

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гвоздева Анна Дмитриевна

**Оценка влияния ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых
рецепторов на переносимость нагрузки, качество жизни, показатели
центральной гемодинамики и течение заболевания у больных сердечной
недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и выраженной
гипертонической гипертрофией левого желудочка**

3.1.20 кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Овчинников Артем Германович

Москва 2024

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1 СНсФВ и артериальная гипертензия.....	12
1.2 Механизмы, лежащие в основе патогенеза СНсФВ у пациентов с гипертрофией левого желудочка	13
1.3 Роль хронического воспаления при СНсФВ	14
1.4 Снижение активности внутриклеточной оси циклический гуанилмонофосфат– протеинкиназа G.....	15
1.5 Натрийуретические пептиды	16
1.6 Снижение биодоступности натрийуретических пептидов при СНсФВ.....	19
1.7 Способы повышения биодоступности натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности	22
1.8 Эффекты ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана/сакубитрила.....	25
1.9 Применение валсартана/сакубитрила при СНсФВ.....	28
1.10 Заключение	29
Глава 2. Материалы и методы.....	31
2.1 Участники исследования	31
2.2 Дизайн исследования	32
2.3 Лабораторные показатели	33
2.4 Эхокардиографическое исследование в покое.....	34
2.5 Диастолический стресс тест.....	38
2.6 Оценка качества жизни.....	40
2.7 Тест с шестиминутной ходьбой.....	40
2.8 Конечные точки исследования	40
2.9 Расчёт статистической мощности исследования и статистическая обработка результатов.....	40
Глава 3. Результаты.....	42
3.1 Исходная характеристика пациентов.....	42

3.2 Безопасность применения валсартана/сакубитрила	46
3.3 Клинические показатели	47
3.4 Структурные и функциональные параметры сердца	51
3.5 Диастолическая функция левого желудочка при физической нагрузке	60
3.6 Биомаркеры.....	69
3.7 Эффективность валсартана/сакубитрила в зависимости от исходных характеристик пациентов с гипертрофией левого желудочка и СНсФВ: подгрупповой анализ	75
Глава 4. Обсуждение.....	82
Выводы	98
Практические рекомендации	99
Список сокращений	100
Список литературы	102

Введение

Актуальность темы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой здравоохранения. Согласно исследованию ЭПОХА-ХСН, проведенному на территории РФ, распространенность ХСН в 2017 г составляла 8,2 %. При этом средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I–II функционального класса (ФК) составила 8,1 год, а пациентов с ХСН III–IV ФК – 3,7 года, что свидетельствует о плохом прогнозе пациентов с ХСН любого ФК [1]. Наиболее частыми причинами ХСН у участников исследования были артериальная гипертензия (АГ, 88% случаев) и ишемическая болезнь сердца (ИБС, 59% случаев) [1].

В настоящее время более 50% пациентов с сердечной недостаточностью (СН) имеют сохранённую фракцию выброса левого желудочка (СНсФВ), и распространенность СНсФВ по отношению к СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) продолжает увеличиваться [2]. СНсФВ характеризуется тяжелым течением и плохим прогнозом: 5-летняя смертность пациентов после госпитализации по поводу декомпенсации СН достигает 65% [3]. При этом качество жизни пациентов с СНсФВ ничуть не выше, чем у пациентов с СНнФВ, а снижение переносимости нагрузок сопоставимо с пациентами, страдающими хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) выраженной степени [2]. Несмотря на большую значимость СНсФВ возможности эффективной терапии, влияющей на прогноз этого состояния, ограничены, что во многом объясняется выраженной гетерогенностью пациентов с СНсФВ с различными патофизиологическими механизмами развития СН [4].

Одним из ключевых фенотипов СНсФВ является фенотип дефицита натрийуретических пептидов (НУП) [5]. Доказано, что у пациентов с СНсФВ уровень мозгового НУП в несколько раз ниже, чем у пациентов с СНнФВ. В основном это обусловлено наличием у пациентов концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ, уменьшающей выработку НУП) и ожирения и СД 2 типа (увеличивающих их элиминацию) [5]. ГЛЖ часто встречается при СНсФВ

и является мощным фактором риска развития СН: по данным исследования с участием 223 пациентов с бессимптомным гипертоническим сердцем за 8 лет у 72% пациентов развилась СНсФВ [6,7].

Низкая биодоступность НУП приводит к снижению активности протеинкиназы G (ПКГ), играющей важную роль в нормальном протекании диастолы, способствующей уменьшению гипертрофии и фиброза ЛЖ [8]. При СНсФВ активность ПКГ значительно ниже, чем при СНнФВ [9]. Повысить ее активность можно путем повышения биодоступности НУП с помощью ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана/сакубитрила, обладающего рядом плеiotропных эффектов, в том числе антигипертрофическим, антифибротическим, противовоспалительным [10,11].

В настоящее время доказана способность валсартана/сакубитрила улучшать прогноз при СНнФВ [12]. В исследовании PARAGON-HF прием валсартана/сакубитрила при СНсФВ не сопровождался значимым снижением комбинированной конечной точки (частоты госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности ($p=0,06$)) по сравнению с валсартаном, хотя было отмечено значимое уменьшение количества госпитализаций и улучшение качества жизни [13]. Однако в PARAGON-HF концентрическая ГЛЖ была выявлена только у 12% пациентов, при этом средний ИММ ЛЖ составил 87 г/м² [14]. Т.е., пациенты, возможно, не имели подходящего субстрата для реализации всех плеiotропных эффектов препарата. Согласно нашей гипотезе, наибольший эффект от терапии валсартаном/сакубитрилом стоит ожидать у пациентов с СНсФВ, имеющих максимально сниженную биодоступность НУП, т.е. с концентрической ГЛЖ.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значимость СНсФВ, возможности эффективной терапии этого состояния ограничены, что во многом связано с гетерогенностью пациентов с СНсФВ. Одним из важных фенотипов СНсФВ является фенотип дефицита НУП, при котором наблюдается снижение активности ПКГ, играющей ключевую роль

в поддержании нормальной диастолической функции миокарда. Преодолеть проблему низкой биодоступности НУП возможно с помощью ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана/сакубитрила, обладающего рядом плейотропных эффектов, оказывающих положительное влияние при СНсФВ. Поскольку наибольший «дефицит НУП» наблюдается у больных СНсФВ, ожирением и концентрической ГЛЖ, именно у этой категории пациентов следует ожидать наибольшего эффекта от терапии валсартаном/сакубитрилом. В крупных исследованиях, изучавших применение валсартана/сакубитрила при СНсФВ, лишь небольшая часть пациентов имели ГЛЖ. В настоящее время отсутствуют работы, посвященные оценке эффективности валсартана/сакубитрила у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической ГЛЖ.

Цель исследования

Оценить влияние ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов на переносимость нагрузки, качество жизни, показатели центральной гемодинамики и течение заболевания у пациентов с выраженной гипертонической концентрической гипертрофией левого желудочка, осложнившейся развитием сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Задачи исследования

1. Оценить влияние валсартана/сакубитрила на переносимость нагрузки и качество жизни по сравнению с контрольной группой (приемом блокаторов ренин-ангиотензиновой системы: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов) у пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ.
2. Оценить влияние валсартана/сакубитрила на диастолическую и систолическую функцию обоих желудочков (в покое и по данным нагрузочного диастолического стресс-теста) по сравнению с контрольной группой у пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ.

3. Оценить влияние валсартана/сакубитрила на уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), биомаркеров фиброза и воспаления по сравнению с контрольной группой у пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ.
4. Оценить клинико-гемодинамическую эффективность валсартана/сакубитрила в подгруппах пациентов, различающихся по полу, фракции выброса, величине давления наполнения (митральному соотношению E/e') и выраженности гипертрофии ЛЖ (индексу массы ЛЖ), уровню NT-proBNP, провоспалительному статусу (уровню высокочувствительного СРБ).

Научная новизна

Впервые в рамках проспективного рандомизированного исследования исследовано влияние валсартана/сакубитрила по сравнению с приемом иАПФ/блокаторов ангиотензиновых рецепторов на переносимость нагрузки, качество жизни, показатели диастолической и систолической функции обоих желудочков, уровень NT-proBNP, биомаркеров фиброза и воспаления у пациентов с фенотипом дефицита натрийуретических пептидов, а именно с СНсФВ и выраженной гипертонической концентрической ГЛЖ.

Практическая значимость

У пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической концентрической ГЛЖ прием валсартана/сакубитрила является безопасным и сопровождается значимым улучшением функциональных возможностей и качества жизни по сравнению с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ или БАР).

У этой категории пациентов сакубитрил/валсартан превосходит блокаторы РААС по влиянию на структурные и функциональные показатели, имеющее важнейшее значение при СНсФВ: индекс массы ЛЖ, его диастолическую функцию и давление наполнения, давление в лёгочной артерии и лёгочное сосудистое сопротивление.

Терапия сакубитрилом/валсартаном оказывает более выраженные противовоспалительные и антифибротические эффекты (по данным биомаркеров) по сравнению со блокаторами РААС.

Таким образом, сакубитрил/валсартан может быть рекомендован пациентам с СНсФВ и выраженной ГЛЖ вместо блокаторов РААС (иАПФ или БАР), поскольку хорошо переносится и сопровождается значимым улучшением клинических и гемодинамических показателей.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования выставлена в соответствии с поставленными задачами. Использовались современные методы диагностики, обследования и лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Прием валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев сопровождается улучшением функциональных возможностей и качества жизни у пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ по сравнению с контрольной группой (приемом иАПФ/БАР).
2. Прием валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев у пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ сопровождается уменьшением выраженности ГЛЖ и улучшением диастолической функции ЛЖ как в покое, так и при нагрузке по сравнению с контрольной группой. Валсартан/сакубитрил не оказывает значимого влияния на сократимость левых отделов сердца и структурно-функциональные показатели правых отделов, однако сопровождается улучшением лёгочной гемодинамики у пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ.
3. Прием валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев у пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ ассоциируется со снижением уровня NT-proBNP, маркеров воспаления (вчСРБ) и фиброза (остеопонтина) по сравнению с контрольной группой.
4. Применение валсартана/сакубитрила у пациентов с ГЛЖ и СНсФВ представляется безопасным: несмотря на большее число случаев артериальной

гипотонии по сравнению с группой контроля все случаи были бессимптомными и не потребовали полной отмены препарата; прием валсартана/сакубитрила не сопровождался значимым ухудшением функции почек или развитием гиперкалиемии по сравнению с контрольной группой.

5. Клинико-гемодинамическая эффективность валсартана/сакубитрила у пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ не зависит от пола, величины фракции выброса ЛЖ и провоспалительного статуса, но зависит от тяжести структурно-функциональных изменений сердца (выраженности ГЛЖ, соотношения E/e', уровня NT-proBNP).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую и научную практику отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования основана на включении достаточного количества пациентов, использовании современных лабораторных, клинических и инструментальных методов. Результаты исследования представлены автором на российских и международных конгрессах и конференциях: Heart Failure 2021 and the World Congress on Acute Heart Failure (29 June - 1 July 2021); Всероссийская научно-практическая конференция и 61-ая сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России «Кардиология на марше» (7-9 июня 2021г).

Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 20 февраля 2024 года (протокол № 109).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в изучении литературы по теме диссертации, отборе пациентов согласно критериям включения, наблюдении пациентов, формировании базы данных, статистической обработке результатов, их анализе и последующей интерпретации. Автором проведено написание диссертационной работы, подготовлены и опубликованы печатные материалы в журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 научных статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 3 научных статьи опубликованы в журналах, включенных в международные базы цитирования (Scopus), 2 тезиса на конференциях.

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 121 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включившего в себя 186 источников. Материал иллюстрирован 13 таблицами и 21 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

На сегодняшний день около половины всех случаев СН приходится на долю СНсФВ, и распространенность СНсФВ увеличивается с каждым годом [2]. Несмотря на большую значимость СНсФВ, методы лечения, улучшающие прогноз этого состояния, значительно ограничены [3]. Патофизиологические механизмы при СНсФВ принципиально отличаются от таковых при СНнФВ, что объясняет неэффективность большинства методов лечения СНнФВ. В основе СНнФВ лежит гибель кардиомиоцитов, что приводит к развитию систолической дисфункции; СНсФВ характеризуется структурными и клеточными изменениями, включающими гипертрофию кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз и воспаление, что приводит к нарушению преимущественно диастолической функции ЛЖ [15].

Хотя до недавнего времени СНсФВ рассматривалась лишь в контексте диастолической дисфункции ЛЖ, на сегодняшний день появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что СНсФВ является системным заболеванием со сложной патофизиологией, затрагивающей как кардиальные, так и экстракардиальные нарушения [5]. У пациентов с СНсФВ, помимо нарушения диастолической функции ЛЖ, важную роль в снижении переносимости нагрузок и появлении симптомов играют также и другие факторы, такие как дисфункция ЛП, недостаточный прирост сократимости желудочков и ЧСС при нагрузке, нарушение системной и легочной вазодилатации, повышение артериальной жесткости, слабость скелетных мышц и др. [16].

Подавляющее число пациентов с СНсФВ – люди пожилого возраста, преимущественно женщины, страдающие множественными сопутствующими заболеваниями, такими как избыточная масса тела/ожирение (84%), АГ (60-80%), сахарный диабет (СД) 2 типа (20-45%), хроническая почечная недостаточность, ХОБЛ, апноэ во сне, каждое из которых вносит определенный вклад в развитие СН [5]. Недавние исследования подтверждают системный

характер СНсФВ и наличие определенных фенотипов пациентов, каждый из которых обладает специфическим набором демографических, патогенетических и клинических характеристик [4].

Учитывая гетерогенность пациентов с СНсФВ, ключевой задачей ближайших клинических исследований является более четкое выделение различных клинических фенотипов СНсФВ. Решение этой задачи позволит улучшить лечение каждого конкретного пациента с СНсФВ [3].

1.1 СНсФВ и артериальная гипертензия

На сегодняшний день более 1,3 млрд взрослого населения земного шара страдает АГ [17]. АГ является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС, СН, инсульта и др. [18]. Кроме того, АГ является наиболее распространенным фактором риска развития СН и встречается у 80% пациентов с СНсФВ [3]. По данным исследования I-PRESERVE у 64% пациентов с СНсФВ причиной развития СН была именно АГ [19].

Основными патофизиологическими механизмами развития СНсФВ у пациентов с АГ служат ГЛЖ и фиброз миокарда, способствующие развитию и прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ [20]. Течение АГ нередко осложняется развитием ГЛЖ: по данным эхокардиографии распространенность ГЛЖ варьирует от 36% до 41% среди пациентов с АГ [21]. При АГ ГЛЖ развивается преимущественно по концентрическому типу в результате повышения систолического АД и постнагрузки на ЛЖ. При этом гипертоническая ГЛЖ служит мощным и независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [22].

Концентрическая ГЛЖ является важным фактором риска развития СНсФВ: за время 8-летнего наблюдения за 223 пациентами с гипертоническим сердцем только 13% пациентов остались бессимптомными, тем временем у 72% пациентов развилась СНсФВ и у 15% - СНнФВ [7]. В большинстве случаев это было связано с ухудшением диастолической функции ЛЖ - увеличение степени

диастолической дисфункции (ДД) произошло у 62% пациентов, у которых развилась СНсФВ [7]

1.2 Механизмы, лежащие в основе патогенеза СНсФВ у пациентов с гипертрофией левого желудочка

На начальном этапе гипертоническая ГЛЖ носит адаптивный характер, однако уже на ранних стадиях гипертонического сердца (ГС) в миокарде выявляются многочисленные нарушения: изменение метаболизма клеток, нарушение функции митохондрий, апоптоз кардиомиоцитов (КМЦ), повышенный синтез белков внеклеточного матрикса, снижение коронарного резерва и др [23]. Нарушение диастолической функции в той или иной степени присутствует у всех пациентов с ГС, и чем тяжелее гипертрофия, тем более выражены диастолические нарушения [24].

Основными механизмами нарушения диастолической функции у пациентов с ГС являются замедление расслабления, повышение остаточного напряжения КМЦ и фиброз миокарда [7]. Замедление расслабления миокарда при ГЛЖ связано с нарушением фосфорилирования ряда белков (таких как фосфоламбан, тропонин I), а также со снижением плотности молекул кальциевой АТФ-азы (молекул SERCA) на мембране саркоплазматического ретикулума (СПР), в результате чего нарушается поступление ионов кальция из цитозоля внутрь СПР [25,26]. При ГЛЖ также нарушается энергетическое обеспечение клеток, в результате чего цитозольная концентрация ионов кальция снижается медленнее обычного и растяжение саркомеров в диастолу замедляется [27].

Диастолическая функция миокарда также зависит от его эластических свойств, которые определяются молекулами титина. При СНсФВ синтез более «жестких» молекул титина N2B типа, а также нарушение фосфорилирования титина приводят к увеличению остаточного напряжения КМЦ и повышению давления наполнения (ДН) ЛЖ. [28]. Было показано, что посттрансляционная модификация N2B титина с помощью фосфорилирования уменьшает пассивное напряжение КМЦ [16].

Однако основным механизмом, ответственным за прогрессирование ДД ЛЖ и переход от стадии бессимптомного ГС к СНсФВ, является избыточное накопление коллагена в интерстициальном пространстве миокарда – то есть фиброз [29]. Было показано, что у пациентов с СНсФВ выраженность фиброза в большей степени, чем жесткость КМЦ, коррелировала с тяжестью ДД ЛЖ [30]. Кроме того, выраженность фиброза, наряду с ГЛЖ, ассоциировалась с риском неблагоприятных исходов у пациентов с СНсФВ [31].

Стоит отметить, что при СНсФВ нарушается не только диастолическая функция ЛЖ: несмотря на сохранную ФВ ЛЖ у пациентов наблюдается снижение общей продольной деформации ЛЖ (GLS), что также связывают с нарастанием фиброза [3]. Кроме того, развивающийся периваскулярный фиброз приводит к снижению коронарного резерва, что может способствовать субэндокардиальной ишемии и нарушению систолической функции ЛЖ при нагрузках [3]. Как было показано в исследовании PROMIS-HFrEF, дисфункция коронарного микроциркуляторного русла и снижение коронарного резерва обнаруживаются у 72% пациентов с СНсФВ, не имеющих значимых стенозов магистральных коронарных артерий [32]. При гистологическом анализе биоптатов сердца, у пациентов с СНсФВ наблюдалось снижение плотности коронарных микрососудов и диффузный фиброз [33].

1.3 Роль хронического воспаления при СНсФВ

Таким образом, развитие СНсФВ при ГС связано с прогрессией ДД, что, в свою очередь, обусловлено несколькими патологическими процессами: фиброзом миокарда (основной процесс), замедлением расслабления, повышением остаточного напряжения КМЦ [7]. В гипертрофированном миокарде эти процессы запускаются с помощью низкоинтенсивного хронического воспаления [34].

Согласно современным представлениям, именно системному воспалению отводится основная роль в патогенезе СНсФВ. Большинство пациентов с СНсФВ имеют сопутствующие заболевания, такие как ожирение, СД 2 типа,

хроническую болезнь почек (ХБП), ХОБЛ [5]. Все эти заболевания, а также пожилой возраст индуцируют и поддерживают хронический провоспалительный статус в организме, вызывающий системную дисфункцию эндотелия, в том числе коронарного микроциркуляторного русла [35].

Активации провоспалительных и профибротических сигнальных путей также способствует повышенная гемодинамическая нагрузка на миокард, возникающая при АГ или аортальном стенозе. Экспериментальные исследования на животных показали, что при перегрузке давлением изменяется баланс белков и микроРНК, контролирующих процессы воспаления и фиброза в миокарде [36].

В ответ на воспаление коронарные эндотелиальные клетки вырабатывают активные формы кислорода и экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии к моноцитам [34]. Это способствует миграции моноцитов из кровотока в субэндотелиальное пространство миокарда, где происходит трансформация моноцитов в макрофаги и синтез ими трансформирующего фактора роста β (TGF- β). TGF- β индуцирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты; миофибробласты начинают интенсивно продуцировать коллаген, что способствует фиброзу и прогрессированию ДД ЛЖ [34]. В миокарде пациентов с СНсФВ наблюдается значительное скопление активированных макрофагов, что ассоциируется с активацией фибробластов и избыточным отложением коллагена [37-39].

1.4 Снижение активности внутриклеточной оси циклический гуанилмонофосфат– протеинкиназа G

Под действием провоспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках накапливаются активные формы кислорода, что приводит к нарушению эндотелиальной функции и уменьшению синтеза оксида азота (NO). В норме NO, проникая в КМЦ, активирует в клетках растворимую гуанилатциклазу (ГЦраств) с последующим образованием внутриклеточного мессенджера циклического гуанилмонофосфата (цГМФ). С помощью цГМФ поддерживается высокая активность протеинкиназы G (PKG) — фермента, играющего важную роль в

поддержании нормальной диастолической функции миокарда. В условиях нехватки NO в КМЦ уменьшается образование цГМФ и снижается активность PKG [37].

PKG способствует активному расслаблению миокарда, участвуя во внутриклеточном круговороте ионов кальция и влияя на фосфорилирование молекул титина [38]. В условиях низкой активности PKG фосфорилирование титина снижается, что приводит к росту остаточного напряжения КМЦ и увеличению ДН ЛЖ [39,40]. В миокарде пациентов с СНсФВ внутриклеточная концентрация цГМФ и уровень активности PKG были существенно ниже по сравнению с пациентами с СНнФВ [41]. При низкой активности PKG также снижается фосфорилирование других белков, участвующих в расслаблении ЛЖ, а именно фосфоламбана, регулирующего функцию молекул SERCA, и тропонина I, регулирующего скорость размыкания поперечных мостиков между актином и миозином (в результате чего замедляется растяжение саркомеров в диастолу) [37].

В экспериментальных исследованиях введение PKG подавляло активность TGF- β , предотвращало трансформацию фибробластов в активные миофибробласты в сердце и других тканях, блокировало внутриклеточные ростовые сигналы, связанные с развитием гипертрофии ЛЖ [[42]. На сегодняшний день имеются экспериментальные доказательства того, что активация PKG улучшает расслабление и повышает податливость ЛЖ [43,44].

Помимо этого, PKG играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса: активация сигнального пути цГФМ-PKG в гладкомышечных клетках сосудов приводит к вазодилатации с помощью воздействия на фосфатазу легких цепей миозина и фосфорилирования ряда белков, уменьшающих концентрацию Ca²⁺ в цитоплазме клеток. PKG также подавляет фиброз и пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [45].

1.5 Натрийуретические пептиды

В условиях СНсФВ активность внутриклеточной оси цГМФ-PKG снижается не только из-за малого поступления внутрь кардиомиоцитов NO, но

и в результате нарушения выработки миокардом натрийуретических пептидов (НУП).

Семейство НУП включает 3 пептида: предсердный (ANP), мозговой (BNP) и натрийуретический пептид типа С (CNP). Мозговой пептид вырабатывается преимущественно в желудочках сердца, предсердный – в предсердиях, CNP – в эндотелии сосудов. Биологические эффекты НУП обусловлены их взаимодействием с рецепторами типов А (NPR-A) для ANP и BNP и рецепторами типа В (NPR-B) для CNP. Прикрепляясь к этим рецепторам на поверхности клеточной мембраны, НУП активируют рецепторную гуанилатциклазу (ГЦрец). Под действием ГЦрец образуется вторичный внутриклеточный мессенджер цГМФ, который затем активирует PKG [37].

Основным стимулом к синтезу предсердного и мозгового НУП является механическое растяжение кардиомиоцитов, возникающее при гемодинамической перегрузке сердца [46]. CNP экспрессируется преимущественно эндотелием сосудов, однако также вырабатывается и миокардом [47]. Было показано, что экспрессия генов и уровень CNP в плазме повышены у пациентов с СН, причем высокий уровень CNP являлся предиктором неблагоприятного прогноза. В экспериментальной модели СН, индуцированной кардиостимуляцией, было отмечено 15-кратное увеличение экспрессии CNP в ЛЖ [48].

Выделяясь в кровоток, НУП вызывают расширение сосудов и усиление диуреза. Последнее достигается за счет уменьшения реабсорбции натрия в собирательных трубочках и увеличения скорости клубочковой фильтрации (через расширение приносящей артериолы) [49]. Помимо этого, НУП ослабляют почечные эффекты антидиуретического гормона и ангиотензина II, уменьшают выделение ренина и альдостерона [50]. НУП может уменьшать активность симпатической нервной системы [51].

Кроме того, НУП оказывают ряд дополнительных эффектов: ускоряют процессы расслабления миокарда, уменьшают пролиферативный ответ на

повреждение сердца и сосудов, препятствуют отложению коллагена в миокарде, поддерживают целостность эндотелиального барьера, участвуют в ангиогенезе и оказывают противовоспалительное действие [51].

В экспериментальных исследованиях ANP подавлял синтез коллагена в фибробластах и продукцию некоторых провоспалительных цитокинов [22,43], а BNP – пролиферацию клеток под действием TGF- β и уменьшал синтез белков внеклеточного матрикса коллагена I типа и фибронектина [43]. У мышей с генным дефицитом ANP отмечалось развитие АГ, гипертрофии и фиброза миокарда, расширение полости ЛЖ [52]. У мышей с генным дефицитом BNP также отмечался фиброз миокарда с повышением жесткости ЛЖ и снижением его сократимости [53]. Нарушение синтеза рецепторов NPR-A сопровождалось развитием ГЛЖ и повышенной экспрессией генов TGF- β и коллагена I типа [54].

