0; 6,0]
СД 2 типа, %	20
АД, мм рт. ст.	112±11
ЧСС, уд в мин	65±6
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	87 [65; 95]
Калий, ммоль/л	4,8 [4,5; 5,0]

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), либо медианы [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], либо М±SD – среднее ± стандартное отклонение. ФП – фибрилляция предсердий; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Терапия пациентов во время наблюдения

Препараты	Процент назначения	Средние дозы, мг
Бета-блокаторы		
Бисопролол	93%	5±2,5
Амиодарон	7%	200
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)		
Эплеренон	60%	25±25
Спиринолактон	40%	25±25
Диуретики		
Торасемид	87%	5±2,5
Фуросемид	13%	40±40
Антикоагулянты		
Апиксабан	53%	10
Ривароксабан	13%	20
Дабигатран	27%	300
Варфарин	7%	7,5

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), либо М±SD – среднее ± стандартное отклонение.

рия Спирмена. Выборочные параметры, приводимые в таблице, представлены в виде М (sd) и Me [Lq;Uq], где М – среднее, sd – стандартное отклонение, Me – медиана, Lq; Uq – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято p<0,05.

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, до назначения сакубитрил/валсартана, как минимум, 30 дней находились на стабильной оптимальной терапии ХСН в состоянии компенсации заболевания (табл. 2). Всем пациентам на фоне отмены иАПФ в течение 36 часов

в дальнейшем был назначен сакубитрил/валсартан в дозе 100 мг дважды в сутки (в некоторых случаях, по показаниям, 50 мг дважды в сутки). Через месяц после начала терапии у 6 (40%) пациентов удалось достичь максимальной дозы препарата 400 мг/сутки; среднее значение дозы сакубитрил/валсартана составило 260±100 мг/сут. Пациенты находились под наблюдением в течение минимум 6 месяцев на оптимальной медикаментозной терапии с максимально возможной титрацией доз сакубитрил/валсартана.

В ходе наблюдения оценивалось клиническое состояние пациентов, качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам. У всех пациентов через 6 месяцев на фоне лечения сакубитрил/валсартаном отмечалось снижение ФК ХСН с 2,2 [2,0; 3,0] до 1,5 [1,0; 2,0] (p<0,05).

В целом по группе отмечено статистически значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам, подтверждением чему служило увеличение пройденного расстояния по данным теста 6-мин ходьбы через 6 месяцев с 391 [300;420] до 421 [400;480] м (p<0,05).

По данным опросника MLHFQ, наблюдалось снижение количества баллов с 31 [18;44] до 20 [20;38] (p<0,01) через полгода наблюдения на фоне приема препарата.

В качестве объективных критериев изменения течения ХСН у пациентов исследовались концентрации NT-proBNP и ANP. После 6 месяцев лечения сакубитрил/валсартаном отмечалось статистически значимое (p<0,05) снижение уровня NT-proBNP с 922 [321;1682] пг/мл до 371 [146;790] пг/мл и ANP с 418 [274;520] пг/мл до 295 [266;441] пг/мл.

По данным суточного мониторирования ЭКГ достоверного изменения ЧСС не отмечалось за весь период наблюдения (исходная 24-час ЧСС – 64 [70; 80], через 6 месяцев – 62 [58; 66] уд/мин, p=0,46). Количество желудочковых и наджелудочковых экстрасистол за 24 часа снизилось, однако статистически незначимо (с 1018 [116; 2 101] до 668 [16; 1 705], p=0,46 и со 184 [29; 1 017] до 71 [10; 376], p=0,83 соответственно). Статистически значимого снижения САД за 6 месяцев терапии сакубитрил/валсартаном зарегистрировано не было (исходно – 110 [102; 120] мм рт. ст., по окончании наблюдения – 105 [90; 112] мм рт. ст., p=0,07). В течение полугодия ни у одного пациента не развилось документированного пароксизма ФП, а также не было ни одной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Для оценки обратного ремоделирования миокарда пациентам проводилось как трансторакальная, так и чреспищеводная ЭхоКГ. Результаты представлены в таблице 3. На фоне терапии АРНИ у пациентов статистически значимо увеличилась ФВ ЛЖ, уменьшился размер ЛЖ.

В качестве показателей ремоделирования ЛП были оценены следующие параметры: передне-задний размер

ЛП, объем и индекс объема ЛП, степень СК в ушке ЛП, скорость кровотока в ушке ЛП, а также показатель степени диастолической дисфункции E/E'. Отмечается уменьшение линейного размера, объема ЛП, индекса объема ЛП. По данным чреспищеводной ЭхоКГ определялось увеличение скорости кровотока в ушке ЛП и уменьшение степени спонтанного Эхо-контрастирования в ушке и полости ЛП. Эта динамика позволяет косвенно судить об увеличении деформационной способности ЛП и является фактором, свидетельствующем об обратном ремоделировании. Дополнительным фактором, способствующим изменению размеров ЛП, явилось уменьшение среднего показателя степени митральной регургитации. Полученные данные, указывающие на обратное ремоделирование ЛП, особенно значимы для пациентов с пароксизмальной формой ФП.

В ходе наблюдения получена также статистически значимая динамика уменьшения размеров ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ.

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые сильные корреляции между уменьшением изучаемых ЭхоКГ параметров ЛП (размер и объем ЛП, индекс объема ЛП) и снижением уровня NTpro-BNP ($r=0,81$, $p=0,0001$; $r=0,73$, $p=0,003$; $r=0,73$, $p=0,003$). Подобные связи обнаружены и с предсердным пептидом ANP ($r=0,76$, $p=0,001$; $r=0,77$, $p=0,005$; $r=0,74$, $p=0,005$).

Всем пациентам до начала терапии сакубитрил/валсартаном и по окончании наблюдения для оценки функциональных характеристик ЛП и ЛЖ проведены несколько серий кино-МРТ в различных проекциях. По результатам МРТ сердца через 6 месяцев так же, как и по данным ЭхоКГ, у большинства пациентов отмечена тенденция к уменьшению размеров полостей сердца, однако статистической значимости не получено, вероятнее всего, ввиду малого количества наблюдений (табл. 4).

В качестве клинического примера приводим случай пациента А., 45 лет, наблюдавшегося в нашей клинике в течение длительного времени. Впервые СН развилась у пациента в 2010 году в возрасте 37 лет и дебютировала остро развившейся декомпенсацией по обоим кругам кровообращения. Пациент был госпитализирован в стационар с выраженной одышкой в покое, наличием застойных явлений в легких, отеками нижних конечностей. По данным ЭхоКГ было зарегистрировано расширение полостей сердца, снижение ФВ ЛЖ до 27%. Пациенту было проведено всестороннее обследование, включая коронароангиографию и МРТ сердца с контрастированием гадолинием, и выставлен диагноз дилатационной кардиомиопатии. Была назначена терапия ХСН, включая ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики. В течение года состояние пациента оставалось стабильным,

Таблица 3. Динамика показателей ЭхоКГ на фоне лечения

Показатель	Исходно	6 мес.	p
ФВ ЛЖ, %	35 [24,0; 38,0]	41 [27,0; 49,0]	0,009
КДР ЛЖ, см	6,3 [5,9; 7,3]	6,1 [5,6; 6,9]	0,025
КСР ЛЖ, см	5,2 [4,6; 6,1]	4,5 [4,3; 6,1]	0,004
КДО ЛЖ, мл	184,5 [151,0; 226,0]	172,0 [124,0; 225,0]	0,09
КСО ЛЖ, мл	116,0 [92,0; 195,0]	90,0 [70,0; 163,0]	0,09
ЛП, см	4,4 [3,9; 5,1]	4,0 [3,7; 4,6]	0,006
V ЛП, мл	89 [60; 122]	70 [52; 104]	0,05
ПП, см	1,99 [1,75; 2,23]	1,94 [1,80; 2,0]	0,64
ММЛЖ, г	235,0 [197,0; 270,0]	212 [175,0; 238,0]	0,029
иММЛЖ, г/м ²	115,0 [105,0; 134,0]	103,0 [94,0; 112,0]	0,028
ПЗРПЖ, см	2,8 [2,7; 2,9]	2,8 [2,6; 2,9]	0,73
4АС ПЖ, см	4,1 [3,5; 4,7]	3,9 [3,5; 4,6]	0,72
СДАА, мм рт. ст.	23 [20; 50]	21 [20; 43]	0,79
СПП, см ²	16 [14; 21]	16 [14; 19]	0,49
MReg, степень	2 [2; 3]	1 [1; 2]	0,000003
V (скорость) ушка ЛП, см/с	45 [28; 60]	50 [40; 70]	0,03
СК ЛП, степень	2 [1; 2]	1 [1; 1]	0,0000001
СК ушка ЛП, степень	2 [2; 2]	2 [1; 1]	0,0001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	43 [30; 56]	33 [28; 43]	0,05
E/E', у. е.	10 [7; 12]	8 [5; 10]	0,05

Данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечный систолический размер ЛЖ, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ – конечный систолический объем ЛЖ, ЛП – левое предсердие, ПЗРПЖ – передне-задний размер ПЖ, 4АС ПЖ – базальный размер ПЖ, СПП площадь ПЖ, MReg – митральная регургитация, V (скорость) ушка ЛП – скорость в ушке левого предсердия, СК ЛП – спонтанное контрастирование в ушке левого предсердия, СК ушка ЛП – спонтанное контрастирование в ушке левого предсердия, индекс объема ЛП – индекс объема левого предсердия.

зарегистрирован прирост ФВ ЛЖ до 35%. Еще через 6 месяцев на фоне стрессовой ситуации у пациента развилась пароксизм ФП, который привел к декомпенсации СН и госпитализации. На фоне постоянного контроля и динамического наблюдения состояние пациента оставалось стабильным, в течение 7 лет ФВ ЛЖ сохранялась в пределах 37–39%, госпитализаций по поводу декомпенсации СН не было. На момент принятия решения о назначении пациенту сакубитрил/валсартана терапия пациента была в следующем объеме: периндоприл 2,5 мг/сутки, бисопролол 2,5 мг/сутки, спиронолактон 25 мг/сутки, торасемид 2,5 мг/сутки, апиксабан 5 мг/сутки. При многочисленных попытках титрации доз у пациента развивалась стойкая гипотония. Пациенту после 36-часовой



ОСШ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



ЮБИЛЕЙНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



МОСКВА

06-07.12.2019

Генеральный
спонсор



Главные
спонсоры

 NOVARTIS

 Abbott

отмены периндоприла был назначен сакубитрил/валсартан в дозе 50 мг 2 раза в сутки. В течение последующих 6 недель удалось титровать дозу сакубитрил/валсартана до целевой 200 мг 2 раза в сутки. Результаты наблюдения пациента через 6 месяцев представлены в таблице 5.

При назначении сакубитрил/валсартана пациенту с длительным стабильным течением ХСН удалось достигнуть максимального эффекта этого класса препаратов в виде выраженного увеличения ФВ ЛЖ, которая в течение многих лет наблюдения не менялась, и уменьшения размеров всех камер сердца (рис. 1). Соответственно, наблюдается процесс обратного ремоделирования миокарда. Показательным является не только повышение толерантности к физической нагрузке, но и снижение уже исходно низкого (на фоне оптимальной медикаментозной терапии) уровня NT-proBNP. Также у пациента не было зарегистрировано нарушений ритма в течение полугода наблюдения.

Обсуждение

Патофизиологические основы причинно-следственной связи между ХСН и ФП до настоящего времени полностью не определены. Тахисистолическая форма ФП может привести к кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, и впоследствии к развитию СН. Механизмами, ответственными за снижение сократительной функции ЛЖ, связанными с ФП, являются быстрая и/или нерегулярная частота желудочковых сокращений и нейрогуморальная активация, которые приводят к изменению гемодинамики. ФП может также привести к снижению сердечного выброса, АД, переносимости физической нагрузки и появлению легочного застоя – клиническим проявлениям СН [3]. В свою очередь, течение ХСН часто осложняется развитием ФП, что ведет к быстрому ухудшению прогноза.

Также необходимо отметить, что двунаправленный механизм взаимодействия между СН и ФП может способствовать сочетанному течению этих заболеваний и ухудшению прогноза. Вклад предсердия в сердечный выброс исключен при ФП, что, в свою очередь, ведет к дисфункции желудочков. С другой стороны, при СН повышается давление в ЛП и происходит его дилатация и активация нейрогуморальных систем, что может приводить к развитию ФП [21, 22].