Изначально CNP считался исключительно эндотелиальным компонентом системы НУП, однако накопленные данные свидетельствуют о том, что CNP не только участвует в регуляции тонуса сосудов, но и оказывает многочисленные кардиопротективные эффекты [47]. Взаимодействуя с рецепторами NPR-B, CNP оказывает антифибротический эффект, подавляя миграцию и дифференцировку фибробластов и продукцию коллагена [55]. В экспериментальных исследованиях CNP ингибировал экспрессию профибротических генов, а также подавлял развитие гипертрофии, вызванное ангиотензином-II [56], а инфузия CNP ослабляла экспрессию гена E-селектина и снижала уровни провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей (ФНО), макрофагального воспалительного белка-2, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6)) [57].

Было установлено, что в кардиомиоцитах присутствуют оба типа рецепторов к НУП, при этом NPR-A расположены в поперечных канальцах (Т-трубочках) и вызывают небольшое увеличение цГМФ в локальных микродоменах Т-трубочек, что однако позволяет в достаточной степени задействовать антигипертрофические механизмы [58]. Рецепторы NPR-B более

плотно и равномерно распределены по всей сарколемме. Их стимуляция с помощью CNP приводит к более выраженной активации оси цГМФ-ПКГ и фосфорилированию регуляторных белков в саркоплазматическом ретикулуме и саркомере, таких как фосфоламбан и тропонин I [58]. В недавних экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что CNP посредством активации цГМФ-ПКГ усиливает фосфорилирование титиновых пружин, а также фосфоламбана и молекул SERCA и снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6. В других исследованиях наблюдалась обратная связь между уровнями CNP и сердечным фиброзом [59].

Помимо этого, НУП активны в жировой ткани, где их эффективность определяется соотношением рецепторов NPR-A к рецепторам НУП С-типа (NPR-C) [44]. В эксперименте стимуляция NPR-A посредством ANP увеличивала липолиз в культивируемых адипоцитах человека [60]. Также было показано, что ANP может усиливать митохондриальный биогенез, вызывать активацию бурого жира и индуцировать “побурение” белой жировой ткани [61,62]. В клинических исследованиях было отмечено, что НУП увеличивали расход энергии и окисление жиров независимо от β -адренергической оси, как в жировой ткани, так и в скелетных мышцах [63,64], а полиморфизм гена NPPB, приводящий к более высоким уровням BNP, был связан с более низким ИМТ и АД и более низким риском ССЗ [65]. Таким образом, более высокие уровни НУП могут оказывать протективное действие, способствуя снижению риска СНсФВ.

1.6 Снижение биодоступности натрийуретических пептидов при СНсФВ

Повышение уровня НУП при СН принято рассматривать как компенсаторную реакцию организма, направленную на сдерживание негативного влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы (САС). Хорошо известно, что чем выше уровень НУП, тем хуже прогноз пациентов; при этом BNP и NT-proBNP используют для диагностики и стратификации риска развития СН, а по степени снижения уровня мозгового пептида делают вывод об эффективности терапии [66,67].

Однако по мере прогрессирования СН эффекты НУП ослабевают, что связано со снижением плотности и уменьшением восприимчивости рецепторов к НУП и преобладанием в кровотоке незрелых форм НУП, неспособных активировать эти рецепторы в должной мере [66].

Появление в кровотоке незрелых форм НУП, по-видимому, связано с нарушением процессинга пептидов вследствие уменьшения активности корина и других ферментов, участвующих в процессинге НУП. В экспериментальных исследованиях было показано, что при СН уровень экспрессии корина был значительно снижен как на генном, так и на белковом уровне, причем экспрессия корина была снижена уже на ранних стадиях СН, в то время как повышение экспрессии ANP и BNP отмечалось лишь на конечных стадиях [68,69]. У пациентов с СН уровень корина в плазме был значительно снижен, что ассоциировалось с повышением уровня предшественника ANP в плазме [70,71]. X. Zhou и соавт. показали, что низкий уровень корина ассоциировался с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, прогрессированием СН и ухудшением прогноза [72].

Однако наибольшее значение в снижении биодоступности НУП имеет их ускоренная элиминация. НУП из кровотока выводятся посредством двух механизмов: за счет связывания НУП с NPR-C с последующим эндоцитозом и внутриклеточным протеолизом; за счет расщепления НУП ферментом – нейтральной эндопептидазой II типа, или неприлизином [66]. При СН отмечается ускорение обоих процессов [73].

Неприлизин разрушает все биологически активные НУП, обладая более высоким сродством к ANP и CNP и более низким сродством к мозговому натрийуретическому пептиду [74]. Помимо этого, неприлизин разрушает ряд других субстанций, в том числе брадикинин, субстанцию P, адреномедуллин, ангиотензин I и II, эндотелин и др. [75]. Неприлизин не разрушает N-концевые фрагменты предшественников НУП, и при проведении клинических исследований с ингибиторами неприлизина для оценки эффективности терапии

следует ориентироваться на NT-proBNP [76]. Установлено, что концентрация растворимой формы неприлизина повышена у пациентов с СН и является предиктором неблагоприятного прогноза [77,78].

При СНсФВ биодоступность НУП в несколько раз ниже, чем при СНнФВ, из-за чего многие эксперты называют этот фенотип СН синдромом «дефицита НУП» [5]. Помимо общих причин уменьшения восприимчивости организма к действию НУП, при СНсФВ имеются собственные причины, свойственные именно этому фенотипу СН.

Одной из причин дефицита НУП является наличие у пациентов с СНсФВ концентрической ГЛЖ. Как отмечено ранее, основным пусковым механизмом выделения НУП, в большей степени мозгового НУП, является избыточное растяжение миокарда, что обычно выражается в виде повышения диастолического напряжения на стенке ЛЖ. Однако многие пациенты с СНсФВ имеют концентрическую ГЛЖ, при которой влияние ДН на диастолическое напряжение нивелируется утолщенными стенками и небольшим размером полости. Поэтому диастолическое напряжение (а значит, и уровень НУП) у таких пациентов может значимо не возрастать, несмотря на повышенное ДН [79].

Большую роль в снижении биодоступности НУП играют также ожирение и резистентность к инсулину — состояния, часто встречаемые при СНсФВ. При этих состояниях увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление из кровотока НУП [80]. По сравнению с лицами с нормальным ИМТ, у лиц с ожирением повышено содержание NPR-C в жировой ткани, что приводит к снижению соотношения NPR-A/NPR-C и ослаблению клеточного ответа на НУП [62]. Также появляются данные о роли расовой принадлежности и гиперандрогении у женщин в снижении биодоступности НУП [3].

Все это объясняет более низкое содержание НУП у пациентов с СНсФВ по сравнению с таковым у пациентов с СНнФВ [81]. В связи с этим в последних

европейских рекомендациях по диагностике СНсФВ уровень мозгового НУП не является обязательным диагностическим критерием и рассматривается лишь как один из возможных критериев СНсФВ [6].

1.7 Способы повышения биодоступности натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности

В свое время было высказано предположение, что, если преодолеть проблему низкой биодоступности НУП при СН, это позволит в полной мере воспользоваться ценными эффектами данных пептидов.

Вначале было предложено вводить НУП в организм извне. В ранних клинических исследованиях была выявлена способность рекомбинантного препарата BNP неситрида оказывать выраженный натрийуретический эффект, а также снижать ДН ЛЖ и повышать сердечный выброс [82]. В нескольких работах были подтверждены положительные гемодинамические эффекты неситрида при острой декомпенсации СН (ОДСН), и в течение некоторого времени препарат рассматривался в качестве терапии при ОДСН [83,84]. Однако в последующем метаанализе применение препарата ассоциировалось с увеличением смертности и частоты почечной дисфункции [85]. В связи с этим было проведено крупное исследование ASCEND-HF, по данным которого препарат не оказывал значимого влияния на смертность или повреждение почек, но вызывал симптомную и бессимптомную гипотонию [86]. В настоящее время неситрид не рекомендован для назначения при ОДСН в повседневной клинической практике.

Перечисленные недостатки неситрида относятся главным образом к применению препарата в условиях острой декомпенсации гемодинамики, однако мало что известно о длительном применении BNP в условиях хронической СН. В 2012г. Н. Chen и соавт. доложили результаты одноцентрового исследования, выполненного в клинике Мейо (США), в ходе которого пациентам с хронической СНсФВ на протяжении 8 недель 2 раза в день подкожно вводили BNP. Введение препарата сопровождалось уменьшением выраженности симптомов и

активности ренина плазмы, улучшением структуры и функции ЛЖ (в частности, снижением ДН наполнения ЛЖ и объема ЛП) и не вызывало дисфункцию почек [87]. В еще одном исследовании подкожное введение VNP дважды в день пациентам с субклинической диастолической дисфункцией (стадия В ХСН) на протяжении 12 недель сопровождалось снижением ДН и улучшением диастолической функции ЛЖ, увеличением диуреза, натрийуреза, экскреции цГМФ с мочой, а также тенденцией к увеличению СКФ без развития тахифилаксии [88].

Основываясь на растущих данных о плеiotропных эффектах НУП, в настоящее время проводятся клинические исследования с синтетическими аналогами НУП. Согласно существующей гипотезе, такие пептиды обладают уникальными биологическими свойствами, высокой специфичностью в отношении рецепторов-мишеней и, следовательно, минимальными системными эффектами. Одним из таких пептидов является сендеритид, который был синтезирован путем слияния CNP и DNP (Dendroaspis NP, представитель семейства НУП, выделенный из яда зеленой змеи мамбы, обладающий выраженным натрийуретическим и диуретическим действием и высокой устойчивостью к ферментативной деградации) и способен активировать как NPR-A, так и NPR-B, используя уникальные свойства обоих рецепторов. *In vitro* сендеритид стимулировал выработку цГМФ в фибробластах в большей степени, чем VNP или DNP, оказывая выраженное антипролиферативное действие и в значительной степени подавляя выработку коллагена. При этом пептид обладал минимальным гипотензивным эффектом [89].

Недавно было проведено проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для оценки безопасности, переносимости и влияния сендеритида на СКФ у пациентов со стабильной ХСН, где 18 пациентов с СНнФВ I–IV ФК были рандомизированы в соотношении 2:1 приема сендеритида или плацебо. Инфузия сендеритида безопасно переносилась пациентами и сопровождалась повышением уровня цГМФ в плазме и моче, без

развития гипотензивных и других побочных эффектов. Кроме того, у пациентов со сниженной функцией почек (СКФ менее 60 мл/мин), было отмечено увеличение СКФ на фоне инфузии препарата, что согласуется с данными доклинических исследований [90].

Повысить биодоступность НУП при СН можно еще одним способом – путем уменьшения деградации эндогенных НУП. F. Martin и соавт. показали, что прием ингибитора неприлизина кандоксатрила у собак с СН сопровождался увеличением продолжительности фазы компенсации заболевания, а также усиливал почечные эффекты НУП, уменьшал задержку натрия и подавлял активацию альдостерона [91]. Однако помимо НУП неприлизин разрушает и ангиотензины, поэтому блокада неприлизина чревата накоплением ангиотензина II, что может привести к ослаблению гемодинамических эффектов НУП [92]. Прием изолированного ингибитора неприлизина кандоксатрила у здоровых добровольцев повышал уровень не только НУП, но и ангиотензина II и эндотелина I [93], а у пациентов с СН кандоксатрил не давал значимых клинических эффектов [94]. Это послужило стимулом к созданию препаратов, способных одновременно повышать биодоступность НУП (за счет блокады неприлизина) и подавлять активность РААС.

Первым препаратом, сочетающим в себе свойства ингибитора неприлизина (сакубитрила) и блокатора РААС (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – АПФ), стал препарат омапатрилат. Однако в исследованиях омапатрилата при СНнФВ были получены противоречивые результаты. Так, в исследовании IMPRESS омапатрилат превзошел ингибитор АПФ лизиноприл по влиянию на показатели гемодинамики [95]. В отличие от этого, в исследовании OVERTURE не было выявлено различий между омапатрилатом и эналаприлом по влиянию на общую смертность и частоту госпитализаций. В этом же исследовании в группе омапатрилата чаще возникал ангионевротический отек (0,8% по сравнению с 0,5% в группе эналаприла) [96].

Поскольку блокаторы ангиотензиновых рецепторов не подавляют деградацию кининов, риск развития ангионевротического отека при их применении существенно ниже, чем при использовании ингибиторов АПФ. Поэтому следующим шагом стало создание препарата, сочетающего в себе свойства ингибитора неприлизина сакубитрила и блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана.

1.8 Эффекты ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана/сакубитрила

На сегодняшний день валсартан/сакубитрил является единственным препаратом, включающим ингибитор неприлизина и применяющимся в клинической практике. Валсартан/сакубитрил обладает гипотензивным, диуретическим эффектом, уменьшает высвобождение ренина и альдостерона, вызывает снижение активности САС. Помимо этого, препарат обладает противовоспалительными, антифибротическими и антигипертрофическими свойствами [97].

В исследованиях была отмечена способность валсартана/сакубитрила уменьшать массу миокарда ЛЖ [98,99]. В нескольких работах прием препарата приводил к уменьшению толщины стенки ЛЖ, массы миокарда ЛЖ и конечно-систолического размера ЛЖ по данным эхокардиографии [99–101]. Schmieder RE и соавт. в рамках рандомизированного двойного слепого исследования сравнили влияние валсартана/сакубитрила и олмесартана на ИММЛЖ у 114 пациентов с АГ и высоким пульсовым давлением. В группе приёма валсартана/сакубитрила было выявлено более выраженное снижение ИММЛЖ по сравнению с группой олмесартана как через 12 нед, так и через 52 нед [102].

Кроме того, в ряде исследований отмечены антифибротические свойства валсартана/сакубитрила. В экспериментальных исследованиях прием препарата способствовал снижению жесткости миокарда, уменьшению фиброза и массы миокарда ЛЖ, что также сопровождалось снижением соотношения E/e' при эхокардиографии [103,104]. В работе Volla GB и соавт. валсартан/сакубитрил снижал уровни профибротических маркеров (альдостерон, sST2, тканевый

ингибитор металлопротеиназы-1, галектин-3, PINP, PIIINP) [105]. В исследовании PARADIGM-HF приём валсартана/сакубитрила у пациентов с СНнФВ ассоциировался со снижением уровня маркеров фиброза и повышением уровня маркеров деградации коллагена [106].

В нескольких клинических исследованиях также была отмечена противовоспалительная активность валсартана/сакубитрила. Было отмечено значительное снижение уровня СРБ у пациентов с СН на фоне лечения валсартаном/сакубитрилом [107]. По данным Cassano V и соавт. шестимесячный прием валсартана/сакубитрила сопровождался снижением уровня провоспалительных маркеров [108]. Схожие результаты были получены и в другом исследовании, где применение препарата в течение 3 месяцев у пациентов с АГ и СН сопровождалось снижением провоспалительных маркеров и улучшением функции эндотелия [109].

Кроме того, в ретроспективном анализе исследования PARADIGM-HF у пациентов с диабетом и СНнФВ, получавших валсартан/сакубитрил, наблюдалось более выраженное снижение гликированного гемоглобина и более низкая потребность в инициации инсулинотерапии, чем в группе пациентов, принимавших эналаприл [110]. Способность валсартана/сакубитрила улучшать контроль гликемии может быть связана с увеличением уровней НУП и цГМФ, а также одного из субстратов неприлизина - глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [110,111].

Не менее важен и гипотензивный эффект валсартана/сакубитрила. Несмотря на наличие в распоряжении клиницистов большого арсенала гипотензивных препаратов, во всём мире целевой уровень АД достигается редко, что диктует необходимость поиска новых лечебных подходов. В клинических исследованиях валсартан/сакубитрил превосходил блокаторы ангиотензиновых рецепторов олмесартан [112,113] и валсартан [114,115] по влиянию на АД, что было подтверждено в последующем метаанализе [116]. В исследовании PARAMETER с участием 454 пожилых пациентов с высоким пульсовым давлением валсартан/сакубитрил в большей степени снижал артериальную

жѐсткость по сравнению с монотерапией олмесартаном, и в группе валсартана/сакубитрила реже возникала необходимость в усилении гипотензивной терапии [117].

В одном из крупнейших исследований при СНсФВ PARAGON-HF, в котором приняли участие 4822 пациентов, 15% пациентов страдали резистентной АГ (определяемой как отсутствие достижения целевых значений АД на фоне трех и более антигипертензивных препаратов, включающих диуретик). Более того, у 135 человек (2,8%) не удалось достичь контроля АД, несмотря на лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов. При этом наличие резистентной АГ являлось независимым предиктором неблагоприятного прогноза: пациенты с резистентной гипертензией имели более высокий риск госпитализации по поводу СН, инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности. Прием валсартана/сакубитрила у этой категории пациентов оказался более эффективным в отношении снижения и достижения целевого АД, чем монотерапия валсартаном [118]. Вероятным механизмом, посредством которого валсартан/сакубитрил вызывает более выраженное снижение АД, является увеличение количества биологически активных НУП и опосредованная ими активация цГМФ, что приводит к вазодилатации, натрийурезу и способствуют дополнительному ингибированию РААС и САС, а также эндотелина и вазопрессина [119,120].

Валсартан/сакубитрил продемонстрировал исключительно высокую клиническую и прогностическую эффективность при СНнФВ. Наиболее весомые доказательства положительного влияния препарата при СНнФВ были получены в крупном исследовании PARADIGM-HF, в котором 8 442 пациентов с СНнФВ были рандомизированы в группы приема эналаприла или валсартана/сакубитрила. Исследование было прекращено раньше запланированного срока ввиду значительного преимущества комбинации перед эналаприлом по влиянию на смертность и частоту госпитализаций из-за СН [12].

В открытом исследовании PROVE-HF применение препарата у 794 пациентов с СНнФВ в течение года сопровождалось значимым повышением

фракции выброса ЛЖ, уменьшением объема левых камер сердца, снижением ДН ЛЖ и уровня NT-proBNP [121]. Доказаны высокая эффективность и безопасность валсартана/сакубитрила при его применении пациентами с обострением СН по факту стабилизации их состояния (исследования PIONEER-HF и TRANSITION) [122,123], а также при лечении пациентов с гемодинамически значимой функциональной митральной недостаточностью (исследование PRIME) [124].

1.9 Применение валсартана/сакубитрила при СНсФВ

Возможность применения данного препарата у пациентов с СНсФВ оценивалась в нескольких клинических исследованиях. В многоцентровом пилотном исследовании PARAMOUNT у пациентов, принимавших валсартан/сакубитрил, было отмечено значимое снижение концентрации NT-proBNP, а также уменьшение размера левого предсердия и улучшение функционального класса СН по сравнению с пациентами, принимавшими валсартан [76].

С учётом положительного результата этой работы было организовано и проведено крупное многоцентровое исследование PARAGON-HF по оценке влияния валсартана/сакубитрила на заболеваемость и смертность при СНсФВ. В нем приняли участие 4822 пациента с СНсФВ и повышенным уровнем НУП, которые были рандомизированы в группы приёма валсартана/сакубитрила или валсартана. В исследовании PARAGON-HF терапия валсартаном/сакубитрилом не привела к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от ССЗ и частоты госпитализаций по поводу СН (снижение составило 13% по сравнению с группой валсартана; $p=0,059$), хотя было отмечено значимое снижение числа госпитализаций и улучшение качества жизни [13]. В ходе подгруппового анализа была выявлена неоднородность эффектов валсартана/сакубитрила: статистическая значимость основной конечной точки достигалась в подгруппе пациентов с более низкой ФВ (меньше 57%), а также у женщин [125,126]. Вторичный анализ исследования PARAGON-HF также показал, что валсартан/сакубитрил значимо снижал уровни NTproBNP,

высококчувствительного тропонина Т (вч-ТnТ) и маркеров фиброза (sST2, TIMP-1, PIIINP) по сравнению с валсартаном [127].

В крупном исследовании PARALLAX валсартан/сакубитрил не оказывал значимого влияния на переносимость нагрузки и качество жизни по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией СН [128]. Однако согласно вторичному анализу этого исследования прием препарата сопровождался статистически значимым снижением уровня NTproBNP, что коррелировало со снижением частоты госпитализаций по поводу СН [129].

В 2022 году Guo Y и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования, целью которого была оценка эффективности и безопасности валсартана/сакубитрила у пациентов с СНсФВ и почечной недостаточностью, получающих поддерживающий гемодиализ. Примечательно, что в этом исследовании большинство пациентов (75% участников) имели ГЛЖ. Авторы показали, что прием валсартана/сакубитрила сопровождался статистически значимым снижением систолического и диастолического АД и ЧСС, снижением уровня NTproBNP и вч-ТnI, уменьшением ИММ ЛЖ, размеров и объемов ЛЖ и ЛП, а также снижением СДЛА и улучшением диастолической функции ЛЖ. При этом прием препарата был безопасным и не сопровождался развитием серьезных побочных явлений, таких как гипотония, гиперкалиемия или ангионевротический отек [130].

По данным проведенного метаанализа, несмотря на отсутствие статистически значимого снижения смертности от всех причин или смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов с СНсФВ, принимавших валсартан/сакубитрил, наблюдалось снижение числа госпитализаций по поводу СН и предотвращение ухудшения функции почек [131].

1.10 Заключение

На сегодняшний день более половины пациентов с СН имеют сохраненную ФВ ЛЖ. Распространенность СНсФВ увеличивается с каждым годом, и до сих пор ведется поиск эффективных средств лечения, способных улучшить прогноз этого состояния.

Патофизиологические механизмы при СНсФВ принципиально отличаются от таковых при СНнФВ, что объясняет неэффективность большинства методов лечения СНнФВ. Поскольку СНсФВ является крайне гетерогенным состоянием, в центре внимания исследователей становится выделение определенных фенотипов СНсФВ для детального изучения конкретных патогенетических механизмов и подбора терапии в каждой подгруппе пациентов.

Одним из важнейших фенотипов СНсФВ является фенотип дефицита НУП, при котором наблюдается снижение активности ПКГ, играющей ключевую роль в поддержании нормальной диастолической функции миокарда. Добиться повышения активности ПКГ можно путем увеличения биодоступности НУП с помощью валсартана/сакубитрила, обладающего плеiotропными эффектами, в том числе антифибротическим, антигипертрофическим и противовоспалительным.

Наибольший «дефицит НУП» наблюдается у больных СНсФВ, ожирением и концентрической ГЛЖ. У таких больных перспективным выглядит применение ингибиторов неприлизина, уменьшающих деградацию НУП. Стоит отметить, что в крупных исследованиях, изучавших применение ингибитора неприлизина, валсартана/сакубитрила, при СНсФВ, распространенность ГЛЖ была невысокой. Согласно нашей гипотезе, наиболее подходящими кандидатами для терапии валсартаном/сакубитрилом будут больные с АГ и выраженной концентрической ГЛЖ и СНсФВ, имеющих максимально сниженную биодоступность НУП.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Участники исследования

Настоящее рандомизированное контролируемое открытое одноцентровое исследование было проведено в Отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

В исследование были включены пациенты с умеренной/тяжелой гипертонической концентрической ГЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ ≥ 109 г/м² у женщин и ≥ 132 г/м² у мужчин, относительной толщиной стенок ЛЖ $>0,42$) и верифицированной стабильной СН II-III функционального класса (по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца) с сохранённой ФВ ЛЖ ($>50\%$). Диагноз СНсФВ был установлен с помощью алгоритма диагностики СНсФВ, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, на основании симптомов и признаков СН в сочетании со структурными и/или функциональными нарушениями сердца и/или повышенным уровнем NT-proBNP >125 пг/мл [6]. Поскольку на сегодняшний день доказано, что у многих пациентов с СНсФВ уровень NT-proBNP может быть ниже диагностического порога, повышение концентрации NT-proBNP не рассматривалось в качестве обязательного критерия включения. Однако в случае более низкого уровня NT-proBNP (<125 пг/мл), верификация диагноза осуществлялась путем обнаружения повышения ДН ЛЖ во время диастолического стресс теста (ДСТ).

В исследование не включались пациенты, которым не представлялось возможным выполнить нагрузочный тест, а также пациенты с постоянной формой трепетания или фибрилляции предсердий, значимым поражением клапанов сердца (более чем незначительным стенозом или более чем умеренной регургитацией), признаками ишемии миокарда во время ДСТ; ХБП 4-5 ст; иными причинами СНсФВ (инфильтративные заболевания миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия и др).

Все участники исследования подписали информированное согласие; исследование проводилось в соответствии с основными положениями

Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (11/2019). Исследование было зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov (NCT03928158).

2.2 Дизайн исследования

В период с февраля 2018 г. по октябрь 2021 г. было обследовано 104 пациента с концентрической ГЛЖ; 43 пациента не соответствовали критериям включения/исключения (в основном из-за альтернативных причин ГЛЖ), еще 8 человек отказались от участия в активной фазе исследования. Таким образом, в финальную когорту был включен 61 участник (рисунок 1). Участники исследования были распределены методом конвертной рандомизации в соотношении 1:1 в группу приёма валсартана/сакубитрила в максимально переносимой дозе (до 400 мг/сут; $n = 30$) или группу индивидуально подобранной медикаментозной терапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор ангиотензиновых рецепторов (БАР) максимально переносимой дозе (контрольную группу, $n = 31$) сроком на 24 недели (рисунок 1). Как исследователи, так и пациенты были проинформированы о назначенном лечении. Титрация дозы препаратов в обеих группах проводилась с интервалом в 2 недели.

Помимо исследуемых препаратов все пациенты принимали средства стандартной терапии по поводу СН (β -блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона), которая оставалась стабильной на протяжении 3 месяцев до начала исследования. Всем пациентам исходно и через 24 недели проводилось клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя оценку клинического состояния (определение функционального класса СН, проведение 6-минутного теста ходьбы, оценку качества жизни по Миннесотскому опроснику), эхокардиографию в покое и при нагрузке, анализ крови на определение уровня биомаркеров.

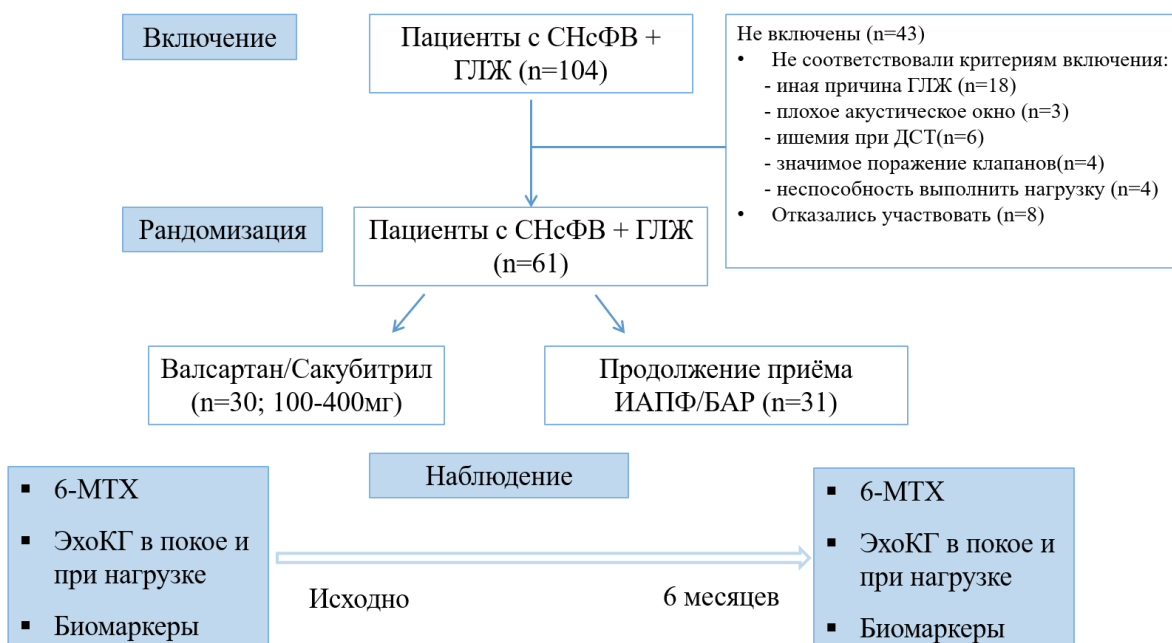


Рисунок 1. - Дизайн исследования

2.3 Лабораторные показатели

Анализ всех лабораторных показателей проводился в лаборатории ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва). У всех пациентов были определены биохимические показатели (уровень калия, креатинина крови), проводился подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. В настоящей работе также анализировали маркеры гемодинамического стресса (NT-proBNP), воспаления (С-реактивный белок (вчСРБ), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1)) и фиброза (С-концевой пропептид проколлагена типа I (PICP), N-концевой пропептид проколлагена типа III (P11NP), ростовой фактор дифференциации-15 (GDF-15), галектин-3, растворимый ST2, остеопонтин).

Образцы крови брали исходно, а также через 24 недели приёма исследуемых препаратов. Концентрации биомаркеров измеряли в сыворотке крови пациентов. Уровни NT-proBNP измеряли с помощью автоматизированного электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Roche Diagnostics, Германия). Количественное определение уровня вчСРБ проводили иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматического анализатора BN ProSpec производства («Dade-Behring»,

Германия) при использовании реагента CardioPhase hsCRP («Siemens», США). Анализ остальных биомаркеров (MCP-1, PICP, PIIINP, GDF-15, галектин-3, sST2, остеопонтин) проводили с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) согласно протоколу производителей.

2.4 Эхокардиографическое исследование в покое

Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковых аппаратах Vivid S-70 и Vivid E95 (GE Healthcare, Норвегия). Для повышения точности измерений усредняли значения, полученные в 3 и более последовательных сердечных циклах. В ходе исследования определяли структурные и функциональные показатели сердца, доплеровские показатели диастолической функции обоих желудочков, показатели лёгочной гемодинамики.

У каждого пациента были определены размеры и объёмы ЛЖ, максимальный объём ЛП, толщина стенок ЛЖ, масса его миокарда и ФВ ЛЖ согласно действующим рекомендациям [132]. Объёмы камер сердца и ФВ рассчитывали методом Симпсона. Значения массы миокарда ЛЖ и максимального объёма ЛП индексировали к площади поверхности тела. Массу миокарда ЛЖ определяли линейным методом по формуле куба [132]. Критерием для диагностики ГЛЖ являлся индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) более 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин [132]. Относительную толщину стенки (ОТС) определяли как (толщина межжелудочковой перегородки + толщина задней стенки ЛЖ)/конечный диастолический размер ЛЖ с дальнейшей классификацией ГЛЖ на концентрическую (ОТС > 0,42) или эксцентрическую (ОТС ≤ 0,42) гипертрофию [132].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока (МК) и кровотока в легочных венах (ЛВ), а также тканевого доплеровского исследования [133]. При этом определяли максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е_{МК}) и наполнения в систолу предсердий (А_{МК}) и их соотношение (Е/А_{МК}); время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР_{ЛЖ}); время замедления

кровотока раннего диастолического наполнения ЛП ($DT_{МК}$); продолжительность наполнения ЛЖ в систолу предсердий (A_{dur}); максимальные скорости диастолического подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу ($e'_{МК}$) и соотношение $E/e'_{МК}$, максимальные скорости диастолического смещения основания ЛЖ в систолу предсердий ($a'_{МК}$) и его систолического смещения ($s'_{МК}$); соотношение максимальных скоростей диастолического антероградного и систолического кровотоков в ЛВ ($S/D_{ЛВ}$), продолжительность обратного диастолического кровотока в ЛВ (Ar_{dur}); разницу продолжительности волны А и волны Ar ($A_{dur}-Ar_{dur}$); скорость распространения раннего диастолического кровотока в ЛЖ (V_p) и соотношение E/V_p . Тяжесть диастолической дисфункции ЛЖ определяли на основании критериев Американского эхокардиографического общества от 2016 года (рисунок 2) [133].

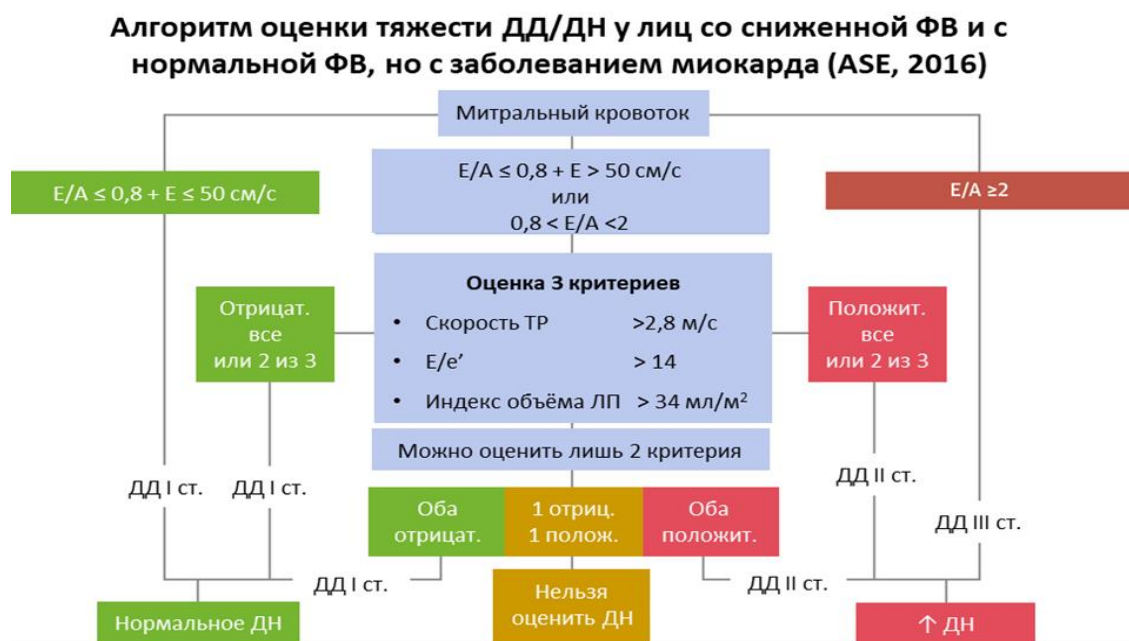


Рисунок 2. - Алгоритм оценки степени диастолической дисфункции и давления наполнения левого желудочка у пациентов со сниженной фракцией выброса и у пациентов с кардиологическим заболеванием и сохранённой фракцией выброса [133].

Оценка размеров ПЖ проводилась на основании измерений базального диаметра ПЖ (в норме $<4,2$ см), проксимального размера его выносящего тракта (в норме $<3,6$ см) и конечно-диастолической площади (в норме ≤ 24 см² у мужчин

и $\leq 20 \text{ см}^2$ у женщин) [132]. Сократимость ПЖ оценивали из апикальной четырёхкамерной позиции, акцентированной на правых камерах сердца по следующим показателям: амплитуде смещения плоскости кольца трикуспидального клапана в систолу в М-режиме (показатель TAPSE, в норме $\geq 1,7 \text{ см}$); скорости смещения основания ПЖ к верхушке в систолу (показатель $s'_{\text{ПЖ}}$), измеренной в импульсно-волновом тканевом доплеровском режиме (в норме $\geq 9,5 \text{ см/с}$) и фракции изменения площади ПЖ (FAC), измеренной в двухмерном режиме, в норме FAC составляет $\geq 35\%$ [132].

Диастолическую функцию ПЖ оценивали по скорости подъёма основания правого желудочка в раннюю диастолу ($e'_{\text{ПЖ}}$; в норме $\geq 7,8 \text{ см/с}$); трикуспидальным соотношениям E/A ($E/A_{\text{ТК}}$; в норме от 0,8 до 2,1) и E/e' ($E/e'_{\text{ТК}}$; в норме $\leq 6,0$); соотношению максимальных скоростей систолического и антероградного диастолического кровотока в центральной печёночной вене ($S/D_{\text{ЦПВ}}$; в норме >1); индексу максимального объёма ПП (в норме $\leq 32 \text{ мл/м}^2$ у мужчин и $\leq 27 \text{ мл/м}^2$ у женщин) [132].

Давление в ПП (центральное венозное давление) определяли по диаметру нижней полой вены (НПВ) и степени её коллабирования на вдохе. Диаметр НПВ измеряли в субкостальной позиции в положении пациента лежа на спине. Давление в ПП считалось равным 3 мм рт. ст., если спадение НПВ превышало 50% и диаметр её был не более 21 мм. Если диаметр НПВ превышал 21 мм, и при этом она не спадалась после глубокого вдоха более чем на 50%, то давление в ПП считалось равным 15 мм рт. ст. Во всех остальных случаях давление в ПП считалось равным 8 мм [132].

Систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) определяли по максимальной скорости трикуспидальной регургитации (ТР) и расчётному давлению в ПП [132]. О величине лёгочного сосудистого сопротивления косвенно судили по времени ускорения этого кровотока в выносящем тракте правого желудочка ($AcT_{\text{ВПЖ}}$): в норме $AcT_{\text{ВПЖ}} \geq 100 \text{ мс}$, при повышении лёгочного сосудистого сопротивления $AcT_{\text{ВПЖ}} < 100 \text{ мс}$ [132].

С помощью метода speckle tracking (отслеживания спеклов) при двумерной эхокардиографии оценивали показатели деформации левых отделов сердца: общую продольную деформацию (GLS) ЛЖ и общее продольное растяжение/сжатие ЛП в различные фазы сердечного цикла (рис.3). Анализ этих показателей проводили с использованием специального программного обеспечения (версия Echo-Pac. 203, GE Healthcare); двухмерные изображения настраивались с частотой смены кадров от 50 до 80 с⁻¹.

Показатель GLS является надёжным и точным способом оценки систолической функции ЛЖ и позволяет выявлять его скрытую (субклиническую) систолическую дисфункцию. Снижение GLS часто выявляется при СНсФВ и ассоциируется с инвазивно измеренной жёсткостью ЛЖ, давлением его наполнения и уровнем НУП [134]. GLS измеряли как среднее систолическое продольное укорочение 17 сегментов ЛЖ из трёх апикальных позиций (рис.3). Признаком нормальной систолической функции ЛЖ является $GLS \leq -18\%$ [135].

Продольную деформацию ЛП рассчитывали, как среднее значение деформации 6 сегментов стенки предсердия, снятого в апикальной четырехкамерной позиции, при этом определяли следующие показатели: общее продольное растяжение ЛП в резервуарную (накопительную) фазу (LAS_r), общее продольное растяжение предсердия в конduitную фазу (LAS_{cd}), общее продольное сжатие предсердия в контрактильную фазу (LAS_{ct}) (рис.3). По мере прогрессирования диастолической дисфункции роль резервуарной и сократительной функций ЛП в наполнении ЛЖ снижаются, а роль конduitной функции, наоборот, возрастает [136].

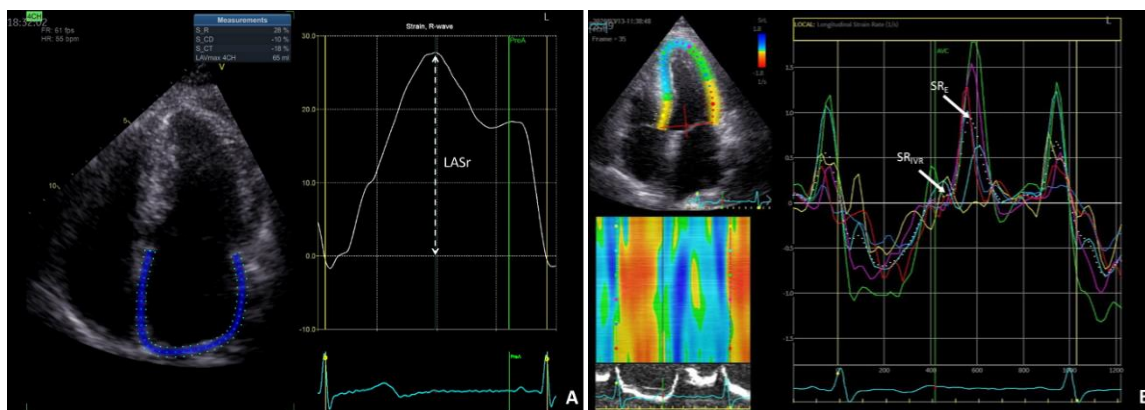


Рисунок 3. - Измерение показателей деформации ЛП (LASr, A) и глобальной продольной деформации ЛЖ во время ранней диастолы (SRE) и в течение периода изоволюмической релаксации (SRIVR, B).

Резервуарная функция ЛП определяется податливостью его стенки во время систолы желудочков и зависит от жесткости предсердия, а также от скорости растяжения ЛП, систолического укорочения ЛП и систолической функции ЛЖ. Снижение LAS_r служит чувствительным маркером структурных и функциональных нарушений ЛП и ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями [137]. У пациентов с СНсФВ снижение LAS_r является основной причиной повышения давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и легочного сосудистого сопротивления при физической нагрузке и связано с неблагоприятными клиническими исходами, а также с развитием фибрилляции предсердий (ФП) [138]. Для диагностики СНсФВ предложено использовать $LAS_r < 23\%$, а критерием диагностики повышенного ДН ЛЖ служит значение $LAS_r < 18\%$ [136].

2.5 Диастолический стресс тест

Диастолический стресс-тест выполняли для диагностики СНсФВ, а также для исключения ишемии левого желудочка и оценки переносимости нагрузки [139].

В ходе теста пациенты выполняли велоэргометрию лежа на спине с частотой педалирования 60 об/мин. Начальная нагрузка составляла 25 Вт с последующим её увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты до максимально переносимого уровня, появления симптомов, не позволяющих дальнейшее

выполнение теста или достижения целевой частоты сердечных сокращений (85% от максимальной частоты сердечных сокращений; рисунок 4) [139].

Во время теста проводилась оценка динамики ДН ЛЖ (митрального соотношения E/e' и максимальной скоростью ТР), а также, за изменения сократимости левого (митральная скорость s') и правого (ТАРСЕ) желудочков, активного расслабления ЛЖ (митральной скорости e'), преднагрузки (митральной скорости E). В ходе диастолического стресс-теста эти показатели регистрировали исходно, на высоте нагрузки (если не было полного слияния волн E и A трансмитрального кровотока) или через 1–2 минуты после прекращения нагрузки (если есть полное слияние волн E и A), а также в восстановительном периоде (через 2–3 минуты после прекращения нагрузки). При оценке соотношения E/e' усредняли значения скоростей e' , измеренных в медиальной и латеральной частях митрального фиброзного кольца.

Поскольку доплеровские показатели могут изменяться в зависимости от дыхания во время нагрузки и для минимизации ошибки измерения усредняли значения, полученные в ≥ 5 последовательных сердечных циклах. Диастолический стресс-тест считался положительным, если во время теста митральное соотношение E/e' становилось выше 14, а скорость ТР превышала 2,8 м/сек [139].

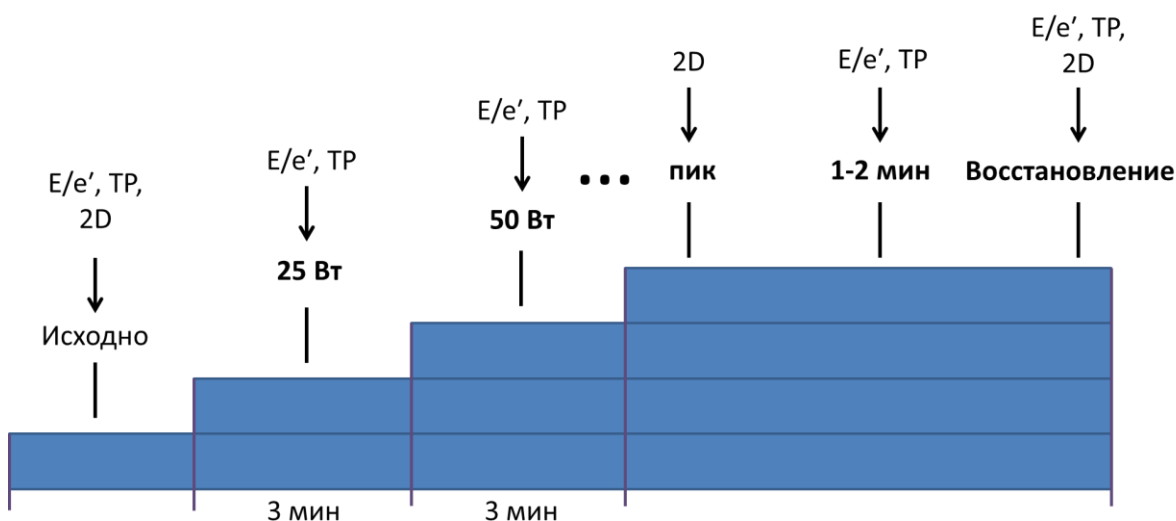


Рисунок 4. - Протокол проведения диастолического стресс-теста.

2.6 Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни пациентов использовался Миннесотский опросник (MLHFQ), разработанный Rector T. и Cohn J. в 1987 г. В данном опроснике пациентам предлагается оценить насколько различные факторы затрудняют им жизнь. Результат представляется в числовом выражении, где 0 – максимально хорошее качество жизни, а 105 – максимально плохое.

2.7 Тест с шестиминутной ходьбой

Тест с шестиминутной ходьбой проводился в соответствии с рекомендациями Американского общества специалистов в области торакальной медицины. Пациентам предлагалось пройти максимально возможную дистанцию за 6 минут по ровному размеченному коридору, длина круга составляла 30 метров, круг ограничивался конусом. Во время теста пациенты находились под присмотром медицинского персонала, который также проводил контроль пройденной дистанции. Поведение медперсонала было индифферентным, пациенты самостоятельно определяли скорость ходьбы.

2.8 Конечные точки исследования

Основным объектом наблюдения (первичной конечной точкой) было изменение дистанции теста с шестиминутной ходьбой (6-МТХ) через 6 месяцев после терапии валсартаном/сакубитрилом по сравнению с контрольной группой. Вторичные конечные точки включали изменение ИММ ЛЖ, индекса максимального объёма ЛП, митрального соотношения E/e' в покое и при нагрузке, а также уровня NT-proBNP после 24 недель лечения валсартаном/сакубитрилом в сравнении с контрольной группой.

2.9 Расчёт статистической мощности исследования и статистическая обработка результатов

Для оценки размера выборки, необходимого для достижения адекватной статистической мощности текущего исследования, мы использовали ожидаемое изменение дистанции 6-МТХ. Для обеспечения возможности отследить значимое изменение дистанции, пройденной во время 6-МТХ, равное 15% при мощности исследования 80% и ошибке первого рода 5%, предполагая, что

стандартное отклонение составит 20%, в группу лечения необходимо было включить 30 человек.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного программного обеспечения (MedCalc, версия 19.5.3). Данные представлены в виде медианы и значения 25% нижнего и 75% верхнего квартилей – [25%; 75%], категориальные переменные - в виде чисел и процентов наблюдений. Различия параметров между группами проверяли с помощью U-теста Манна-Уитни, для качественных данных - с помощью теста χ^2 . Различия между тремя группами по количественным переменным оценивали с помощью рангового дисперсионного анализа Kruskal-Wallis ANOVA. Корреляция между непрерывно распределенными переменными проверялась с помощью одномерного регрессионного анализа. Статистически значимым считалось значение $P < 0,05$.

Глава 3. Результаты

3.1 Исходная характеристика пациентов.

Медиана возраста пациентов составила 67 [64; 69] лет, из них 57% составляли женщины. Большинство пациентов было с ожирением (96% пациентов) и многочисленными сопутствующими заболеваниями (таблица 1). Все участники исследования страдали АГ, 19 пациентов (31%) имели ишемическую болезнь сердца (с реваскуляризацией и без признаков ишемии миокарда при стресс-тесте на момент рандомизации); среди других сопутствующих заболеваний были пароксизмальная ФП (40%), СД 2 типа (34%) и ХБП (25%).

На момент включения в исследование все пациенты принимали блокаторы РААС, 60% пациентов – бета-блокаторы, 87% – статины, 64% – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, 49% – петлевые диуретики, 30% – антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Большинство участников исследования были включены в него до того, как ингибиторы SGLT2 были одобрены для лечения СНсФВ, поэтому только 26% пациентов принимали ингибиторы SGLT2, в основном из-за сахарного диабета.

Все участники исследования имели концентрическую ГЛЖ (критерий включения), медиана индекса массы ЛЖ составила 127 г/м² [117; 143] г/м²; фракция выброса ЛЖ – 63%; относительная толщина стенок ЛЖ – 0,57 (при нормальной геометрии $\leq 0,42$). Эхокардиографические признаки повышения ДН ЛЖ были выявлены у большинства пациентов: 89% имели дилатацию левого предсердия, 51% – легочную гипертензию, 48% – митральное соотношение E/E' > 14; 67% – диастолическую дисфункцию II-III степени, которая ассоциируется с повышением ДН ЛЖ в покое [133]. Остальные 27% пациентов имели I-ую степень диастолической дисфункции и, соответственно, нормальное ДН ЛЖ в покое, но повышенное ДН ЛЖ при нагрузке. Медиана содержания NT-proBNP составила 223 [189; 293] пг/мл; четверть пациентов имели нормальный уровень NT-proBNP (<125 пг/мл).

Исследуемые группы были сопоставимы по демографическим и гемодинамическим характеристикам, а также по проводимому медикаментозному лечению (таблица 1).

За время исследования ни один пациент из обеих групп не был потерян для последующего наблюдения. В группе валсартана/сакубитрила 4 пациента (13%) принимали препарат в дозе 100 мг в сутки, 7 пациентов (23%) – в дозе 200 мг и 19 пациентов (63%) – в дозе 400 мг в сутки; медиана дозы валсартана/сакубитрила составила 400 [200; 400] мг в сутки. В группе сравнения 27 пациентов (87%) продолжили прием ранее назначенных БАР (валсартан - 89%, кандесартан - 7%, лозартан – 4%), 4 пациента (13%) продолжили прием иАПФ (эналаприл - 50%, периндоприл - 50%). Медиана дозы валсартана составила 240 [160; 320] мг в сутки.