Информация о ремоделировании предсердий у пациентов с СН ограничена и непоследовательна [23, 24]. В различных работах имеются данные об укорочении, увеличении и неизменности продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов у пациентов с СН [25–27]. Подобно животным моделям, у пациентов с СН обычно наблюдается структурное ремоделирование предсердий, включая фиброз [28, 29]. Терапевтическое

Таблица 4. Динамика показателей МРТ сердца с контрастированием

Показатель	Исходно	6 мес	p
ФВ ЛЖ, %	29,1 [20,0; 39,0]	47,9 [26,0; 52,0]	0,03
КДР ЛЖ, мм	66,4 [56,0; 74,0]	62,6 [53,0; 67,0]	0,07
КСР ЛЖ, мм	55,9 [48,0; 68,0]	51,9 [42,0; 59,0]	0,065
КДО ЛЖ, мл	256,5 [162,0; 326,0]	229,6 [168,0; 274,0]	0,6
КСО ЛЖ, мл	190,9 [99,0; 260,0]	148,2 [97,0; 174,0]	0,3
ЛП, мм	45,3 [38,0; 53,0]	41,2 [35,0; 44,0]	0,06
КДР ПЖ, мм	38,0 [35,0; 43,0]	37,0 [35,0; 42,0]	0,80
КСР ПЖ, мм	27,0 [22,0; 33,0]	27,0 [22,0; 33,0]	0,77

Данные представлены в виде медианы [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечный систолический размер ЛЖ, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ – конечный систолический объем ЛЖ, ЛП – левое предсердие, КДР ПЖ – конечный диастолический размер ПЖ, КСР ПЖ – конечный систолический размер ПЖ.

воздействие на РААС способствует увеличению ФВ ЛЖ и препятствует процессам ремоделирования миокарда у пациентов со сниженной систолической функцией [17].

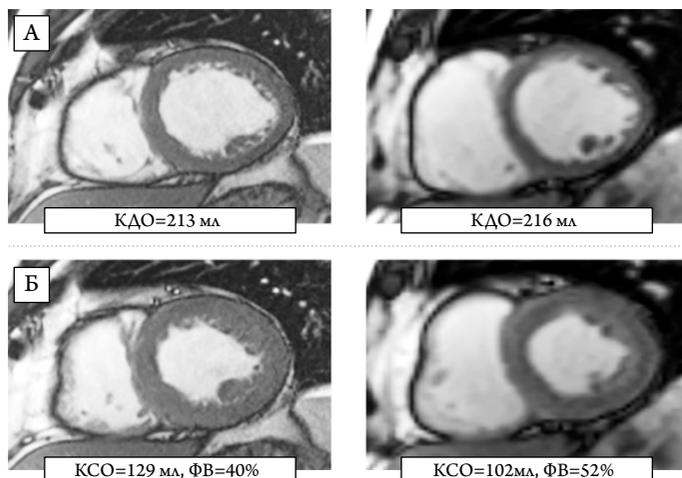
Результаты недавно опубликованного мета-анализа показывают, что раннее назначение сакубитрил/валсартана при СН способствует обратному ремоделированию миокарда у пациентов с СН [17]. В этот анализ были включены 20 опубликованных исследований с АРНИ с 2010 по 2019 год, объединившие всего 10175 пациентов. При анализе в подгруппах в зависимости от ФВ ЛЖ

Таблица 5. Динамика клинико-функциональных показателей пациента А.

Показатель	Исходно	6 мес.
ФВ ЛЖ, %	38	52
КДР ЛЖ, см	6,3	6,2
КСР ЛЖ, см	4,9	4,6
КДО ЛЖ, мл	216	213
КСО ЛЖ, мл	129	102
ЛП, см	4,0	3,6
NTproBNP, пг/мл	190	70
ANP, пг/мл	196	90
Тест 6 мин ходьбы, метры	320	410
V ЛП, мл	80	66
V (скорость) ушка ЛП, см/с	60	70
СК ЛП, см/с	2	1
СК ушка ЛП, см/с	2	1

КДРАЖ – конечный диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечный систолический размер ЛЖ, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ – конечный систолический объем ЛЖ, ЛП – левое предсердие, V ЛП – объем левого предсердия, V (скорость) ушка ЛП – скорость ушка левого предсердия, СК ЛП – спонтанное контрастирование в левом предсердии, СК ушка ЛП – спонтанное контрастирование ушка левого предсердия.