Таблица 1. - Исходные характеристики пациентов с СНсФВ и выраженной гипертрофией ЛЖ

Показатель	Валсартан/сакубитрил (n=30)	Группа сравнения (n=31)	P
Возраст, лет	67,5 [64,2; 70]	65 [64; 68,7]	0,44
Мужской пол, n (%)	13 (43)	13 (42)	0,91
НУНА II/III, n (%)	22/8 (73/27)	23/8 (74/26)	0,94
6-минутный тест ходьбы, м	407 [331; 467]	386 [340; 420]	0,25
Систолическое АД, мм рт.ст.	140 [130; 150]	140 [130; 150]	0,83
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90 [80; 90]	87,5 [80; 90]	0,09
ЧСС, мин ⁻¹	61 [59; 65]	65 [58; 72]	0,15
Индекс массы тела, кг/м ²	32,2 [29,4; 36,7]	32,0 [28,5; 36,3]	0,68
Избыточная масса тела/ожирение, n (%)	29 (97)	29 (94)	0,58
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (100)	31 (100)	1,0

Продолжение таблицы 1

Показатель	Валсартан/сакубитрил (n=30)	Группа сравнения (n=31)	P
Пароксизмальная мерцательная аритмия, n (%)	6 (20)	6 (19)	0,92
ИБС, n (%)	12 (40)	7 (23)	0,15
Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%)	3 (10)	2 (7)	0,64
Сахарный диабет, n (%)	11 (37)	10 (32)	0,72
Хроническая болезнь почек, n (%)	8 (27)	7 (23)	0,71
Расчётная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78 [64; 86]	77 [72; 89]	0,75
NT-proBNP, пг/мл	226 [148; 359]	203 [86; 311]	0,49
NT-proBNP < 125 пг/мл, n (%)	6 (20)	9 (29)	0,38
вчСРБ, мг/л	1,7 [1; 4,9]	1,2 [0,7; 3,2]	0,24
вчСРБ > 2 мг/л, n (%)	14 (47)	8 (26)	0,093
Принимаемая терапия:			
Ингибиторы АПФ/БАР, n (%)	30 (100)	31 (100)	1,0
β-блокаторы, n (%)	21 (70)	17 (55)	0,23
Диуретики, n (%)	16 (53)	15 (48)	0,70
Спиронолактон, n (%)	10 (33)	8 (26)	0,52
Дигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	20 (67)	20 (65)	0,86
Статины, n (%)	28 (93)	26 (84)	0,25
Ингибиторы SGLT2, n (%)	8 (27)	8 (26)	0,94
Эхокардиографические параметры:			
Фракция выброса ЛЖ, %	63 [55; 67]	62 [58; 65]	0,93
GLS ЛЖ, %	-18 [-14,3; -19,7]	-18,7 [-16,6; -21]	0,29

Продолжение таблицы 1

Показатель	Валсартан/сакубитрил (n=30)	Группа сравнения (n=31)	P
Индекс массы миокарда, г/м ²	125 [115; 142]	128 [118; 143]	0,88
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	30 (100)	31 (100)	1,0
Индекс объема ЛП, мл/м ²	43,5 [39,5; 49,6]	40,6 [36,6; 49,2]	0,29
Дилатация ЛП, n (%)	28 (93)	26 (84)	0,25
LASr, %	21 [19; 27]	22,5 [19,3; 25,8]	0,60
Дисфункция ЛП, n (%)	19 (63)	18 (58)	0,68
Митральное соотношение E/e'	13,2 [12; 17,9]	14,1 [11; 16,9]	0,59
Диастолическая дисфункция ЛЖ, степень:			
I	9 (30)	12 (39)	0,49
II	20 (67)	19 (61)	
III	1 (3)	0 (0)	
СДЛА, мм рт.ст.	36,9 [32,8; 40,7]	36,7 [27,6; 40,6]	0,86
Легочная гипертензия, n (%)	18 (60)	13 (42)	0,16

Данные опубликованы в статье «Гвоздева А.Д. и др. Влияние валсартана/сакубитрила на системные маркеры воспаления и развития фиброза у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22 – №. 4. – С. 113–124».

3.2 Безопасность применения валсартана/сакубитрила

У семи пациентов (23%) в группе валсартана/сакубитрила развилась бессимптомная артериальная гипотензия (систолическое АД <100 мм рт. ст.), что потребовало снижения дозы препарата; в группе сравнения случаев артериальной гипотензии зарегистрировано не было ($P = 0,005$ для различий между группами). В обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая ангионевротического отека или гиперкалиемии (содержания калия $\geq 5,5$ ммоль/л). У одного пациента в группе валсартана/сакубитрила и одного пациента в группе сравнения наблюдалось ухудшение функции почек (повышение креатинина сыворотки крови на ≥ 50 мкмоль/л и снижение рСКФ $\geq 25\%$ по сравнению с исходным уровнем).

3.3 Клинические показатели

Тест шестиминутной ходьбы

Через 6 месяцев терапии дистанция 6-МТХ увеличилась в группе валсартана/сакубитрила (на 17 [9; 25] м, $p < 0,001$) по сравнению с исходной величиной, в группе сравнения дистанция уменьшилась (на 7 [-14; 3] м, $p = 0,18$); средняя разница между группами составила -23 [-34; -13] м ($p < 0,001$; рисунок 5). В группе валсартана/сакубитрила большее число пациентов улучшили дистанцию ходьбы на 30 м и более (27%) по сравнению с контрольной группой (6%, $P = 0,035$).

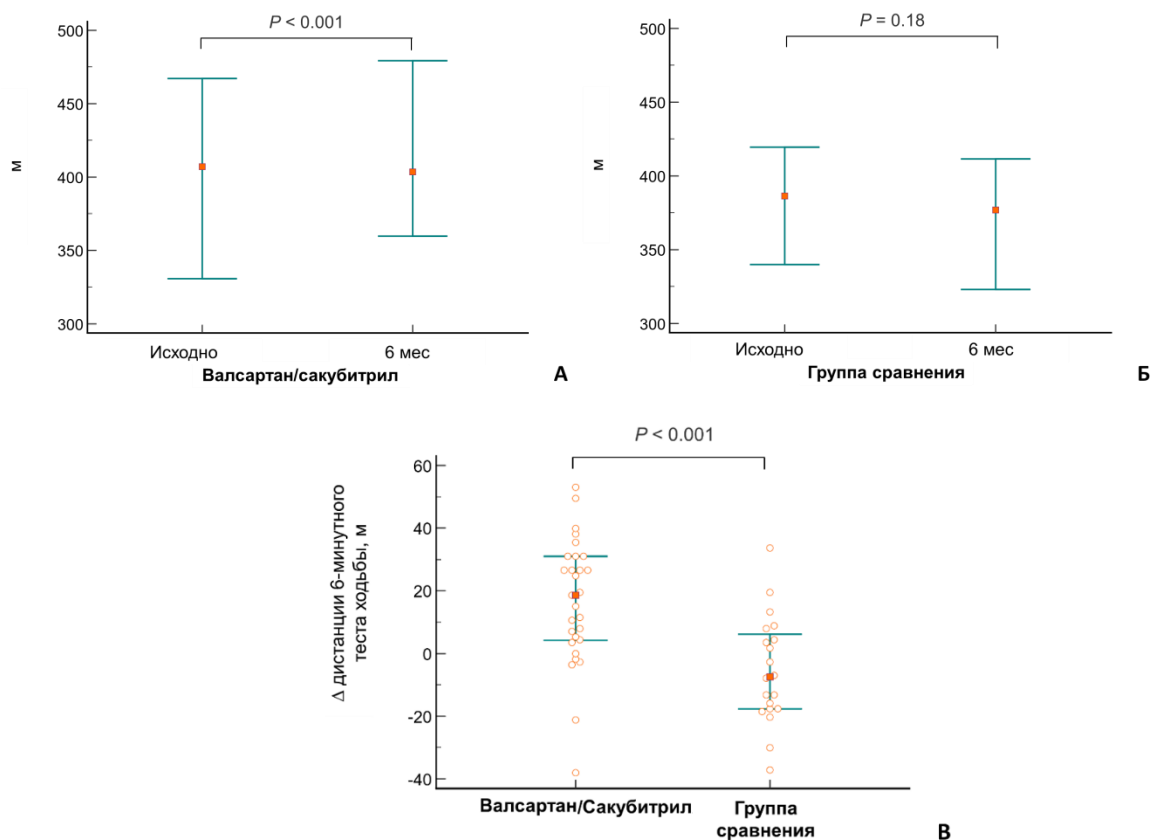


Рисунок 5. - Изменение дистанции 6-минутного теста ходьбы в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения дистанции 6-минутного теста ходьбы между группами (В).

Между группами наблюдалась значительная разница в изменении количества баллов Минесотского опросника качества жизни через 6 месяцев: -4 [-7; -2] баллов ($p < 0,001$) в группе валсартана/сакубитрила и 1 [-2; 2] балл ($p =$

0,59) в группе сравнения; средняя разница между группами составила 4 [1; 7] баллов ($p = 0,005$, рисунок 6). У большей доли пациентов в группе валсартана/сакубитрила наблюдалось снижение на 5 и более баллов от исходной величины по сравнению с контрольной группой (37% и 10% соответственно, $p = 0,013$).

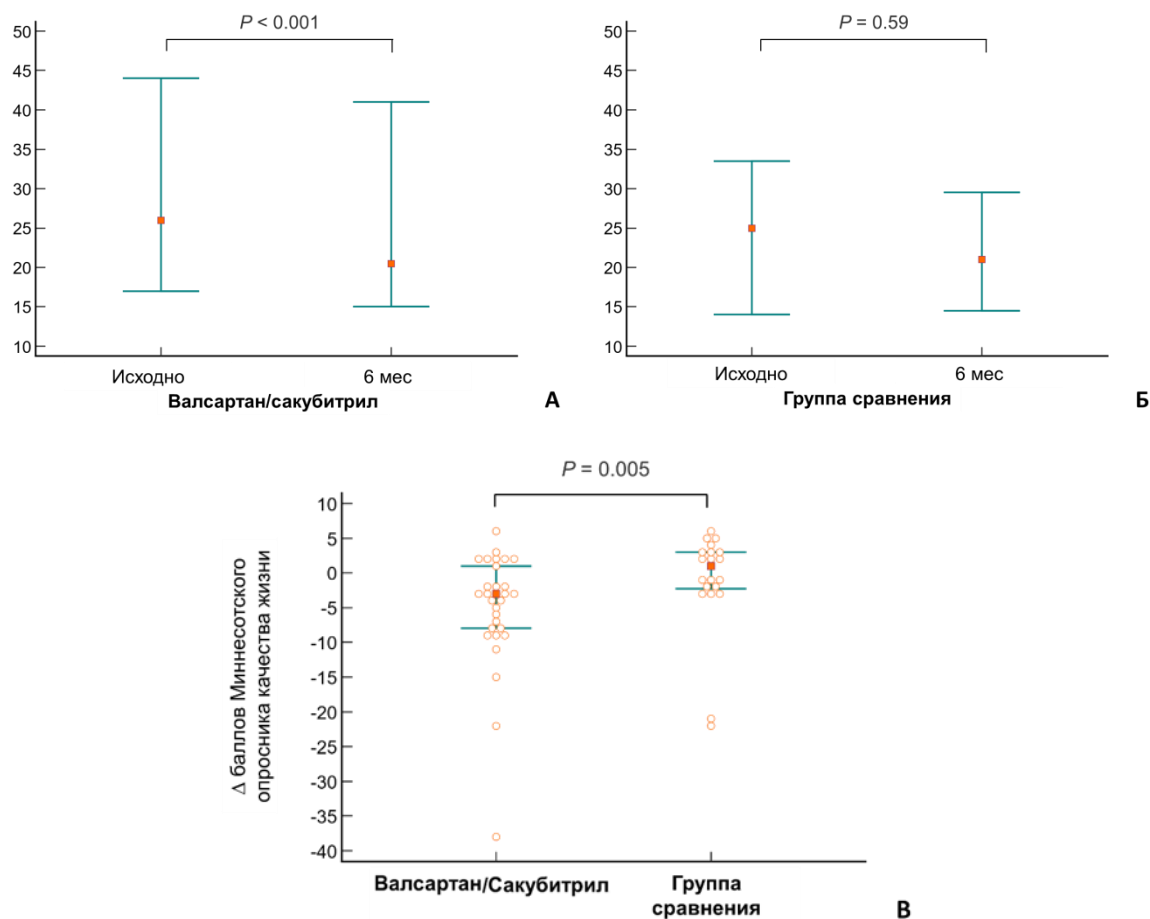


Рисунок 6. - Изменение количества баллов Миннесотского опросника качества жизни в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения количества баллов Миннесотского опросника качества жизни между группами (В).

В группе валсартана/сакубитрила отмечалось значимое снижение систолического и диастолического АД, однако при сравнении динамики между группами значимых различий выявлено не было (таблица 2). За время исследования частота сердечных сокращений в обеих группах существенно не изменилась (таблица 2).

Одному пациенту в группе валсартана/сакубитрила и двум пациентам в группе сравнения потребовалось увеличение дозы петлевых диуретиков из-за усиления одышки.

Таблица 2. - Динамика клинических и лабораторных показателей в исследуемых группах в течение периода наблюдения

	Валсартан/сакубитрил (n=30)		Группа сравнения (n=31)			
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения исходных величин	P для сравнения Δ исходной величины
Систолическое АД, мм рт.ст.	140 [130; 150]	-10 [-17; -7,5]	140 [130; 150]	-7,5 [-10; -4,5]	0,83	0,18
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90 [80; 90]	-7,5 [-10; -5]	87,5 [80; 90]	-5 [-5; 0]	0,09	0,06
Частота сердечных сокращений, уд/мин	61 [59; 65]	0 [-3; 3]	65 [58; 72]	2 [-4; 6]	0,15	0,52
6-минутный тест ходьбы, м	407 [331; 467]	17 [9; 25]	386 [340; 420]	-6 [-14; 3]	0,25	< 0,001
Миннесотский опросник, баллы	26 [17; 44]	-4 [-7; -2]	25 [14; 34]	1 [-2; 2]	0,46	0,005
Калий, ммоль/л	4,4 [4,2; 4,9]	0,1 [-0,2; 0,3]	4,4 [4,1; 4,6]	0,1 [-0,1; 0,3]	0,29	0,36
Креатинин, мкмоль/л	73 [69; 91]	-2 [-7; 2]	77 [72; 90]	3 [-2; 9]	0,65	0,054

Данные опубликованы в статье «Гвоздева А.Д. и др. Влияние валсартана/сакубитрила на системные маркеры воспаления и развития фиброза у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22 – №. 4. – С. 113–124».

3.4 Структурные и функциональные параметры сердца

Структурные и функциональные параметры левых камер сердца

Исходно все участники исследования имели концентрическую ГЛЖ (критерий включения), медиана индекса массы ЛЖ составила 127 г/м^2 [117; 143] г/м^2 . Через 6 месяцев в группе валсартана/сакубитрила индекс массы ЛЖ снизился на 12 [-16; -6] г/м^2 (или на 11 [-15; -4] %; $p < 0,001$). В контрольной группе отмечалось снижение индекса массы ЛЖ на 4 [-9; 1] г/м^2 (или на 4 [-8; 2] %; $p = 0,11$); средняя разница между группами составила 7 [1; 14] г/м^2 (или 6 [0,3; 11] %; $p = 0,034$; рисунок 7). При этом, более выраженный эффект валсартана/сакубитрила в отношении уменьшения ГЛЖ наблюдался при отсутствии значимых различий между группами в изменении системного давления (см. выше).

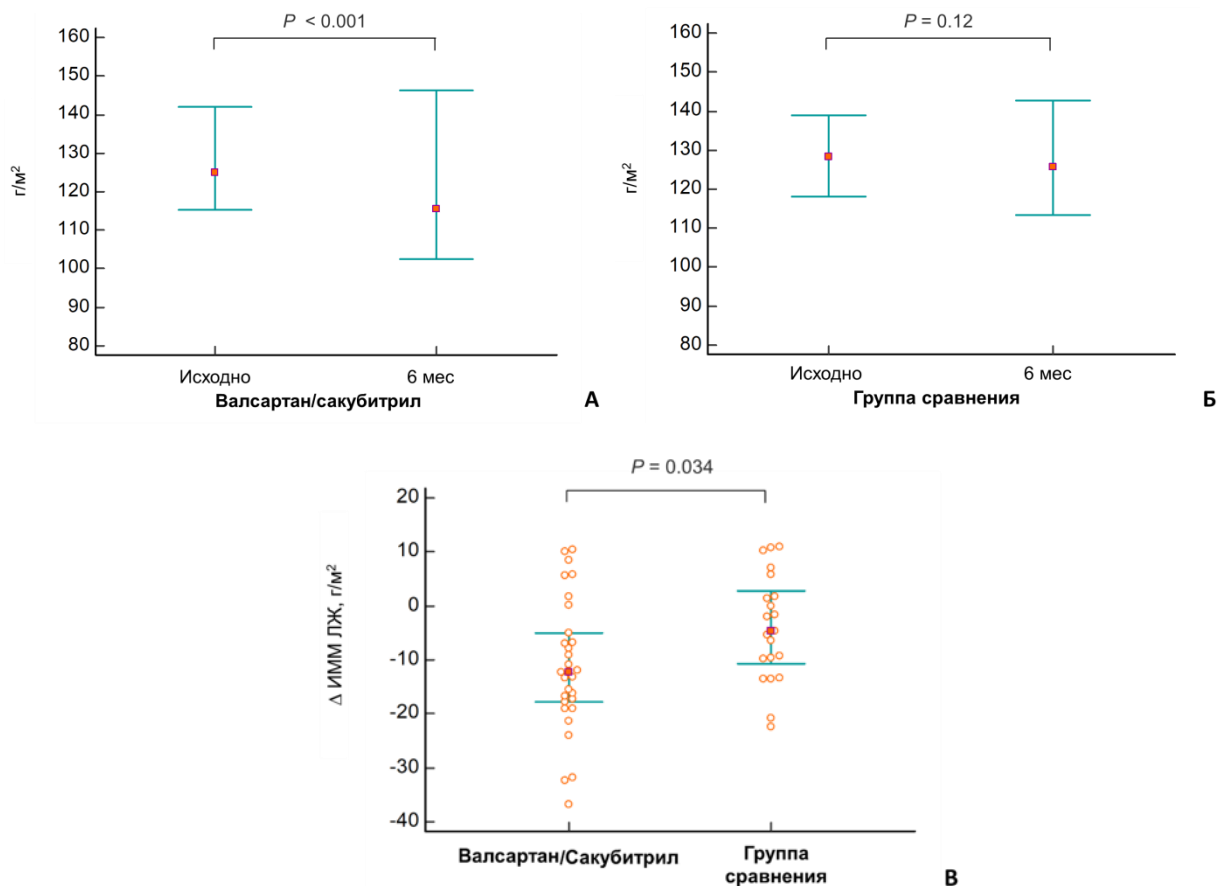


Рисунок 7. - Изменение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения ИММ ЛЖ между группами (В).

Исходно у большинства участников исследования отмечалось расширение ЛП (индекс его максимального объёма > 34 мл/м²) и его функциональные нарушения (LASr <23%). Прием валсартана/сакубитрила сопровождался уменьшением индекса объёма ЛП на 2,4 [-4,2; -0,7] мл/м² (p = 0,003); в группе сравнения значимых изменений не произошло (0,7 [-1,9; -3,5] мл/м², p = 0,67); средняя разница между группами составила 3,2 [0,3; 6,2] мл/м² (p = 0,023, рисунок 8). Значимой динамики в отношении параметров деформации ЛП между группами выявлено не было.

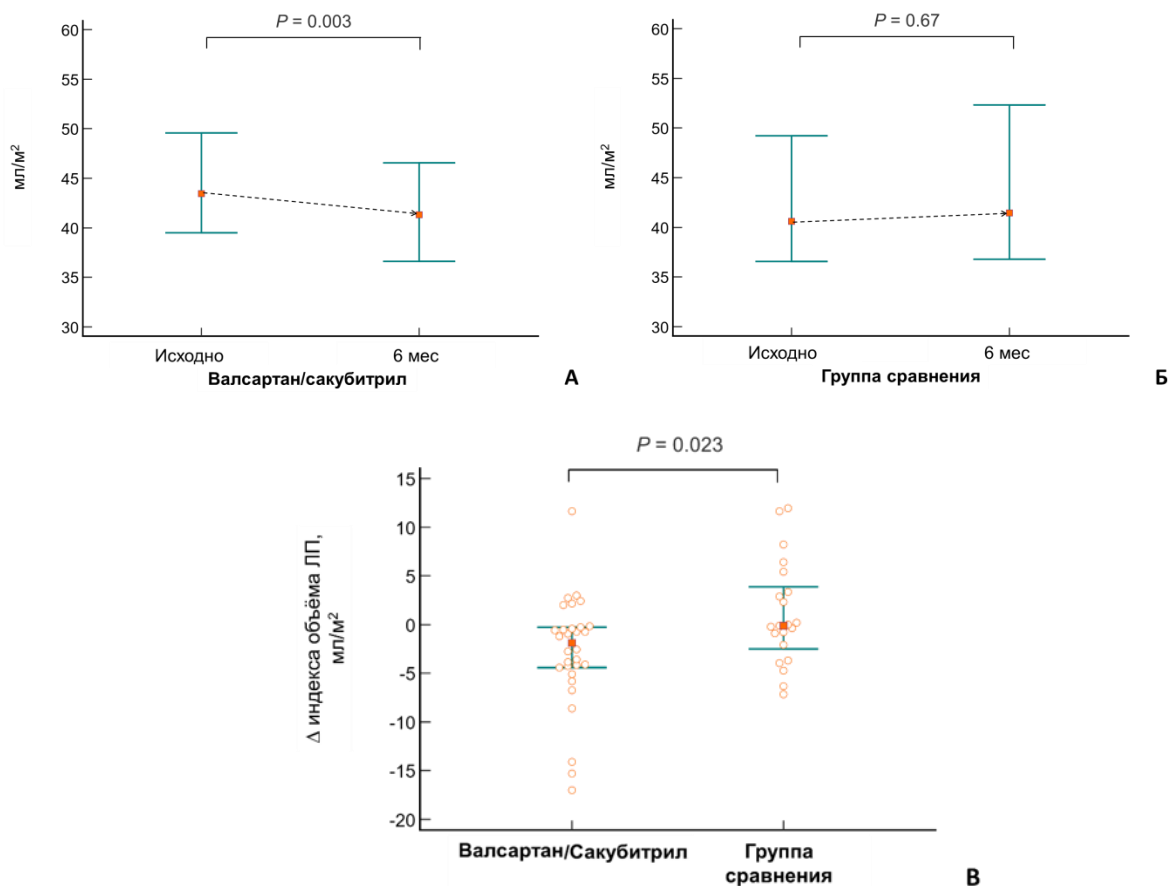


Рисунок 8. - Изменение индекса объёма левого предсердия в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения индекса объёма левого предсердия между группами (В).

Через 6 месяцев в группе валсартана/сакубитрила отмечалось уменьшение митрального соотношения E/e' (на 2,0 [-3,2; -0,8], p <0,001), в контрольной

группе соотношение E/e' значимо не изменилось ($-0,4$ [$-1,3$; $1,1$], $p = 0,50$); средняя разница между группами составила $1,6$ [$0,01$; $3,6$] ($p = 0,049$; рисунок 9).

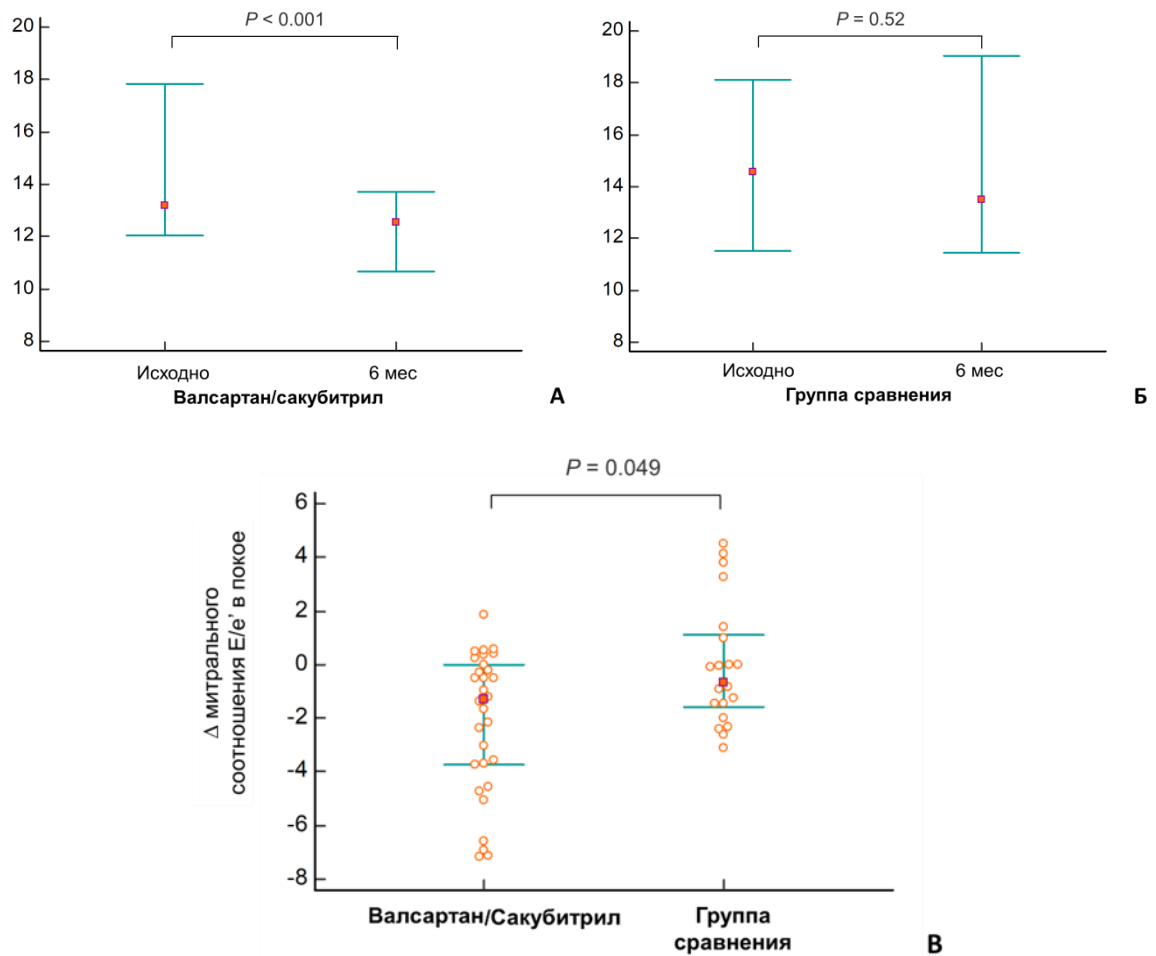


Рисунок 9. - Изменение митрального соотношения E/e' в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения митрального соотношения E/e' между группами (В).

Снижение митрального соотношения E/e' соответствовало улучшению расслабления ЛЖ, о чем свидетельствовало увеличение диастолического SR_{IVR} на $0,08$ [$0,03$; $0,14$] s^{-1} , ($p = 0,009$) в группе валсартана/сакубитрила, тогда как медиана изменения диастолического SR_{IVR} в контрольной группе составила $0,01$ [$-0,07$; $0,06$] s^{-1} ($p = 0,93$); средняя разница между группами составила $-0,09$ [$-0,16$; $-0,01$] s^{-1} ($p = 0,034$).

Другие эхокардиографические параметры, связанные с ДН ЛЖ, также значительно улучшились в группе валсартана/сакубитрила по сравнению с контрольной группой: скорость Аг в легочных венах (средняя разница 2,9 [0,1; 5,9] см/с; $p = 0,037$), разница продолжительности Аг и митральной скорости А (средняя разница -12 [-24 ; -2] мс; $p = 0,022$, рисунок 10); интервал ТЕ-е' (средняя разница -15 [-30 ; -1] мс; $p = 0,029$, таблица 4).

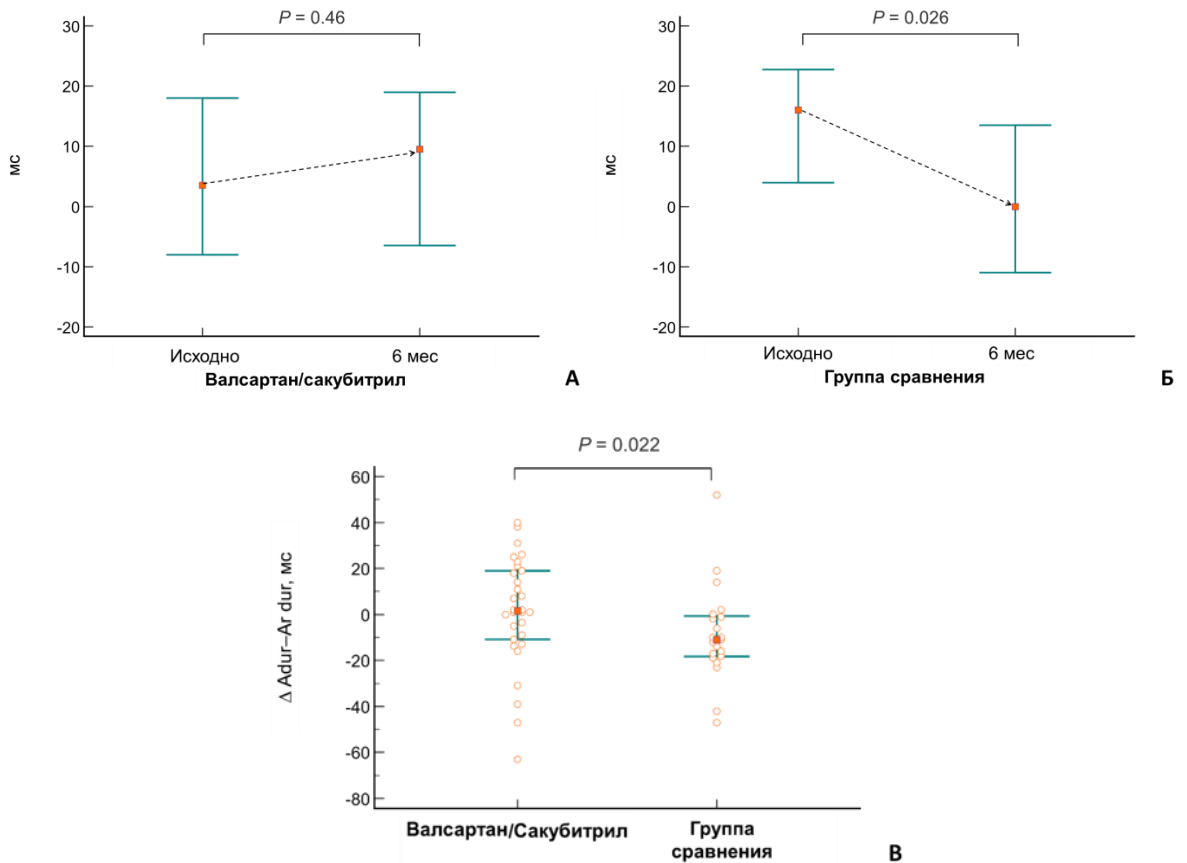


Рисунок 10. - Изменение разницы продолжительности скорости Аг в лёгочных венах и митральной скорости А в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения разницы продолжительности скоростей Аг и А между группами (В).

Таблица 3. - Изменение структурных и функциональных показателей левых камер сердца через 24 недели

	Валсартан/сакубитрил (n=30)		Группа сравнения (n=31)			<i>P</i> для сравнения Δ исходной величины
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	<i>P</i> для сравнения исходных величин	
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	125 [115; 142]	-12 [-16; -6]	128 [118; 143]	-4 [-9; 1]	0,40	0,034
Относительная толщина стенок ЛЖ	0,57 [0,51; 0,62]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,57 [0,53; 0,62]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,99	0,16
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	46 [41-58]	-2,4 [-8,8; 2,1]	47 [41; 52]	-2 [-4,8; 3,2]	0,73	0,53
ФВ ЛЖ, %	63 [55; 67]	1 [-3,1; 3,1]	62 [58; 65]	0,9 [-0,6; 4,4]	0,93	0,63
GLS ЛЖ, %	18 [14,3; 19,7]	0,2 [-1,2; 1,1]	18,7 [16,6; 21]	-0,3 [-1,6; 0,7]	0,29	0,52
Скорость $s'_{МК}$, см/с	6,7 [6,4; 7,7]	0,1 [-0,5; 0,7]	7,2 [6,2; 8,1]	0,2 [-0,5; 0,6]	0,77	0,69
Индекс объёма ЛП, мл/м ²	43,5 [39,5; 49,6]	-2,4 [-4,2; -0,7]	40,6 [36,6; 49,2]	0,7 [-1,9; 3,5]	0,29	0,023
LASr, %	21 [19; 27]	0 [-2; 2]	22,5 [19,3; 25,8]	0 [-2; 1]	0,6	0,59
LASRr, с ⁻¹	0,83 [0,72; 1,03]	-0,02 [-0,14; 0,11]	0,8 [0,68; 1,08]	0,02 [-0,09; 0,09]	0,94	0,63
Диастолический SR _E , с ⁻¹	0,96 [0,72; 1,21]	0,07 [-0,03; 0,15]	0,93 [0,79; 1,15]	-0,02 [-0,16; 0,17]	0,88	0,28
Диастолический SR _{IVR} , с ⁻¹	0,26 [0,21; 0,39]	0,08 [0,03; 0,14]	0,36 [0,19; 0,43]	0,01 [-0,07; 0,06]	0,19	0,034

Таблица 4. - Изменение состояния диастолической функции левого желудочка и его давления наполнения через 24 недели

	Валсартан/сакубитрил (n=30)		Группа сравнения (n=31)			
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	<i>P</i> для сравнения исходных величин	
E/A _{МК}	0,86 [0,72; 1,1]	-0,09 [-0,17; 0,05]	0,82 [0,72; 0,99]	-0,03 [-0,21; 0,13]	0,82	0,46
DT _{МК} , мс	234 [195; 300]	2 [-18; 34]	248 [227; 298]	32 [-10; 54]	0,26	0,23
ВИВР _{ЛДЖ} , мс	97 [86; 109]	-1 [-14; 11]	94 [82; 101]	8 [-12; 15]	0,27	0,39
e' _{МК} , см/с	5,9 [5; 6,9]	0,2 [-0,5; 0,8]	6,1 [5,1; 6,8]	-0,1 [-0,7; 0,4]	0,59	0,32
E/e' _{МК}	13,2 [12; 17,9]	-2 [-3,2; -0,8]	14,6 [11,5; 18,1]	-0,4 [-1,3; 1,1]	0,8	0,049
E/V _p	1,9 [1,6; 2,5]	-0,3 [-0,5; -0,1]	2,1 [1,7; 2,4]	0 [-0,4; 0,3]	0,61	0,08
a' _{МК} , см/с	8,6 [7,1; 9,7]	-0,1 [-0,9; 1]	9,3 [8,1; 10,2]	0,4 [-0,8; 1]	0,21	0,66
T _{E-e'} , мс	-6 [-19; 2]	15 [5; 25]	-14 [-30; -2]	0 [-8; 9]	0,19	0,029
S/D _{ЛВ}	1,52 [1,19; 1,74]	0,05 [-0,12; 0,22]	1,55 [1,41; 1,69]	0,02 [-0,1; 0,16]	0,75	0,63
Ar ЛВ, см/с	31,8 [28,4; 35,1]	-1,3 [-3; 0,3]	30,5 [27,5; 34,3]	1,3 [-2,4; 4,8]	0,52	0,037
A dur–Ar dur, мс	4 [-8; 18]	3 [-6; 11]	16 [4; 23]	-10 [-16; -2]	0,015	0,022
DDT _{ЛВ} , мс	320 [278; 351]	-21 [-56; 28]	288 [246; 347]	5 [-64; 61]	0,23	0,2
AcT _{ВТПДЖ} , мс	98 [85; 115]	9 [2; 18]	98 [91; 108]	1 [-16; 7]	0,94	0,050
СДЛА, мм рт ст	36,9 [32,8; 40,7]	-4,9 [-7,6; -1,8]	36,7 [27,6; 40,6]	1,7 [-3,2; 5,7]	0,86	0,024

Расчетное СДЛА в покое снизилось в группе валсартана/сакубитрила на 4,9 [-7,6; -1,8] мм рт ст ($p = 0,002$), в то время как в контрольной группе СДЛА увеличилось на 1,7 [-3,2; 5,7] мм рт ст ($p = 0,64$), средняя разница между группами составила 6,3 [1; 11,2] мм рт. ст ($p = 0,024$, рисунок 11).

Значимых изменений объемов/сократимости ЛЖ в обеих группах выявлено не было.

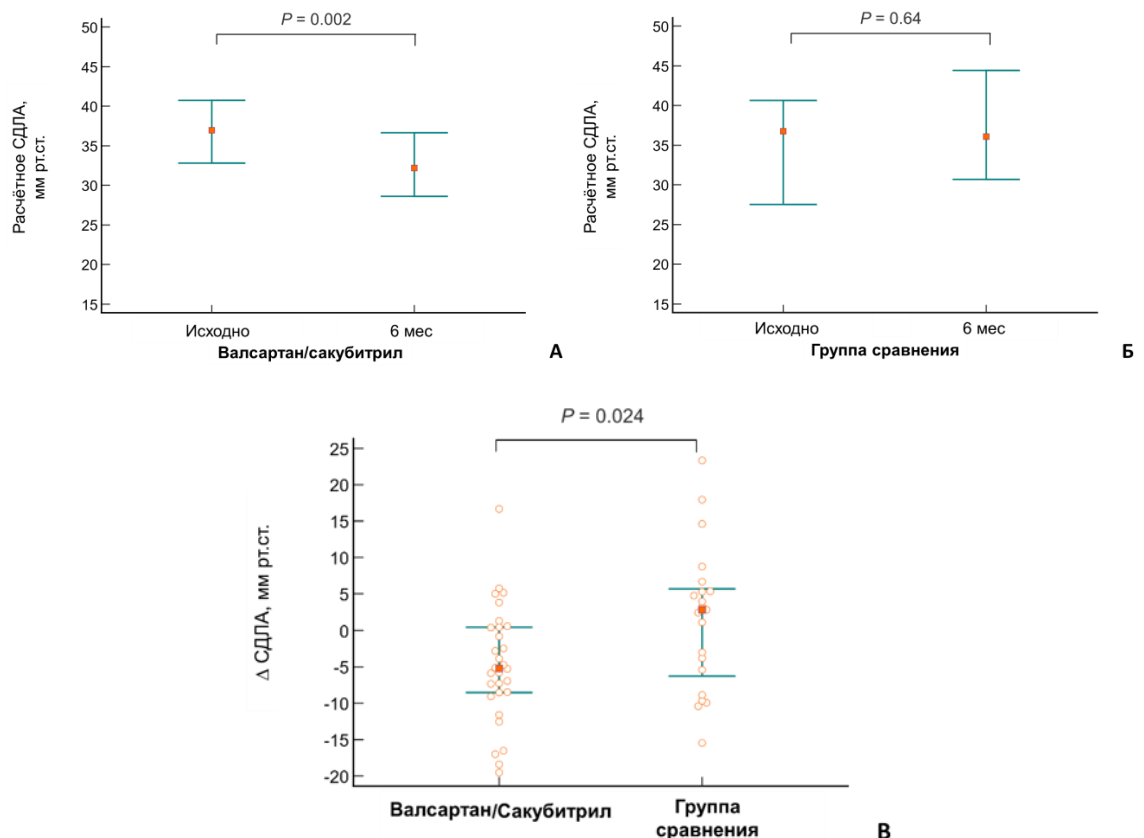


Рисунок 11. - Изменение расчётного систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения СДЛА между группами (В).

Легочная гемодинамика и состояние правых камер сердца

Через 6 месяцев, помимо более выраженного снижения расчетного СДЛА (см. выше), приём валсартана/сакубитрила ассоциировался с более выраженным увеличением AcT_{VTPIJ} (на 9 [2; 18] мс, $p = 0,014$) по сравнению с контрольной группой (на 1 [-16; 7] мс, $p = 0,87$); средняя разница между группами составила -9 [-23; 0] мс ($p = 0,050$; рисунок 12).

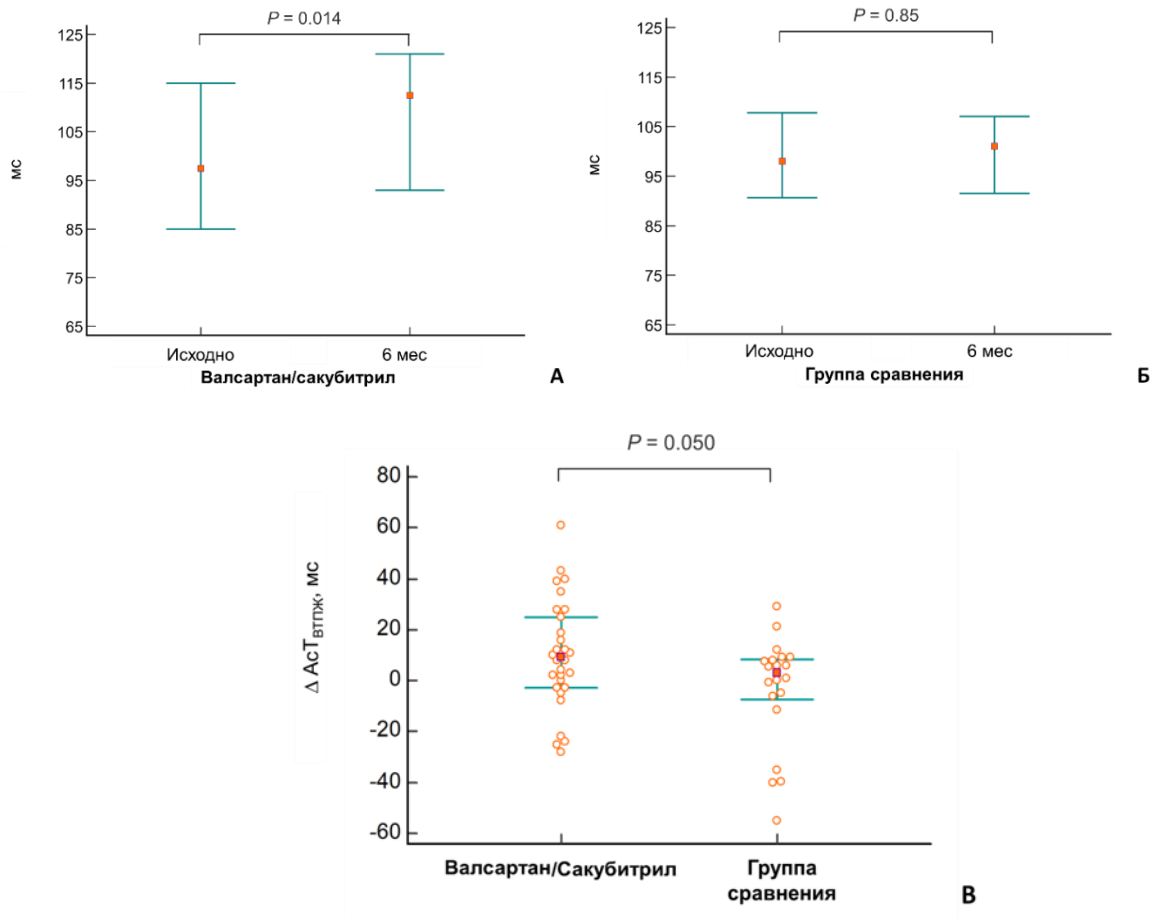


Рисунок 12. - Изменение времени ускорения кровотока в выносящем тракте правого желудочка (AcT_{VTPJ}) в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения AcT_{VTPJ} между группами (В).

В группе валсартана/сакубитрила отмечалось улучшение отношения TAPSE к СДЛА, характеризующего правожелудочко–артериальное сопряжение (на 0,04 [0,00; 0,15] мм/мм рт. ст., $p = 0,069$), по сравнению с контрольной группой (-0,13 [-0,22; 0,09] мм/мм рт. ст., $p = 0,14$); средняя разница между группами составила -0,15 [-0,27; 0,01] мм/мм рт. ст. ($p = 0,037$).

Существенных изменений других параметров правых камер сердца за тот же период времени в обеих группах не наблюдалось.

Таблица 5. - Изменение структурных и функциональных показателей правых камер сердца через 24 недели

	Валсартан/сакубитрил (n=30)		Группа сравнения (n=31)			P для сравнения Δ исходной величины
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения исходных величин	
ТАРСЕ, см	2,4 [2,3; 2,7]	-0,1 [-0,4; 0,3]	2,5 [2; 2,7]	0 [-0,4; 0,2]	0,46	0,48
ТАРСЕ/СДЛА	0,64 [0,54; 0,83]	0,04 [0; 0,15]	0,68 [0,58; 0,93]	-0,13 [-0,22; 0,09]	0,31	0,037
Толщина стенки ПЖ, мм	5 [4,7; 5,7]	0 [-0,6; 0,5]	5,2 [4,8; 6,6]	-0,3 [-0,6; 0,4]	0,1	0,69
Проксимальный диаметр ВТПЖ, см	35,5 [30,4; 40,1]	-0,5 [-3,2; 1,7]	34,4 [31; 35,8]	0 [-2,9; 1]	0,26	0,92
Базальный размер ПЖ, мм	42,9 [40,7; 46]	-1,2 [-3,1; 0,7]	40,5 [36,5; 46,6]	0,5 [-2,6; 2,8]	0,048	0,16
FAC, %	0,44 [0,41; 0,47]	-1 [-6; 3]	0,43 [0,41; 0,49]	-2 [-4; 9]	0,96	0,31
Индекс объёма ПП, мл/м ²	31,8 [27,8; 37,7]	-0,2 [-6,2; 3,8]	28,5 [21,9; 34,2]	-0,4 [-2,6; 4,1]	0,11	0,44
E/A _{ТК}	1,1 [1,89; 1,25]	-0,03 [-0,13; 0,1]	1,06 [0,95; 1,22]	-0,06 [-0,21; 0,14]	0,88	0,8
e' _{ТК} , см/с	9,8 [7,7; 12,1]	0,2 [-1,6; 1,8]	8 [6,8; 10,7]	0,5 [-1; 2,5]	0,07	0,64
s' _{ПЖ} , см/с	12,6 [11,3; 15]	0,1 [-1,7; 1,9]	12,1 [10,9; 14,4]	-0,6 [-1,2; 1,1]	0,4	0,78
E/e' _{ТК}	5,2 [4,3; 6,4]	-0,1 [-1; 0,7]	5,9 [4,9; 8,4]	-0,4 [-2,2; 1]	0,042	0,54
НПВ, см	17,1 [14; 19,1]	0,1 [-2,4; 2,4]	17,5 [16,6; 18,9]	-0,5 [-2; 0,7]	0,42	0,19
Коллапс НПВ на вдохе, %	52 [47; 61]	4 [1; 7]	53 [48; 61]	1 [-7; 6]	0,52	0,35

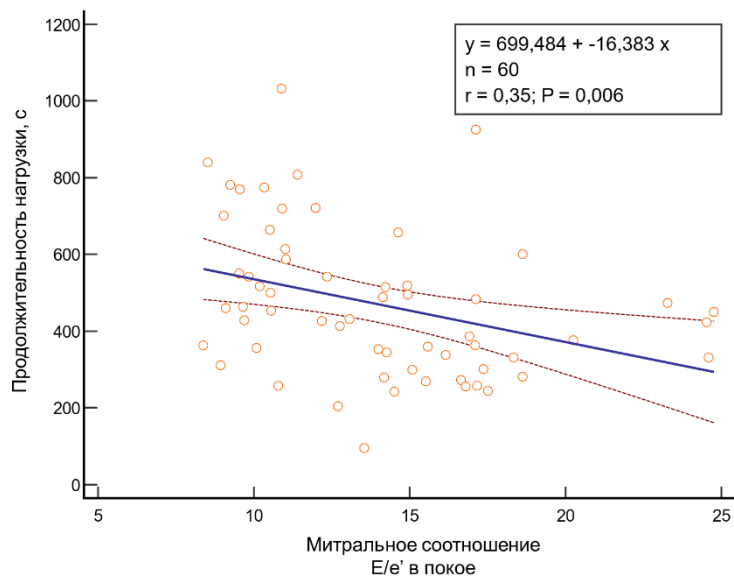
3.5 Диастолическая функция левого желудочка при физической нагрузке

Состояние резервов сердца: данные диастолического стресс-теста

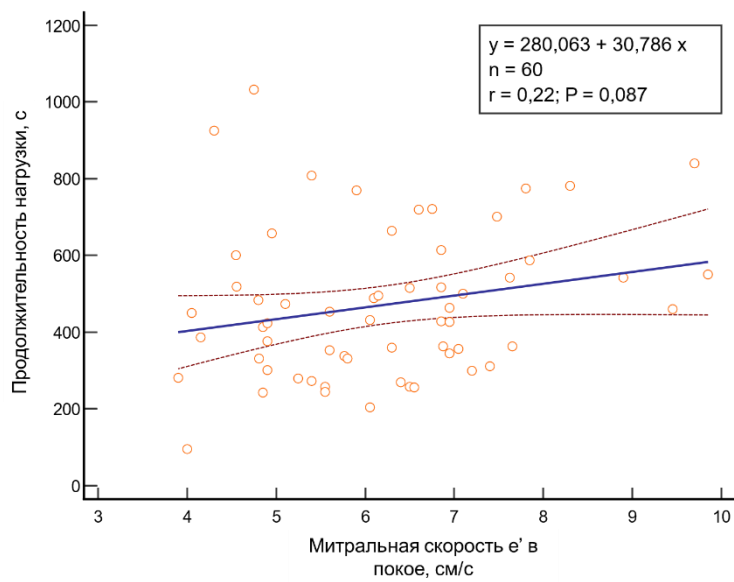
Всем участникам исследования был выполнен диастолический стресс-тест. Исходно участники исследования выполнили нагрузку в 75 (50-100) Вт. Основной причиной прекращения нагрузки у них явилось появление одышки и/или усталости, что сопровождалось существенным повышением ДН ЛЖ: митрального соотношения E/e' на 2,5 [2,1; 2,2] и скорости ТР на 0,9 [0,7; 1,3] м/с (в обоих случаях $p < 0,0001$); при этом была выявлена значимая обратная корреляция между продолжительностью нагрузки с одной стороны и исходной величиной ДН ЛЖ (митральным соотношением E/e') ($r = -0,35$; $p = 0,006$, рисунок 13).

Исходная продолжительность нагрузки коррелировала со степенью прироста митральной скорости e' при нагрузке ($r = 0,37$, $p = 0,003$), но не с митральной скоростью e' в состоянии покоя ($r = 0,22$, $p = 0,09$; рисунок 13). Помимо этого, была выявлена корреляция между диастолическим и сократительным левожелудочковыми резервами (соответственно между степенью прироста митральной скорости e' и GLS ЛЖ при нагрузке; $r = 0,37$, $p = 0,01$; рисунок 14).

Через 6 месяцев продолжительность нагрузки во время диастолического стресс-теста увеличилась на 84 [49; 120] сек ($p < 0,001$) в группе валсартана/сакубитрила и на 50 [-1; 105] сек ($p = 0,05$) в группе сравнения; средняя разница между группами составила -29 [-88; 31] сек ($p = 0,31$).