Рисунок 1. Изменения размеров сердца по данным МРТ на фоне приема сакубитрила/валсартана у пациента А.



А – систола, Б – диастола

в исследованиях со сниженной ФВ получено положительное влияние АРНИ по сравнению с ингибиторами АПФ/блокаторами рецепторов АП на все показатели обратного ремоделирования миокарда (конечные систолический и диастолический объемы и размеры ЛЖ, объем ЛП, индекс массы ЛЖ), в то время как при сохраненной систолической функции значимые изменения отмечены только по показателям индекса массы ЛЖ и объема ЛП. С точки зрения развития и прогрессирования ФП у пациентов с СН уменьшение объема ЛП на фоне терапии АРНИ имеет важнейшее клиническое значение.

Следует отметить, что при исследовании влияния терапии на ремоделирование миокарда ранее не проводилось работ, касающихся прицельного изучения параметров ЛП.

Полученные в представленном нами исследовании данные у пациентов с ХСН и ФП, отобранных по возрасту, этиологии СН и форме нарушений ритма, демонстрируют улучшение течения СН по объективным и лабораторным показателям, повышение качества жизни и толеран-

ности к физическим нагрузкам на фоне терапии сакубитрил/валсартаном. Значимое улучшение сократительной способности миокарда, снижение объемов камер сердца через 6 месяцев лечения говорят о возможностях обратного развития процессов ремоделирования даже у такой сложной категории пациентов как ХСН в сочетании с ФП. Уменьшение размеров ЛП является важным фактором, способствующим снижению частоты пароксизмов ФП и замедлению прогрессирования ФП и ХСН.

Таким образом, терапия сакубитрил/валсартаном статистически значимо влияет на обратное ремоделирование ЛП и способствует повышению толерантности к физическим нагрузкам, улучшению качества жизни, снижению ФК у пациентов с ХСН и пароксизмальной формой ФП и уменьшению риска развития повторных пароксизмов ФП.

Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются малое количество наблюдений, что обусловлено тщательным отбором пациентов и отсутствием группы контроля в связи с тем, что данное исследование, которое выполнялось в рамках клинической апробации, имело жесткие рамки.

Заключение

Сакубитрил/валсартан у пациентов с ХСН и ФП приводит к значительному улучшению качества жизни пациентов, статистически значимому нарастанию ФВ и снижению уровня мозгового натрийуретического пептида и показал четкую тенденцию к обратному ремоделированию миокарда, что может являться перспективным в плане лечения и профилактики развития ФП у пациентов с ХСН. Безусловно, учитывая рост заболеваемости ФП во всем мире, необходимо дальнейшее изучение АРНИ у этой группы пациентов и проведение многоцентровых рандомизированных исследований.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, Weston SA, Roger VL. Atrial Fibrillation and Mortality in Heart Failure: A Community Study. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(6):740–6. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962688
2. Pedersen OD, Brendorp B, Køber L, Torp-Pedersen C. Prevalence, prognostic significance, and treatment of atrial fibrillation in congestive heart failure with particular reference to the DIAMOND-CHF study. *Congestive Heart Failure (Greenwich, Conn.)*. 2003;9(6):333–40. PMID: 14688506
3. Sossalla S, Vollmann D. Arrhythmia-induced cardiomyopathy. *Deutsches Arzteblatt Online*. 2018;115(19):335–41. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0335
4. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2002;13(4):399–405. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2002.00399.x
5. Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2014;10(2):305–18. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.12.005
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
7. Lee Park K, Anter E. Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Review of the Intersection of Two Cardiac Epidemics. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2013;6(1):751. DOI: 10.4022/jafib.751
8. Rivero-Ayerza M, Scholte op Reimer W, Lenzen M, Theuns DAMJ, Jordaens L, Komajda M et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart

- failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. *European Heart Journal*. 2008;29(13):1618–24. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn217
9. Zafrir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *European Heart Journal*. 2018;39(48):4277–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy626
 10. Tereshchenko S.N., Romanova N.V., Zhirov I.V., Osmolovskaya Yu.F., Golitsyn S.P. Russian Registry of Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation (RIF-CHF): Clinical and demographic characteristics of the sample upon inclusion into the Registry. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17 (6):418–26. [Russian: Терещенко С.Н., Романова Н.В., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Голицына С.П. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(6):418–26]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.6.2276
 11. Prabhu S, McLellan AJA, Walters TE, Sharma M, Voskoboinik A, Kistler PM. Atrial Structure and Function and its Implications for Current and Emerging Treatments for Atrial Fibrillation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;58(2):152–67. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.08.004
 12. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(5):1237–44. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00511-8
 13. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(8):1425–30. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02305-7
 14. Ristow B, Ali S, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of Left Atrial Volume Index to Predict Heart Failure Hospitalization and Mortality in Ambulatory Patients with Coronary Heart Disease and Comparison to Left Ventricular Ejection Fraction (from the Heart and Soul Study). *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(1):70–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.099
 15. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-niprilysin Inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
 16. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Niprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(13):e012272. DOI: 10.1161/JAHA.119.012272
 17. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K et al. Echocardiographic Evaluation of Hemodynamics in Patients with Decompensated Systolic Heart Failure. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(3):220–7. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.963496
 18. Bajraktari G, Pugliese NR, D'Agostino A, Rosa GM, Ibrahim I, Perçuku L et al. Echo- and B-Type Natriuretic Peptide-Guided Follow-Up versus Symptom-Guided Follow-Up: Comparison of the Outcome in Ambulatory Heart Failure Patients. *Cardiology Research and Practice*. 2018;2018:3139861. DOI: 10.1155/2018/3139861
 19. Opasich C. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? *European Heart Journal*. 2001;22(6):488–96. DOI: 10.1053/ehj.2000.2310
 20. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. *Heart failure*. 1987;10:198–209
 21. Heijman J, Voigt N, Abu-Taha IH, Dobrev D. Rhythm Control of Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2013;9(4):407–15. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.06.001
 22. Hohendanner F, Messroghli D, Bode D, Blaschke F, Parwani A, Boldt L-H et al. Atrial remodeling in heart failure: recent developments and relevance for heart failure with preserved ejection fraction: Guest Editorial. *ESC Heart Failure*. 2018;5(2):211–21. DOI: 10.1002/ehf2.12260
 23. Ling L-H, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;13(3):131–47. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.191
 24. Pandit SV, Workman AJ. Atrial Electrophysiological Remodeling and Fibrillation in Heart Failure. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2016;10(Suppl 1):41–6. DOI: 10.4137/CMC.S39713
 25. Schreieck J, Wang Y, Overbeck M, Schömig A, Schmitt C. Altered Transient Outward Current in Human Atrial Myocytes of Patients with Reduced Left Ventricular Function. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2000;11(2):180–92. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2000.tb00318.x
 26. Workman AJ, Pau D, Redpath CJ, Marshall GE, Russell JA, Norrie J et al. Atrial cellular electrophysiological changes in patients with ventricular dysfunction may predispose to AF. *Heart Rhythm*. 2009;6(4):445–51. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.12.028
 27. Schmidt C, Wiedmann F, Zhou X-B, Heijman J, Voigt N, Ratte A et al. Inverse remodeling of K2P3.1 K⁺ channel expression and action potential duration in left ventricular dysfunction and atrial fibrillation: implications for patient-specific antiarrhythmic drug therapy. *European Heart Journal*. 2017;38(22):1764–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw559
 28. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A et al. Atrial Extracellular Matrix Remodeling and the Maintenance of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):363–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109495.02213.52
 29. Akkaya M, Higuchi K, Koopmann M, Damal K, Burgon NS, Kholmovski E et al. Higher Degree of Left Atrial Structural Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Systolic Dysfunction: LV Systolic Dysfunction is Related to LA-SRM in AF Patients. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2013;24(5):485–91. DOI: 10.1111/jce.12090

Статья поступила 26.08.19 (Received 26.08.19)