А



Б

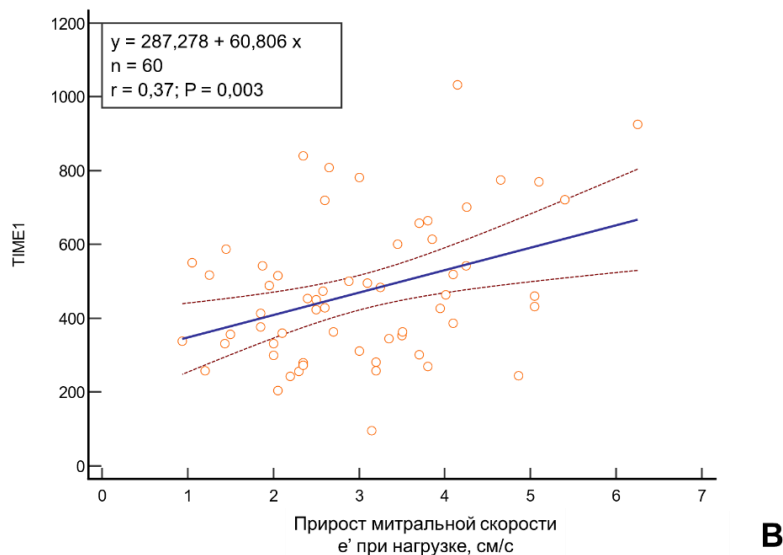


Рисунок 13. - Корреляционная связь между продолжительностью нагрузки (диастолического стресс-теста) и величиной давления наполнения левого желудочка (митральным соотношением E/e' , А), митральной скоростью e' в состоянии покоя (Б), а также со степенью прироста этой скорости при нагрузке (В) у пациентов с СНсФВ и ГЛЖ.

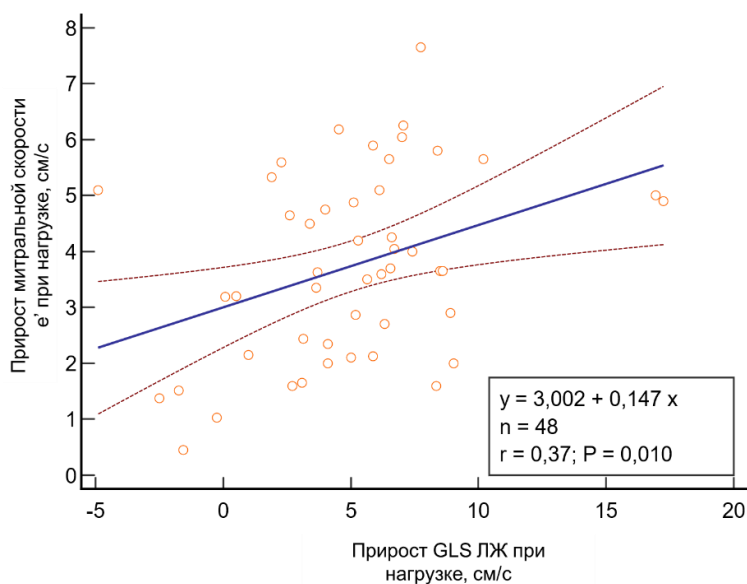


Рисунок 14. - Корреляционная связь между состоянием диастолического и сократительного резервов левого желудочка (между степенью прироста митральной скорости e' и LV GLS во время диастолического стресс-теста) у пациентов с ГЛЖ и СНсФВ

В группе валсартана/сакубитрила отмечалось не только значимое снижение митрального соотношения E/e' в покое (подробнее см. выше), но и уменьшение его прироста при нагрузке – с 2,5 в начале исследования до 1,6 в конце исследования ($p = 0,048$; таблица 6, рисунок 15). Как следствие, соотношение E/e' на высоте нагрузки также значительно уменьшилось – с 16,6 до 14,6 ($p = 0,001$).

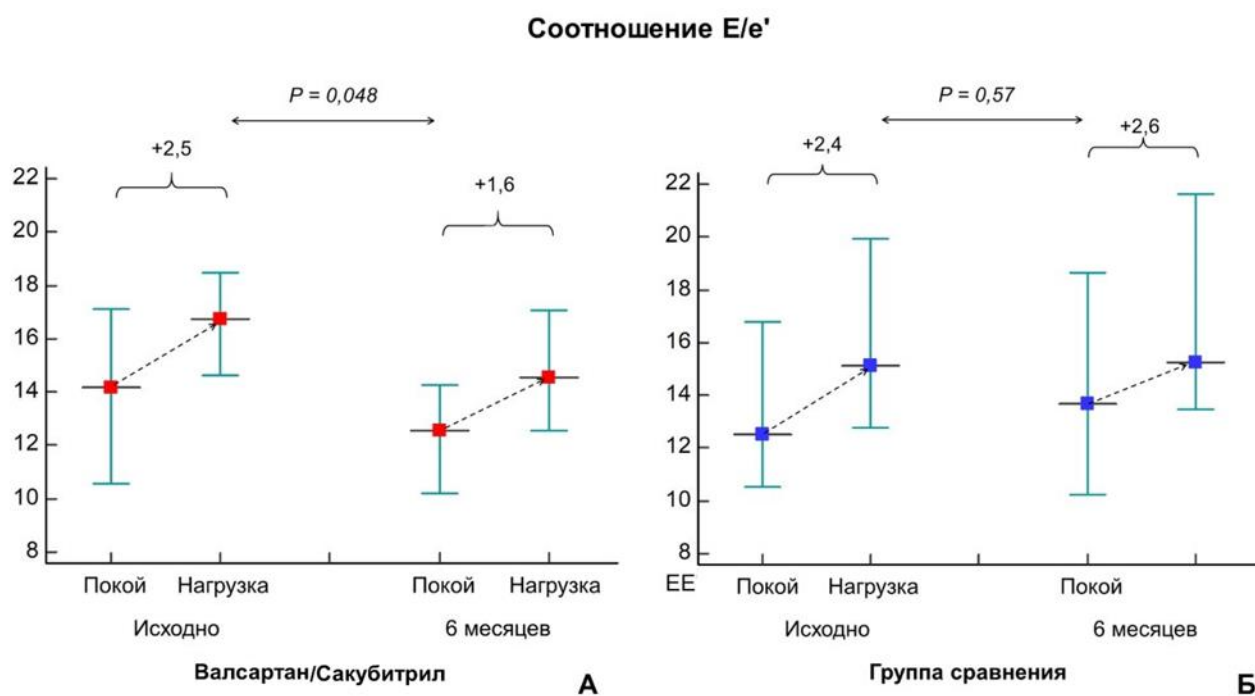


Рисунок 15. - Динамика давления наполнения ЛЖ (митрального соотношения E/e') при нагрузке в группе валсартана/сакубитрила (А) и в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования.

В отличие от этого, в контрольной группе соотношение E/e' в покое (подробнее см. выше) и его прирост при нагрузке существенно не изменились (в последнем случае отмечалось незначительное повышение с 2,4 в начале исследования до 2,6 в конце исследования; $p = 0,57$). В результате этого соотношение E/e' на высоте нагрузки также существенно не изменилось – отмечалось его незначительное снижение с 16,1 до 15,3 ($p = 0,13$). Различия между группами по соотношению E/e' на высоте нагрузки были статистически значимыми ($p = 0,047$; рисунок 15).

Снижение ДН ЛЖ (митрального соотношения E/e') в группе валсартана/сакубитрила сопровождалось восстановлением его диастолического резерва (ускорением процесса расслабления), что доказывается значимым увеличением прироста митральной скорости e' при нагрузке с 2,8 м/с в начале исследования до 4,2 м/с в конце исследования ($p = 0,004$). В контрольной группе прирост митральной скорости e' при нагрузке почти не изменился (3,1 см/с в начале исследования и 3,2 см/с в конце исследования; $p = 0,6$), в результате чего различия между группами по влиянию на диастолический резерв ЛЖ (изменение степени прироста митральной скорости e' на фоне лечения) оказались статистически значимыми ($p = 0,029$; таблица 6, рисунок 16).

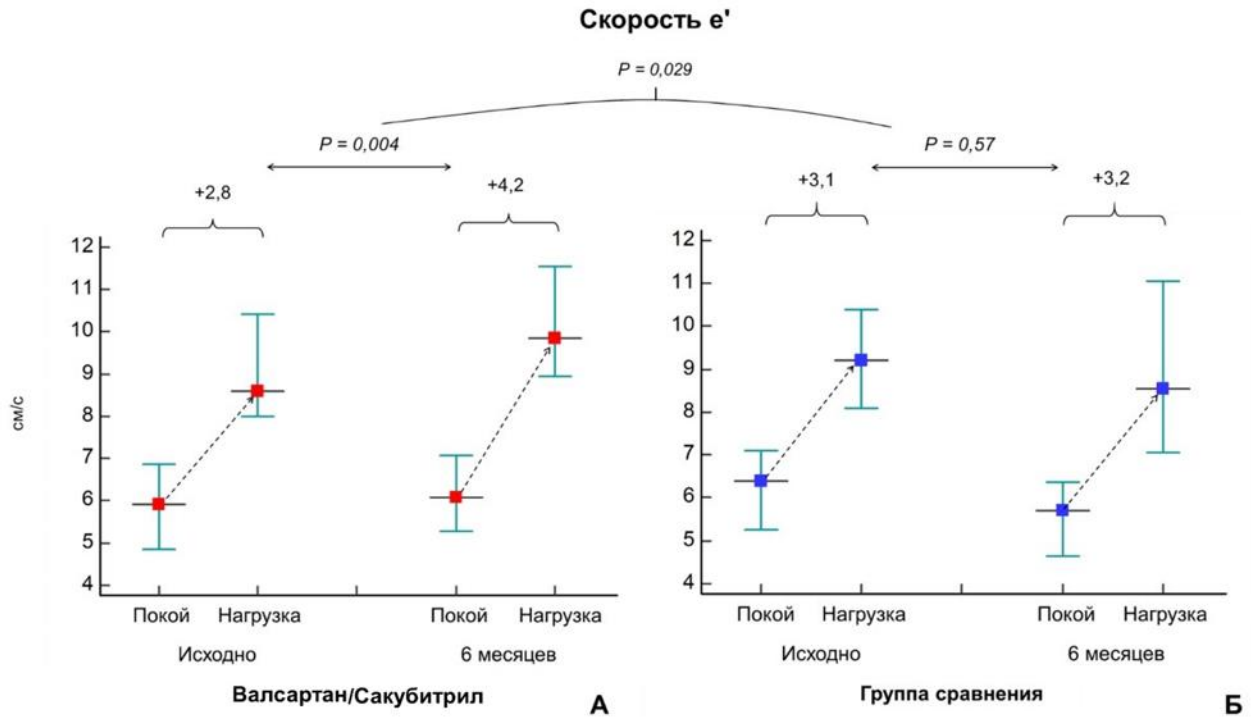


Рисунок 16. - Динамика митральной скорости e' при нагрузке (диастолического резерва) в группе валсартана/сакубитрила (А) и в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования.

Степень прироста других показателей, отражающих скорость расслабления ЛЖ – SR_{IVR} и SR_E , в обеих группах существенно не изменилась.

Несмотря на то, что через 6 месяцев в группе скорость ТР в покое (отражающая давление в лёгочной артерии) значительно снизилась лишь в группе валсартана/сакубитрила (было 2,6 м/с, стало 2,4 м/с; $p = 0,01$), в то время как в контрольной группе она существенно не изменилась (было 2,6 м/с стало 2,7 м/с; $p = 0,52$), степень прироста скорости ТР (давления в лёгочной артерии) при нагрузке существенно не изменилась ни в группе валсартана/сакубитрила (было 1,0 м/с, стало 1,1 м/с; $p = 0,88$), ни в группе сравнения (было 0,8 м/с, стало 0,9 м/с; $p = 0,43$). В результате к концу исследования скорость ТР на высоте нагрузки в обеих группах была сопоставимой: 3,5 (3,2-3,7) м/с в группе валсартана/сакубитрила и 3,6 (3,3-3,9) м/с в группе сравнения ($p = 0,32$).

В группе валсартана/сакубитрила отмечалось повышение степени прироста показателя сократимости правого желудочка TAPSE при нагрузке (с 0,3 до 0,5 см, $p = 0,007$). Поскольку прирост TAPSE при нагрузке в группе сравнения за время исследования существенно не изменился, различия между группами по величине TAPSE на высоте нагрузки к концу исследования оказались статистически значимыми (соответственно 2,9 и 2,6 см, $p = 0,044$).

За время исследования резерв сократимости ЛЖ (степень прироста GLS ЛЖ) и левопредсердный резерв (степень прироста LASr) в обеих группах существенно не изменились (таблица 6).

Таблица 6. - Изменение эхокардиографических показателей при нагрузке через 24 недели

	Валсартан/сакубитрил (n=30)			Группа сравнения (n=31)			
	Исходная величина	6 месяцев	P	Исходная величина	6 месяцев	P	P для сравнения Δ
	Покой	Покой		Покой	Покой		
ЧСС, мин-1							
покой	64 [60; 68]	63 [58; 71]	0,66	66 [60; 72]	66 [60; 72]	0,68	
Δ покой-пик	41 [34; 45]	43 [37; 50]	0,15	33 [25; 41]	39 [28; 44]	0,71	0,56
САД, мм рт.ст.							
покой	140 [130; 150]	130 [120; 140]	0,044	135 [130; 140]	130 [130; 140]	0,62	
Δ покой-пик	53 [50; 60]	60 [40; 70]	0,97	51 [40; 60]	55 [40; 70]	0,30	0,40
ДАД, мм рт.ст.							
покой	90 [80; 90]	80 [80; 80]	0,019	80 [80; 90]	80 [80; 90]	0,52	
Δ покой-пик	10 [10; 18]	10 [10; 20]	0,37	10 [10; 18]	10 [10; 20]	0,52	0,96
Е/Амк							
покой	0,89 [0,73; 1,11]	0,87 [0,7; 1,11]	0,19	0,81 [0,7; 0,91]	0,79 [0,72; 1,14]	0,52	
Δ покой-пик	0,27 [0,1; 0,39]	0,31 [0,22; 0,39]	0,30	0,28 [0,19; 0,39]	0,17 [0,12; 0,28]	0,10	0,076
SR _{IVR} , с-1							
покой	0,32 [0,26; 0,41]	0,30 [0,22; 0,49]	0,53	0,32 [0,19; 0,39]	0,3 [0,21; 0,39]	0,52	
Δ покой-пик	0,21 [0,17; 0,31]	0,23 [0,18; 0,29]	0,87	0,2 [0,15; 0,22]	0,21 [0,1; 0,33]	0,28	0,67

Продолжение таблицы 6

	Валсартан/сакубитрил (n=30)			Группа сравнения (n=31)			
	Исходная величина	6 месяцев	P	Исходная величина	6 месяцев	P	P для сравнения Δ
	Покой	Покой		Покой	Покой		
SR _E , с ⁻¹							
покой	0,92 [0,8; 1,2]	0,95 [0,74; 1,18]	0,88	0,9 [0,69; 1,17]	0,85 [0,64; 1,06]	0,13	
Δ покой-пик	0,83 [0,45; 0,97]	0,85 [0,45; 1,08]	0,85	0,79 [0,6; 0,95]	0,79 [0,51; 0,95]	0,92	0,86
TP, м/с							
покой	2,6 [2,4; 2,8]	2,4 [2,3; 2,6]	0,01	2,6 [2,5; 2,7]	2,7 [2,5; 2,8]	0,52	
Δ покой-пик	1 [0,8; 1,3]	1,1 [0,7; 1,4]	0,88	0,8 [0,6; 1,1]	0,9 [0,8; 1,1]	0,43	0,50
E/e'мк							
покой	13,8 [10,4; 16,9]	12,4 [10,1; 13,9]	0,046	14,5 [10,7; 16,9]	13,7 [10,3; 18,5]	0,11	
Δ покой-пик	2,5 [2; 3,3]	1,6 [1,2; 2]	0,048	2,4 [1,2; 3,8]	2,6 [1,2; 3,4]	0,57	0,59
e'мк, см/с							
покой	6,1 [4,9; 6,9]	6,1 [5,3; 7,1]	0,98	6,2 [5,3; 7]	5,7 [4,6; 6,4]	0,019	
Δ покой-пик	2,8 [2,2; 3,5]	4,2 [3,4; 5,1]	0,004	3,1 [2,5; 3,8]	3,2 [2; 3,9]	0,60	0,029
LASr, %							
покой	21,3 [18,6; 28,3]	21 [19,7; 25,4]	0,88	21,7 [19; 26]	20,5 [18,6; 23]	0,10	
Δ покой-пик	7,5 [4,5; 9,1]	7,2 [4,3; 8,5]	0,74	5 [3,2; 7,4]	5,7 [2,5; 7,4]	0,60	0,72

Продолжение таблицы 6

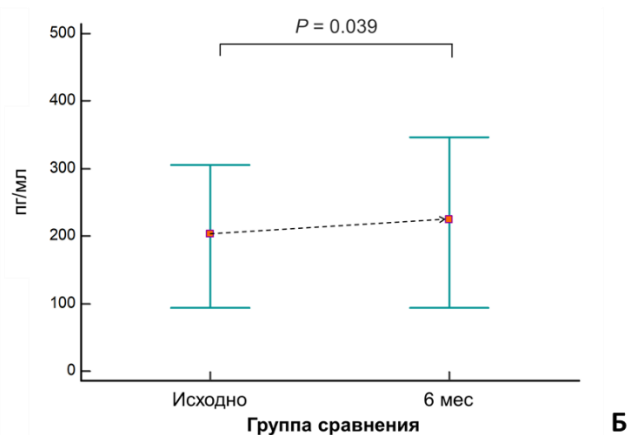
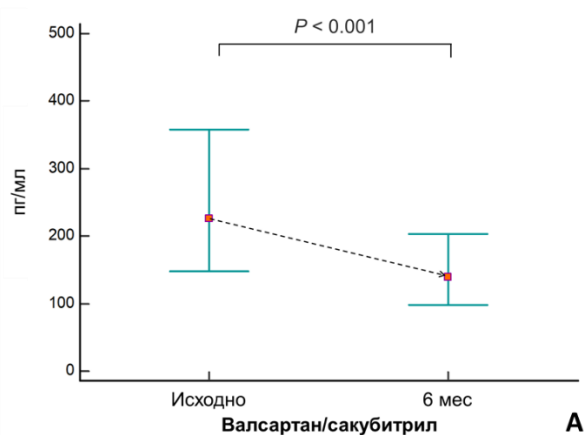
	Валсартан/сакубитрил (n=30)			Группа сравнения (n=31)			
	Исходная величина	6 месяцев	Р	Исходная величина	6 месяцев	Р	Р для сравнения Δ
	Покой	Покой		Покой	Покой		
GLS ЛЖ, %							
покой	17,8 [15,5; 20,8]	18,3 [15,1; 20,4]	0,68	17 [13,6; 19,6]	16,3 [13,4; 17,8]	0,39	
Δ покой-пик	4,5 [3,9; 6]	6,1 [3,4; 6,6]	0,79	4,6 [3,3; 5,6]	4,8 [2,9; 5,9]	0,87	0,83
TAPSE							
покой	2,4 [2,3; 2,6]	2,3 [2,1; 2,6]	0,088	2,4 [2,1; 2,5]	2 [1,9; 2,2]	0,006	
Δ покой-пик	0,3 [0,1; 0,6]	0,5 [0,4; 0,9]	0,007	0,5 [0,3; 0,7]	0,5 [0,3; 0,8]	0,43	0,17

3.6 Биомаркеры

Исходный уровень NT-proBNP значимо коррелировал с большинством эхокардиографических показателей, отражающих ДН ЛЖ: с митральным соотношением E/e' в покое ($r = 0,53$, $p < 0,001$) и на высоте нагрузки ($r = 0,55$, $p < 0,001$), LASr в покое ($r = -0,35$, $p = 0,011$) и его приростом при нагрузке (резервом растяжимости ЛП: ($r = -0,41$, $p = 0,004$), LASRr в покое ($r = -0,47$, $p < 0,001$), жёсткостью ЛП ($r = 0,57$, $p < 0,001$), индексом максимального объёма ЛП ($r = 0,34$, $p = 0,016$), систолическим давлением в лёгочной артерии ($r = 0,33$, $p = 0,023$) и его приростом при нагрузке ($r = 0,37$, $p = 0,01$).

Кроме того, исходный уровень NT-proBNP также ассоциировался с продолжительностью нагрузки ($r = -0,27$, $p = 0,04$), GLS ($r = -0,35$, $p = 0,013$), митральной скоростью e' ($r = -0,48$, $p = 0,001$), содержанием вчСРБ в крови ($r = 0,41$, $p = 0,003$). Помимо этого, была выявлена связь между изменением содержания NT-proBNP и вчСРБ за 6 месяцев наблюдения ($r = 0,44$, $p = 0,0012$).

Через 6 месяцев уровень NT-proBNP в плазме крови уменьшился в группе валсартана/сакубитрила (снижение на 81 [-143; -54] пг/мл, или на 27% [-43; -24%]; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (увеличение на 20 [1; 121] пг/мл, или на 4% [0,1; 13%], $p = 0,039$); средняя разница между группами составила 104 пг/мл [67; 208] пг/мл ($p < 0,001$), а скорректированное среднее геометрическое отношение 0,63 [0,40; 0,80] ($p < 0,001$; рисунок 17). У всех пациентов с исходно повышенным уровнем NT-proBNP ($>$ медианы, т.е. $>$ 226 пг/мл) приём валсартана/сакубитрила сопровождался снижением этого пептида (рисунок 18).



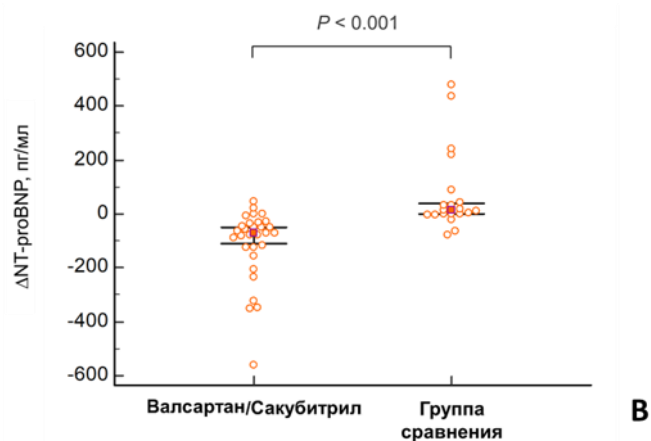


Рисунок 17. - Изменение содержания NT-proBNP в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения содержания NT-proBNP между группами (В).

Изменение содержания NT-proBNP, произошедшее среди всех участников исследования за 6 месяцев наблюдения коррелировало с динамикой дистанции 6-минутного теста ходьбы ($r = -0,36$, $p = 0,011$) и количества баллов Миннесотского опросника качества жизни ($r = 0,31$, $p = 0,026$), а также с динамикой митрального соотношения E/e' в покое ($r = 0,37$, $p = 0,007$), жёсткости левого предсердия ($r = -0,36$, $p = 0,009$) и индекса максимального объёма ЛП ($r = 0,29$, $p = 0,039$).

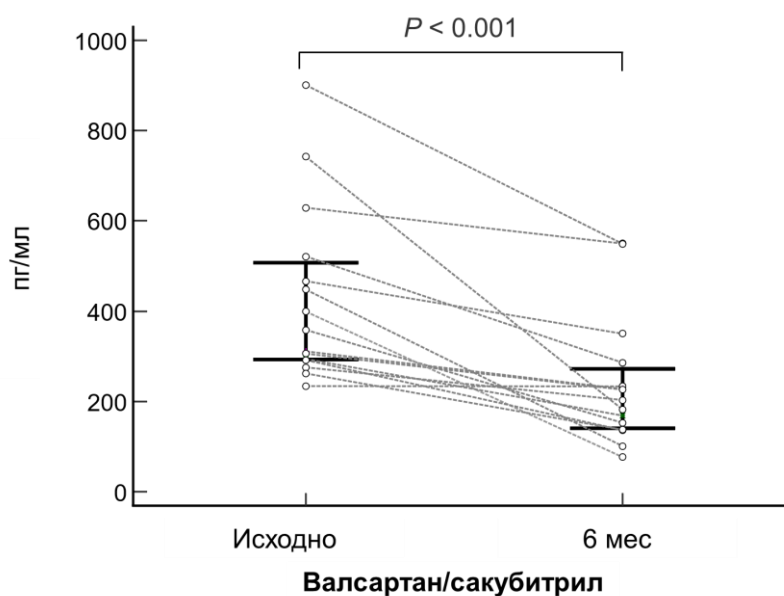


Рисунок 18. - Изменение содержания NT-proBNP на фоне приёма валсартана/сакубитрила в подгруппе пациентов с исходным содержанием NT-proBNP выше медианы (> 226 пг/мл).

В группе валсартана/сакубитрила по сравнению с контрольной группой наблюдалось более значительное снижение уровня вчСРБ (средняя разница между группами составила 0,7 [0,3; 1,3] мг/л; $p < 0,001$, рисунок 19) и остеопонтина (средняя разница составила 4,5 [0,0; 11,9] пг/мл; $p = 0,048$, рисунок 20) в крови. Изменения уровней МСР-1, GDF-15, РШНР, РСР, галектина-3 и sST2 в группе валсартана/сакубитрила по сравнению с контрольной группой были сопоставимы (таблица 7).

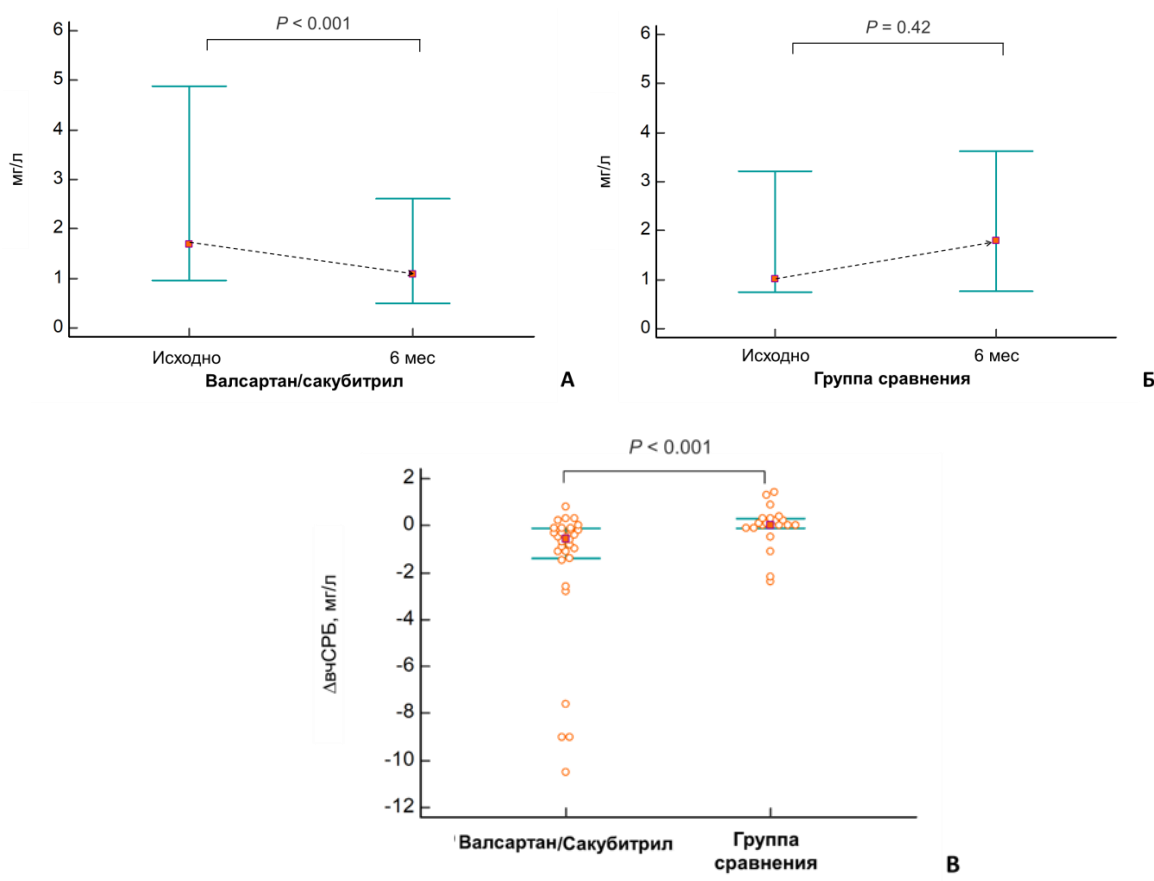


Рисунок 19. - Изменение содержания биомаркера воспаления вчСРБ в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения содержания вчСРБ между группами (В).

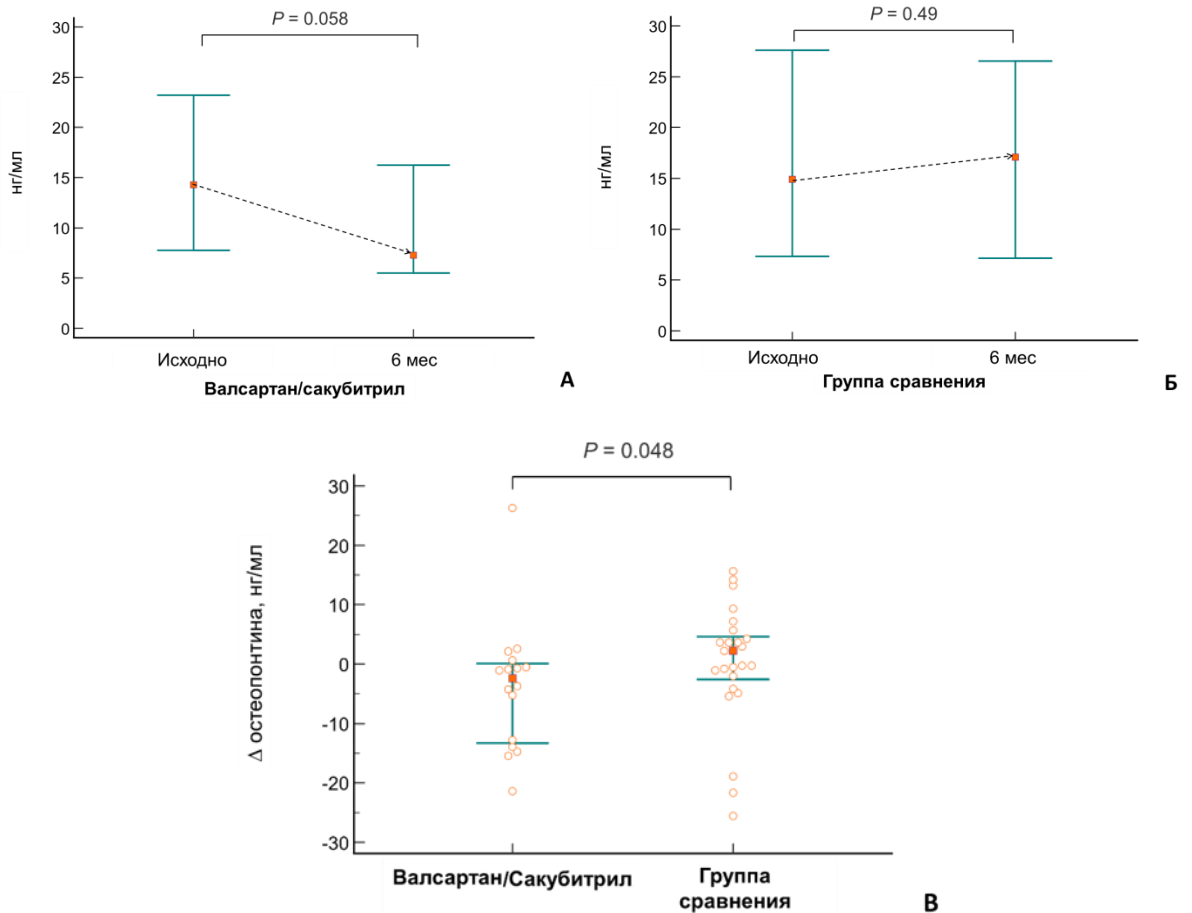


Рисунок 20. - Изменение содержания биомаркера фиброза остеопонтин в группе валсартана/сакубитрила (А), в группе сравнения (Б) за 6 месяцев исследования, а также сопоставление изменения содержания остеопонтин между группами (В).

Чем выше была концентрация вЧСРБ исходно, тем большее её снижение наблюдалось в ходе лечения в обеих группах, хотя корреляция была сильнее в группе валсартана/сакубитрила ($r=0,89$ и $r=0,66$, соответственно; $p = 0,047$ для сравнения корреляций; рисунок 21). Кроме того, изменение уровня вЧСРБ в ходе лечения обратно коррелировало с изменением дистанции 6-минутной ходьбы ($r = -0,44$; $p = 0,0018$), изменением прироста при нагрузке митральной скорости e' ($r = -0,39$; $p = 0,006$) изменением прироста при нагрузке SR_E ($r = -0,41$; $p = 0,0013$, оба отражают динамику диастолического резерва ЛЖ) и изменением прироста при нагрузке TAPSE ($r = -0,28$; $p = 0,048$, отражает динамику сократительного резерва ПЖ), а также положительно коррелировало с изменением количества баллов Миннесотского опросника качества жизни ($r = 0,35$; $p = 0,013$), с

изменениями уровня NT-proBNP ($r = 0,44$; $p = 0,0012$) и с изменениями прироста при нагрузке митрального соотношения E/e' ($r = 0,37$; $p = 0,01$, оба отражают динамику ДН ЛЖ).

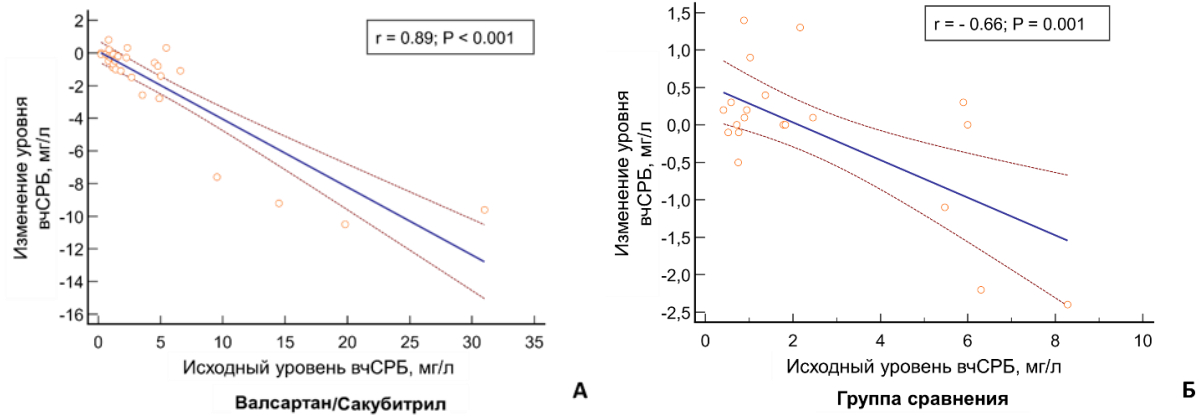


Рисунок 21. - Взаимосвязь динамики уровня биомаркеров воспаления вчСРБ в крови с исходной величиной в группах валсартана/сакубитрила (А) и сравнения (Б).

Таблица 7. - Динамика уровня биомаркеров в исследуемых группах в течение периода наблюдения

	Валсартан/сакубитрил (n=30)		Группа сравнения (n=31)			P для сравнения Δ исходной величины
	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения и исходной величиной	
NT-proBNP, пг/мл	226 [148; 359]	-81 [-143; -54]	203 [86; 311]	20 [1; 121]	0,49	<0,001
вчСРБ, мг/л	1,7 [1; 4,9]	-0,7 [-1,6; -0,4]	1,2 [0,7; 3,2]	0,1 [-0,3; 0,3]	0,24	<0,001
МСР-1, пг/мл	677 [349; 770]	-22 [-76; 106]	669 [320; 788]	7 [-41; 111]	0,99	0,33
GDF-15, пг/мл	1202 [976; 1683]	-76 [-234; 70]	1200 [975; 1591]	33 [-133; 122]	0,95	0,28
РШНР, пг/мл	20,1 [13,8; 30,3]	-0,3 [-2,6; 2,4]	23,9 [18,5; 40,2]	0,4 [-5,6; 2,4]	0,19	0,99
Галектин-3, нг/мл	14,3 [11,3; 18]	-0,3 [-1,5; 1,1]	18,7 [15,8; 37,6]	0,4 [-0,8; 1,3]	0,011	0,26
РІСР, пг/мл	53 [42; 108]	-6 [-15; 10]	65 [42; 87]	-7 [-38; 1]	0,53	0,20
sST2, нг/мл	22,5 [17,2; 28,5]	-0,6 [-1,4; 0,5]	23,4 [18,2; 26,9]	0,6 [-0,8; 2]	0,76	0,21
Остеопонтин, нг/мл	14,3 [7,8; 23,2]	-4,4 [-9,5; 0,5]	14,9 [7,3; 27,6]	1,2 [-2,6; 4,3]	0,93	0,048

Данные опубликованы в статье «Гвоздева А.Д. и др. Влияние валсартана/сакубитрила на системные маркеры воспаления и развития фиброза у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22 – №. 4. – С. 113–124».

3.7 Эффективность валсартана/сакубитрила в зависимости от исходных характеристик пациентов с гипертрофией левого желудочка и СНсФВ: подгрупповой анализ

В рамках подгруппового анализа эффективность валсартана/сакубитрила оценивали по влиянию на ключевые показатели из трёх основных доменов: 1) клинического домена (дистанцию 6-минутного теста ходьбы и количество баллов Миннесотского опросника качества жизни); 2) гемодинамического домена (показатели, наиболее точно отражающие ДН ЛЖ: соотношение E/e' , индекс максимального объёма ЛП, расчётное СДЛА); 3) биомаркерного домена (NT-proBNP и маркер воспаления вчСРБ).

В ходе подгруппового анализа было выявлено, что у пациентов с СНсФВ и концентрической ГЛЖ ни пол, ни величина фракции выброса ЛЖ никак не влияют на эффективность терапии: подгруппы пациентов мужского и женского пола, также, как и подгруппы пациентов с ФВ выше и ниже медианы были сопоставимы по динамике всех показателей из всех трёх вышеуказанных доменов (Таблицы 8 и 9). В отличие от этого, эффективность валсартана/сакубитрила в определённой степени зависела от тяжести СНсФВ. Так, у пациентов из верхнего квантиля NT-proBNP больше улучшалась дистанция 6-минутного теста ходьбы, уменьшался индекс максимального объёма ЛП и уровень самого NT-proBNP (во всех случаях $interaction-P < 0,05$; таблица 10); у пациентов из верхнего квантиля индекса массы ЛЖ в большей степени снижался индекс максимального объёма левого предсердия ($interaction-P = 0,038$; таблица 11); у пациентов из верхнего квантиля митрального соотношения E/e' в большей степени снижалось это соотношение ($interaction-P = 0,005$; таблица 12). Пациенты из разных квантилей вчСРБ не различались по динамике анализируемых показателей (таблица 13).

Таблица 8. - Динамика клинических, эхокардиографических показателей и биомаркёров на фоне 6-месячного приёма валсартана/сакубитрила у пациентов ГЛЖ и СНсФВ в зависимости от пола.

	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения с исходной величиной	Interaction-P
6-минутный тест ходьбы, м				0,58
мужской пол (n=13)	443 [420; 514]	4% (1%; 6%)	0,006	
женский пол (n=17)	366 (303; 407)	4% (1%; 10%)	0,008	
Миннесотский опросник, баллы				0,37
мужской пол	25 [15; 43]	-5 [-9; -2]	0,002	
женский пол	28 [20; 52]	-3 [-9; 0]	0,031	
Индекс массы ЛЖ, г/м ²				0,26
мужской пол	139 [122; 150]	-14 [-22; -6]	0,003	
женский пол	122 [109; 142]	-10 [-15; -2]	0,023	
E/e'МК				0,84
мужской пол	12,6 [11; 14,9]	-1,7 [-3,1; -0,3]	0,008	
женский пол	15 [12,3; 19]	-2,3 [-3,9; -0,4]	0,008	
Индекс объёма ЛП, мл/м ²				0,68
мужской пол	44,2 [39,4; 49,6]	-2,5 [-5,3; -0,6]	0,013	
женский пол	42,7 [38,9; 48,6]	-2,2 [-6,1; 0,6]	0,064	
Расчетное СДЛА, мм рт.ст.				0,93
мужской пол	39 [35; 41]	-6 [-11; 0,4]	0,068	
женский пол	35 [31; 41]	-5 [-8; -1]	0,015	
NT-proBNP, пг/мл				0,65
мужской пол	217 [107; 320]	-102 [-224; -49]	<0,001	
женский пол	234 [161; 381]	-74 [-150; -40]	<0,001	
вчСРБ, мг/л				0,26
мужской пол	1,4 [1,1; 4,6]	-0,9 [-5,7; -0,4]	<0,001	
женский пол	1,8 [0,9; 5,1]	-0,6 [-2; -0,1]	0,011	

Таблица 9. - Динамика клинических, эхокардиографических показателей и биомаркёров на фоне 6-месячного приёма валсартана/сакубитрила у пациентов ГЛЖ и СНсФВ в зависимости от ФВ ЛЖ (> или ≤ медианы в 62,6%).

	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения с исходной величиной	Interaction-P
6-минутный тест ходьбы, м				0,60
ФВ ЛЖ > медианы	407 [338; 438]	19 [6; 31]	0,011	
ФВ ЛЖ ≤ медианы	414 [330; 478]	16 [4; 25]	0,009	
Миннесотский опросник, баллы				0,35
ФВ ЛЖ > медианы	28 [20; 43]	-5 [-12; -2]	0,002	
ФВ ЛЖ ≤ медианы	22 [16; 50]	-3 [-7; 0]	0,035	
Индекс массы ЛЖ, г/м ²				0,89
ФВ ЛЖ > медианы	122 [112; 136]	-12 [-17; -7]	0,001	
ФВ ЛЖ ≤ медианы	140 [116; 152]	-11 [-18; -3]	0,018	
E/e'МК				0,55
ФВ ЛЖ > медианы	13,7 [11,2; 17,7]	-1,6 [-3,6; -0,1]	0,03	
ФВ ЛЖ ≤ медианы	12,9 [12,3; 18,4]	-2,2 [-3,8; -0,6]	0,002	
Индекс объёма ЛП, мл/м ²				0,22
ФВ ЛЖ > медианы	44,2 [38,1; 51,5]	-1,6 [-6,1; 1,1]	0,19	
ФВ ЛЖ ≤ медианы	42,3 [39,7; 47,9]	-2,7 [-4,7; -1,1]	0,003	
Расчетное СДЛА, мм рт.ст.				0,52
ФВ ЛЖ > медианы	38 [35; 45]	-6 [-10; -2]	0,005	
ФВ ЛЖ ≤ медианы	35 [31; 41]	-4 [-9; 1]	0,12	
NT-proBNP, пг/мл				0,35
ФВ ЛЖ > медианы	217 [153; 293]	-66 [-106; -33]	<0,001	
ФВ ЛЖ ≤ медианы	276 [133; 436]	-126 [-221; -50]	<0,001	
вЧСРБ, мг/л				0,24
ФВ ЛЖ > медианы	1,6 [1,1; 4,3]	-0,5 [-3,8; -0,1]	0,022	
ФВ ЛЖ ≤ медианы	2,3 [0,9; 5]	-0,9 [-7,1; -0,4]	<0,001	

Таблица 10. - Динамика клинических, эхокардиографических показателей и биомаркёров на фоне 6-месячного приёма валсартана/сакубитрила у пациентов ГЛЖ и СНсФВ в зависимости от уровня NT-proBNP (> или ≤ медианы в 226 пг/мл).

	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения с исходной величиной	Interaction-P
6-минутный тест ходьбы, м				0,046
NT-proBNP > медианы	412 [304; 443]	27 [12; 35]	0,002	
NT-proBNP ≤ медианы	407 [372; 470]	10 [0,5; 20]	0,035	
Миннесотский опросник, баллы				0,90
NT-proBNP > медианы	25 [15; 51]	-4 [-10; 0]	0,026	
NT-proBNP ≤ медианы	26 [19; 44]	-4 [-7; -1]	0,007	
Индекс массы ЛЖ, г/м ²				0,46
NT-proBNP > медианы	128 [119; 142]	-13 [-22; -3]	0,004	
NT-proBNP ≤ медианы	123 [111; 143]	-10 [-15; -5]	0,002	
E/e'МК				0,71
NT-proBNP > медианы	14,1 [12,6; 19,6]	-2,3 [-4,1; -0,5]	0,01	
NT-proBNP ≤ медианы	12,2 [11,1; 17,6]	-1,6 [-3,4; -0,3]	0,013	
Индекс объёма ЛП, мл/м ²				0,049
NT-proBNP > медианы	44,2 [39,7; 52,1]	-4 [-8,8; -0,8]	0,013	
NT-proBNP ≤ медианы	42,7 [38; 47,7]	-0,9 [-2,8; 0,8]	0,12	
Расчетное СДЛА, мм рт.ст.				0,41
NT-proBNP > медианы	41 [34; 45]	-6 [-11; -1]	0,022	
NT-proBNP ≤ медианы	35 [33; 39]	-4 [-8; -1]	0,035	
NT-proBNP, пг/мл				0,037
NT-proBNP > медианы	359 [292; 508]	-43% (-56%; -26%)	<0,001	
NT-proBNP ≤ медианы	148 [80; 208]	-24% (-33%; -14%)	0,003	
вЧСРБ, мг/л				0,49
NT-proBNP > медианы	4,5 [1,5; 6,2]	-29% (-68%; -15%)	<0,001	
NT-proBNP ≤ медианы	1,2 [0,8; 2,2]	-28% (-54%; -14%)	0,041	

Таблица 11. - Динамика клинических, эхокардиографических показателей и биомаркёров на фоне 6-месячного приёма валсартана/сакубитрила у пациентов ГЛЖ и СНсФВ в зависимости от уровня индекса массы ЛЖ (> или ≤ медианы)

	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения с исходной величиной	Interaction-P
6-минутный тест ходьбы, м				0,88
Индекс массы ЛЖ > медианы	425 [322; 460]	19 [4; 30]	0,005	
Индекс массы ЛЖ ≤ медианы	395 [372; 472]	17 [6; 25]	0,017	
Миннесотский опросник, баллы				0,42
Индекс массы ЛЖ > медианы	22 [14; 42]	-4 [-10; 0]	0,003	
Индекс массы ЛЖ ≤ медианы	39 [19; 52]	-3 [-6; 0]	0,035	
Индекс массы ЛЖ, г/м ²				1,00
Индекс массы ЛЖ > медианы	142 [134; 159]	-10% (-15%; -4%)	0,003	
Индекс массы ЛЖ ≤ медианы	115 [109; 121]	-11% (-13%; -3%)	0,005	
E/e'МК				0,21
Индекс массы ЛЖ > медианы	13,6 [11,8; 19]	-2,6 [-4,2; -0,9]	0,002	
Индекс массы ЛЖ ≤ медианы	12,8 [12; 17,3]	-1,3 [-3; 0]	0,058	
Индекс объёма ЛП, мл/м ²				0,038
Индекс массы ЛЖ > медианы	45,1 [40,4; 51,2]	-3,8 [-8,6; -1]	0,008	
Индекс массы ЛЖ ≤ медианы	42,6 [37,2; 47,5]	-0,8 [-2,6; 0,9]	0,17	
Расчетное СДЛА, мм рт.ст.				0,76
Индекс массы ЛЖ > медианы	38 [30; 44]	-5 [-10; -1]	0,013	
Индекс массы ЛЖ ≤ медианы	37 [35; 40]	-5 [-9; 1]	0,079	
NT-proBNP, пг/мл				0,89
Индекс массы ЛЖ > медианы	284 [208; 494]	-27% (-48%; -19%)	<0,001	
Индекс массы ЛЖ ≤ медианы	187 [84; 294]	-31% (-48%; -23%)	0,002	
вчСРБ, мг/л				0,42
Индекс массы ЛЖ > медианы	1,5 [1,2; 4,9]	-0,8 [-3,8; -0,4]	<0,001	
Индекс массы ЛЖ ≤ медианы	2,1 [0,9; 5]	-0,6 [-5,4; -0,03]	0,035	

Таблица 12. - Динамика клинических, эхокардиографических показателей и биомаркёров на фоне 6-месячного приёма валсартана/сакубитрила у пациентов ГЛЖ и СНсФВ в зависимости от соотношения E/e' (> или ≤ медианы в 13,2).

	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения с исходной величиной	Interaction-P
6-минутный тест ходьбы, м				0,65
E/e' МК > медианы	407 [288; 443]	16 [3; 27]	0,017	
E/e' МК ≤ медианы	407 [372; 482]	19 [8; 31]	0,003	
Миннесотский опросник, баллы				0,59
E/e' МК > медианы	28 [17; 44]	-5 [-9; -2]	0,003	
E/e' МК ≤ медианы	25 [18; 49]	-4 [-7; -1]	0,03	
Индекс массы ЛЖ, г/м ²				0,44
E/e' МК > медианы	128 [118; 142]	-10 [-17; -2]	0,018	
E/e' МК ≤ медианы	124 [115; 152]	-13 [-18; -7]	<0,001	
E/e'МК				0,005
E/e' МК > медианы	17,9 [15,6; 20,4]	-21% (-32%; -10%)	<0,001	
E/e' МК ≤ медианы	12 [11; 12,5]	-4% (-11%; 3%)	0,19	
Индекс объёма ЛП, мл/м ²				0,87
E/e' МК > медианы	42,5 [40,3; 47,3]	-2,4 [-7; -0,5]	0,022	
E/e' МК ≤ медианы	44,2 [37,8; 49,7]	-2,2 [-5,3; 0,4]	0,064	
Расчетное СДЛА, мм рт.ст.				0,25
E/e' МК > медианы	35 [31; 43]	-3 [-7; -1]	0,035	
E/e' МК ≤ медианы	39 [35; 41]	-7 [-12; -1]	0,026	
NT-proBNP, пг/мл				0,33
E/e' МК > медианы	292 [208; 426]	-34% (-52%; -21%)	<0,001	
E/e' МК ≤ медианы	208 [120; 289]	-26% (-44%; -18%)	0,002	
вчСРБ, мг/л				1,00
E/e' МК > медианы	1,8 [1,3; 5]	-0,7 [-3,9; -0,2]	0,008	
E/e' МК ≤ медианы	1,3 [0,8; 4,6]	-0,9 [-5,3; -0,2]	<0,001	

Таблица 13. - Динамика клинических, эхокардиографических показателей и биомаркёров на фоне 6-месячного приёма валсартана/сакубитрила у пациентов ГЛЖ и СНсФВ в зависимости от уровня вчСРБ (> или ≤ медианы в 1,7).

	Исходная величина	Δ исходной величины (95% ДИ)	P для сравнения с исходной величиной	Interaction-P
6-минутный тест ходьбы, м				0,35
вчСРБ > медианы	383 [308; 461]	+18 (8; 29)	0,005	
вчСРБ ≤ медианы	425 [374; 466]	+16 (4; 28)	0,023	
Миннесотский опросник, баллы				0,79
вчСРБ > медианы	26 [18; 40]	-4 [-10; -1]	0,012	
вчСРБ ≤ медианы	26 [15; 50]	-4 [-7; -1]	0,016	
Индекс массы ЛЖ, г/м ²				0,60
вчСРБ > медианы	122 [111; 142]	-13 [-19; -4]	0,003	
вчСРБ ≤ медианы	128 [120; 143]	-10 [-17; -4]	0,03	
Е/е'МК				0,39
вчСРБ > медианы	13,5 [12,4; 19,6]	-2,6 [-4,2; -0,8]	0,003	
вчСРБ ≤ медианы	12,6 [11; 12,5]	-1,5 [-3; -0,1]	0,19	
Индекс объёма ЛП, мл/м ²				0,85
вчСРБ > медианы	41 [37,8; 47,1]	-2,3 [-4,3; -0,01]	0,048	
вчСРБ ≤ медианы	44,7 [41,1; 50,3]	-2,6 [-7,2; -0,2]	0,03	
Расчетное СДЛА, мм рт.ст.				0,42
вчСРБ > медианы	39 [35; 43]	-6 [-11; -0,2]	0,03	
вчСРБ ≤ медианы	35 [31; 40]	-4 [-7; -0,3]	0,03	
NT-proBNP, пг/мл				0,14
вчСРБ > медианы	306 [221; 503]	-39% (-62%; -26%)	<0,001	
вчСРБ ≤ медианы	207 [120; 251]	-25% (-40%; -18%)	0,002	
вчСРБ, мг/л				0,33
вчСРБ > медианы	4,9 [2,9; 8,8]	-53% (-62%; -15%)	<0,001	
вчСРБ ≤ медианы	1 [0,8; 1,3]	-27% (-52%; -12%)	0,022	

Глава 4. Обсуждение

Несмотря на значительные достижения в области медикаментозной и немедикаментозной терапии ХСН, лечение пациентов с СНсФВ по-прежнему остается нерешенной проблемой. На сегодняшний день ни один класс препаратов не доказал своей эффективности по влиянию на смертность при СНсФВ [141]. Результаты крупных исследований с участием ряда препаратов при СНсФВ [13,142] позволяют предположить, что основной проблемой терапии этого состояния является выраженная гетерогенность пациентов с СНсФВ, требующая персонализированного подхода к лечению. Данная позиция прослеживается в экспертном консенсусном документе Американской коллегии кардиологов по лечению СНсФВ (2023г) [143], а основные приоритеты исследователей в настоящее время смещаются в сторону выделения определенных фенотипов СНсФВ [3].

На сегодняшний день выделены несколько отдельных фенотипов СНсФВ, одним из которых является фенотип «дефицита НУП» [144]. Распространенность этого фенотипа по данным ряда исследований составляет 15-35% [145,146], однако может достигать 45% всех случаев СНсФВ [147]. К примеру, Anjan VY и соавт. продемонстрировали, что у 29% симптомных пациентов с СНсФВ и повышенным ДЗЛА по данным КПОС, уровень BNP составил <100 пг/мл [146]. Пациенты с СНсФВ и нормальным или незначительно повышенным уровнем НУП характеризуются более молодым возрастом, наличием избыточной массы тела/ожирения, меньшей частотой встречаемости ФП и ХБП, нормальным/уменьшенным размером полости ЛЖ и концентрическим ремоделированием/гипертрофией ЛЖ [146,148]. Verbrugge FN и соавт. провели сравнение клинических и гемодинамических характеристик пациентов с СНсФВ с нормальным (<125 пг/мл) и повышенным (≥ 125 пг/мл) уровнем NT-proBNP. В первой группе несмотря на менее выраженную степень диастолической дисфункции ЛЖ в покое, более сохранную функцию ПЖ и сохранный систолический резерв ЛЖ при нагрузке, наблюдалось заметное повышение ДН ЛЖ при нагрузке, аналогичное пациентам с высоким уровнем НУП. Кроме того,

было показано, что хотя в первой группе риск неблагоприятных событий был в целом ниже, чем у группы с высоким NT-proBNP, тем не менее он более чем в 3 раза превышал риск у пациентов с несердечной одышкой, что подчеркивает важность этого фенотипа [148].

Как было сказано выше, основными причинами низкого уровня НУП при СНсФВ являются концентрическая ГЛЖ (при которой снижается выработка НУП) и ожирение (при котором увеличивается элиминация НУП). У таких пациентов перспективным выглядит применение ингибиторов неприлизина, уменьшающих деградацию НУП. В ранее проведенных исследованиях, направленных на оценку эффективности ингибитора неприлизина/блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана/сакубитрила при СНсФВ, лишь небольшая часть пациентов имели ГЛЖ. Т.е., пациенты, возможно, не имели подходящего субстрата в лице максимально низкой биодоступности НУП для реализации всех плейотропных эффектов валсартана/сакубитрила. В связи с этим, целью настоящего исследования была оценка клинических и гемодинамических эффектов валсартана/сакубитрила именно у пациентов с СНсФВ и умеренной/выраженной концентрической ГЛЖ, имеющих максимально сниженную биодоступность НУП.

В настоящем исследовании было показано, что у пациентов с выраженной гипертонической ГЛЖ, осложнившейся развитием СНсФВ, прием валсартана/сакубитрила сопровождался значимым улучшением функциональных возможностей (увеличением дистанции 6-МТХ) и качества жизни (уменьшением количества баллов Миннесотского опросника качества жизни), уменьшением выраженности гипертрофии ЛЖ и улучшением диастолической функции ЛЖ (увеличением скорости расслабления ЛЖ, улучшением диастолического резерва ЛЖ, снижением ДН ЛЖ в покое и при нагрузке) по сравнению с иАПФ/БАР.

В качестве первичной конечной точки нами было выбрано изменение дистанции 6-МТХ, поскольку снижение переносимости нагрузок является основным клиническим проявлением СНсФВ, ухудшающим качество жизни

пациентов. В целом у пациентов с СНсФВ наблюдается существенное снижение качества жизни, аналогичное пациентам с СНнФВ. По данным вторичного анализа исследований RELAX, NEAT-HFrEF и INDIE-HFrEF, такие факторы, как низкая толерантность к физической нагрузке, ограничение повседневной активности, а также более молодой возраст, наличие ожирения и СД были связаны с более выраженным снижением качества жизни у пациентов с СНсФВ [149].

В отличие от результатов нашей работы, в исследовании PARALLAX не было обнаружено статистически значимых различий в отношении влияния на переносимость нагрузки и качество жизни в группе валсартана/сакубитрила по сравнению группой, получавшей оптимальную медикаментозную терапию СН. При этом было отмечено значимое увеличение дистанции 6-MTX у женщин, принимавших валсартан/сакубитрил, и уменьшение дистанции у мужчин [128]. В исследовании PARAGON-HF также была отмечена неоднородность эффектов валсартана/сакубитрила в зависимости от пола пациентов [126]. Стоит также отметить, что, хотя в исследованиях PARAGON-HF и PARAMOUNT не проводилась специальная оценка переносимости нагрузки, прием валсартана/сакубитрила в этих исследованиях ассоциировался со значимым улучшением функционального класса СН [13,76].

Различные результаты исследований могут быть связаны с гетерогенностью популяции СНсФВ, в том числе и с различием механизмов, лежащих в основе снижения переносимости нагрузок [5]. К примеру, пациенты в исследовании PARALLAX были старше (средний возраст 73 ± 9 лет, более 80% старше 65 лет) и имели более выраженные сопутствующие заболевания, также ограничивающие переносимость физических нагрузок и влияющие на качество жизни. Pieske В и соавт. подчеркивают необходимость выявления отдельных фенотипов СНсФВ, что может помочь адаптировать терапию СН к конкретным подгруппам пациентов [128,129].

Наши данные позволяют предположить, что у пациентов с выраженной гипертонической ГЛЖ и СНсФВ положительный эффект

валсартана/сакубитрила на переносимость нагрузки и качество жизни реализуется за счёт уменьшения выраженности гипертрофии (значимого снижения ИММ ЛЖ), снижения ДН ЛЖ, а также восстановления диастолического резерва ЛЖ [150].

Антигипертрофический эффект валсартана/сакубитрила был отмечен в ряде исследований [10,98]. В экспериментальной модели СНсФВ у крыс применение валсартана/сакубитрила сопровождалось уменьшением толщины стенок ЛЖ, массы миокарда ЛЖ и конечно-систолического диаметра ЛЖ по данным эхокардиографии [10]. При гистологическом анализе биоптатов сердца мышечной группы, получавшей валсартан/сакубитрил, наблюдалось уменьшение размеров отдельных кардиомиоцитов независимо от уровня снижения АД, по сравнению с группами, получавшими валсартан и эналаприл [98].

Доказано, что среди всех классов гипотензивных препаратов БАР и иАПФ обладают наибольшей способностью снижать массу миокарда ЛЖ [151]. Дополнительный антигипертрофический эффект валсартана/сакубитрила может быть связан с ингибированием прогипертрофического пути с участием кальциневрина. Специфический подтип кальциневрина действует на ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT), фосфорилирование которого запускает активацию прогипертрофических генов. Доказано участие кальциневрина в развитии патологической ГЛЖ [152]. Кроме того, существуют данные, что путь кальциневрин/NFAT является ключевым в реализации антигипертрофического и антифибротического эффектов НУП [153].

Поскольку уменьшение массы миокарда ЛЖ коррелирует с улучшением прогноза [154], более выраженный антигипертрофический эффект валсартана/сакубитрила по сравнению с контрольной группой, включающей иАПФ или БАР, служит дополнительным аргументом в пользу назначения препарата пациентам с СНсФВ и ГЛЖ. Наши результаты согласуются с данными Schmieder и соавт., где прием валсартана/сакубитрила сопровождался более выраженным снижением массы миокарда ЛЖ по сравнению с олмесартаном несмотря на сопоставимый гипотензивный эффект препаратов [104].

Стоит отметить, что распространенность ГЛЖ в проведенных ранее клинических исследованиях, изучавших валсартан/сакубитрил при СНсФВ, была невысокой. К примеру, в исследовании PARAGON-HF, среди пациентов, которым было выполнено эхокардиографическое исследование, всего 21% пациентов имели ГЛЖ (11% - концентрический тип и 10% - эксцентрический тип), а средний ИММ ЛЖ составил $87,3 \pm 26,5$ г/м² [155]. При этом наличие ГЛЖ коррелировало с частотой госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности [155]. В исследовании PARAMOUNT средний ИММ ЛЖ в группе приема валсартана/сакубитрила составлял $77,5 \pm 20,4$ г/м² [76]. В нашем исследовании медиана ИММ ЛЖ составила 127 [117; 143] г/м², что свидетельствует о наличии достаточного морфологического субстрата, необходимого для реализации антигипертрофического эффекта валсартана/сакубитрила.

Ключевым фактором, ограничивающим нагрузки у пациентов с СНсФВ, является повышение ДН ЛЖ, которое также ассоциируется с увеличением риска госпитализаций по поводу СН и смертности при СНсФВ [156]. В нашем исследовании наблюдалось улучшение эхокардиографических показателей, тесно связанных с ДН ЛЖ - максимального объема ЛП, соотношения E/e' в покое и на высоте нагрузки [150].

Одним из основных неинвазивных показателей, отражающих ДН ЛЖ является митральное соотношение E/e' . В нашем исследовании валсартан/сакубитрил значительно уменьшал соотношение E/e' по сравнению с валсартаном как в покое, так и при нагрузке, что было связано с улучшением процессов расслабления ЛЖ. В группе приема валсартана/сакубитрила отмечалось увеличение скорости растяжения ЛЖ в период изоволюмического расслабления (SR_{IVRT}) – параметра, коррелирующего с инвазивно измеренными гемодинамическими показателями релаксации ЛЖ, а также с ДЗЛА. Улучшение релаксации ЛЖ на фоне приема валсартана/сакубитрила может быть обусловлено в том числе способностью НУП стимулировать активность оси

цГМФ-РКГ и увеличивать фосфорилирование белков, участвующих в активном расслаблении [157].

Подобные эффекты валсартана/сакубитрила были описаны у пациентов с СНнФВ, где прием препарата сопровождался уменьшением соотношения E/e' и степени диастолической дисфункции ЛЖ, что коррелировало с улучшением переносимости нагрузки [158,159]. Способность валсартана/сакубитрила уменьшать соотношение E/e' наряду с уменьшением жесткости ЛЖ и улучшением эндотелиальной функции была отмечена в экспериментальных исследованиях на моделях СНсФВ [160,161].

Хотя в исследовании PARAMOUNT с участием пациентов с СНсФВ не было выявлено преимуществ терапии валсартаном/сакубитрилом по сравнению с валсартаном в отношении влияния на доплеровские параметры, связанные с ДН ЛЖ, в группе приема препарата отмечалось значимое уменьшение объема ЛП [76]. Размер ЛП является мощным предиктором неблагоприятного прогноза при СН, в том числе СНсФВ, и надежным ультразвуковым показателем, отражающим стойкое повышение ДН ЛЖ [156]. В нашем исследовании прием валсартана/сакубитрила сопровождался значимым уменьшением объема ЛП, что согласуется с результатами исследования PARAMOUNT и может свидетельствовать об обратном ремоделировании ЛП [76].

Интересно, что в одноцентровом исследовании PARABLE у бессимптомных пациентов с СНсФВ (стадия В согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца) терапия валсартаном/сакубитрилом по сравнению с приемом валсартана сопровождалась увеличением объемов ЛП и ЛЖ по данным МРТ сердца [162]. Учитывая тот факт, что данные изменения произошли на фоне снижения ДН ЛЖ, уровня NT-proBNP, а также уменьшения жесткости ЛП и ЛЖ и артериальной жесткости, авторы предполагают, что в данном случае причиной увеличения объемных показателей камер сердца могло послужить именно благоприятное влияние валсартана/сакубитрила на вышеуказанные параметры [162].

В нашем исследовании снижение ДН ЛЖ на фоне приёма валсартана/сакубитрила сопровождалось существенным уменьшением содержания NT-proBNP в крови [150]. Хотя и BNP и NT-proBNP являются золотым стандартом для диагностики и оценки прогноза у пациентов с СН, в ряде исследований NT-proBNP по сравнению с BNP имел значительно большую прогностическую ценность в отношении смертности и госпитализаций по поводу СН [163,164]. По данным вторичного анализа PARAGON-HF, снижение уровня NT-proBNP было связано с меньшим риском первичной конечной точки, а в исследовании PROVE-HF снижение концентрации NT-proBNP при лечении валсартаном/сакубитрилом было связано с обратным ремоделированием сердца [13,121]. В нашей работе мы ориентировались на уровень NT-proBNP и по той причине, что в отличие от активного BNP, неприлизин не разрушает NT-proBNP, улучшение гемодинамики при приёме валсартана/сакубитрила будет отражаться в виде снижения NT-proBNP, элиминация которого не изменяется.

Снижение уровня NT-proBNP отмечалось во всех вышеуказанных исследованиях с участием валсартана/сакубитрила [13,128]. Кроме того, в исследовании PARAMOUNT в группе валсартана/сакубитрила наблюдалось более быстрое снижение NT-proBNP в течение 4 недель, что вероятно, свидетельствовало о более раннем, по сравнению с БАП, снижении ДН ЛЖ [76].

Стоит отметить, что исходная медиана NT-proBNP в нашей работе составила 223 [189; 293] пг/мл, что в целом ниже, чем в вышеупомянутых крупных исследованиях с участием валсартана/сакубитрила. Так, например, медиана NT-proBNP в исследовании PARAGON-HF составлялась 904 [475; 1596] пг/мл, а в исследовании PARAMOUNT медиана NT-proBNP составила 828 [460–1341] пг/мл. В нашем исследовании высокий уровень НУП не являлся обязательным критерием включения, кроме того, в исследование не включались пациенты в постоянной формой фибрилляции или трепетания предсердий (поскольку при этих нарушениях ритма сердца отмечается значительная вариабельность доплеровских показателей при нагрузке, что затрудняет оценку динамики ДН). Также одной из основных причин различий в уровне НУП

является тот факт, что в наше исследование были включены пациенты с умеренной/выраженной концентрической ГЛЖ, при которой влияние ДН на диастолическое напряжение нивелируется утолщёнными стенками и небольшим размером полости ЛЖ [37]. Поэтому диастолическое напряжение (а значит, и уровень мозгового НУП) у таких пациентов могут быть нормальными даже несмотря на повышенное ДН. Невысокий уровень NT-proBNP также можно объяснить и наличием у наших пациентов избыточной массы тела/ожирения (96% пациентов) — состояний, при которых увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление из кровотока натрийуретических пептидов [5].

Поскольку переносимость нагрузки зависит не столько от скорости расслабления ЛЖ в покое, сколько от способности процесса расслабления ускоряться при нагрузке (т.е. от диастолического резерва), чрезвычайно важны свойства валсартана/сакубитрила улучшать диастолический резерв сердца. Диастолический резерв можно оценить по динамике прироста e' , а также соотношения E/e' при нагрузке [139]. Известно, что диастолический резерв у пациентов с СНсФВ заметно ослаблен уже с ранних стадий СНсФВ [139]. Доказана прогностическая значимость нарушений диастолического резерва у пациентов с СНсФВ [165,166]. В исследовании Kosmala W и соавт. нарушение диастолического и систолического резервов ЛЖ являлись независимыми от клинических параметров и уровня НУП, предикторами неблагоприятного прогноза [166].

В нашем исследовании прием валсартана/сакубитрила сопровождался значимым приростом митральной скорости e' , характеризующей процессы расслабления при нагрузке, и снижением ДН ЛЖ (соотношения E/e') на высоте нагрузки. Кроме того, исходная продолжительность нагрузки коррелировала со степенью прироста митральной скорости e' , но не с митральной скоростью e' в состоянии покоя, что может указывать на большее значение диастолического резерва по сравнению с состоянием релаксации в покое на переносимость нагрузки.

В настоящем исследовании снижение ДН ЛЖ в группе валсартана/сакубитрила также сопровождалось уменьшением давления в лёгочной артерии (оцененного по скорости ТР) и улучшением лёгочной гемодинамики, что проявлялось в виде увеличения АсТ ВТПЖ (показателя, обратно связанного с легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС)), а также правожелудочко–артериального сопряжения (оцененного как отношение TAPSE к СДЛА). Снижение скорости ТР (давления в лёгочной артерии) в покое и сохранение прежней степени прироста скорости ТР при нагрузке к концу исследования в группе валсартана/сакубитрила, по всей видимости, было связано не с тем же приростом ДН ЛЖ при нагрузке, что и в начале исследования, а с улучшением сократимости ПЖ, о чём свидетельствовало значимое повышение степени прироста показателя сократимости правого желудочка TAPSE при нагрузке в группе валсартана/сакубитрила.

Доказано, что пациенты с СНсФВ и лёгочной гипертензией (ЛГ) характеризуются высокой частотой госпитализаций и смертностью [167]. При СНсФВ микрососудистое воспаление и эндотелиальная дисфункция, а также повышенное ДН ЛЖ приводят к ремоделированию легочного сосудистого русла, повышению ЛСС и увеличению постнагрузки на ПЖ, что в дальнейшем приводит к ремоделированию и дисфункции ПЖ. В ряде исследований был показан положительный эффект валсартана/сакубитрила в отношении снижения ЛСС и давления в лёгочной артерии (ЛА), а также улучшения функции ПЖ [168–170].

Способность валсартана/сакубитрила улучшать лёгочную гемодинамику при СНсФВ была также показана с помощью применения золотого стандарта оценки гемодинамических параметров в малом круге кровообращения – катетеризации правых отделов сердца [171,172]. Так, в ретроспективном исследовании Burgdorf С и соавт. у пациентов с СНсФВ и ЛГ, принимавших валсартан/сакубитрил, наблюдалось значимое снижение давления в ЛА и ДЗЛА по сравнению с приемом иАПФ/БАР [172]. В работе Brockmüller J и соавт. прием валсартана/сакубитрила по данным КПОС сопровождался снижением давления

в ЛА (систолического, диастолического и среднего) у пациентов как с изолированной посткапиллярной ЛГ, так и комбинированной посткапиллярной и прекапиллярной ЛГ [171]. Кроме того, в обоих исследованиях терапия валсартаном/сакубитрилом сопровождалась улучшением функционального класса СН [171,172].

Применение сакубитрила/валсартана у пациентов с ГЛЖ и СНсФВ представляется безопасным: несмотря на большее число случаев артериальной гипотонии по сравнению с группой контроля все эти случаи были бессимптомными и не потребовали полной отмены препарата; лишь у одного пациента наблюдалось ухудшение функции почек (снижение рСКФ $\geq 25\%$ по сравнению с исходным уровнем); случаев гиперкалиемии (содержания калия $\geq 5,5$ ммоль/л) выявлено не было, несмотря на то, что 27% пациентов из группы сакубитрила/валсартана имели хроническую болезнь почек, а 33% пациентов принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Поскольку в крупном прогностическом исследовании PARAGON-HF была выявлена неоднородность влияния на прогноз валсартана/сакубитрила (бóльшая эффективность у женщин и в подгруппе пациентов с более низкой фракцией выброса) [13], мы отдельно провели подгрупповой анализ, где сопоставили клинические и гемодинамические эффекты валсартана/сакубитрила в подгруппах пациентов, различающихся по следующим параметрам: полу, фракции выброса ЛЖ, величине ДН ЛЖ (митральному соотношению E/e'), выраженности гипертрофии ЛЖ (индексу массы ЛЖ), уровню NT-proBNP, провоспалительному статусу (уровню вчСРБ). В ходе подгруппового анализа было показано, что у пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ клинико-гемодинамическая эффективность валсартана/сакубитрила не зависела от пола и величины фракции выброса ЛЖ, однако зависела в определенной степени от тяжести структурно-функциональных изменений сердца. Так, у пациентов с более высоким уровнем NT-proBNP в большей степени улучшалась дистанция 6-MTX, уменьшался индекс максимального объема ЛП и уровень самого NT-proBNP; динамика объема ЛП также зависела от выраженности ГЛЖ, а

митральное соотношение E/e' в большей степени снижалось у пациентов с исходно более высоким уровнем E/e' . При этом в крупном исследовании PARAGON-HF была выявлена бóльшая эффективность валсартана/сакубитрила по влиянию на прогноз у женщин и в подгруппе пациентов с более низкой фракцией выброса [125,126]. Это еще раз подчеркивает тот факт, что классификация СН, основанная исключительно на ФВ ЛЖ, не отражает основную этиологию СН, а столь гетерогенное состояние, как СНсФВ, требует определения дополнительных клинических, инструментальных, лабораторных маркеров в том числе для оценки прогноза и эффективности терапии.

Наши данные позволяют также предположить, что положительные клинические и гемодинамические эффекты валсартана/сакубитрила у пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ в определенной степени связаны с положительным влиянием препарата на процессы воспаления и фиброза: в группе приёма препарата отмечалось значимое снижение ключевого маркера воспаления – вчСРБ, и маркера фиброза - остеопонтина.

Известно, что хроническое воспаление играет важную роль в процессах ремоделирования миокарда, а также развитии и прогрессировании СНсФВ [34,173]. В отличие от СНнФВ, при которой воспалительный ответ возникает в результате повреждения кардиомиоцитов, воспаление при СНсФВ носит системный характер и развивается вследствие воздействия внесердечных метаболических и провоспалительных состояний, таких как ожирение, СД, анемия, ХОБЛ, ХБП [34]. При СНсФВ по сравнению с СНнФВ наблюдается более высокий уровень маркеров воспаления в крови, таких как вчСРБ, GDF-15, ИЛ-6, ФНО и др [174,175]. В нескольких работах была показана связь между повышенным уровнем вчСРБ в крови и неблагоприятным прогнозом при СНсФВ, в том числе после поправки на уровни НУП [175,176]. DuBroek НМ и соавт. также была выявлена корреляция между уровнем СРБ и числом сопутствующих заболеваний, связанных с СНсФВ [177].

Одним из факторов, стимулирующих провоспалительные и профибротические сигнальные пути, способствующих развитию эндотелиальной

дисфункции и гипертрофии кардиомиоцитов, является повышенная активность РААС, которая также приводит к клиническому ухудшению при СНсФВ. В клинических исследованиях с участием пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями было показано, что прием ингибиторов РААС способствует уменьшению выраженности воспаления и окислительного стресса [178]. Противовоспалительный эффект блокаторов РААС был описан в отношении ряда иАПФ и сартанов. По данным метаанализа 32 рандомизированных клинических исследований именно для иАПФ было характерно значимое снижение уровней вчСРБ, ИЛ-6 и ФНО в крови, тогда как БАР оказались эффективны только в отношении снижения ИЛ-6 [179]. При этом на сегодняшний день ни один ингибитор РААС не доказал своей эффективности по влиянию на прогноз при СНсФВ [3].

Противовоспалительная активность валсартана/сакубитрила была выявлена в ряде экспериментальных исследований. Так, на модели экспериментального аутоиммунного миокардита у мышей была продемонстрирована противовоспалительная активность препарата путем ингибирования дифференциации Т-хелперов-17 типа [180]. На модели диабетической кардиомиопатии Ge Q и соавт. был выявлен протективный эффект валсартана/сакубитрила в отношении ремоделирования миокарда, что было связано со снижением окислительного стресса и экспрессии провоспалительных цитокинов и проапоптотических факторов [176]. В работе Suematsu и соавт. на модели ХБП у крыс валсартан/сакубитрил способствовал уменьшению фиброза миокарда, ингибировал активацию провоспалительных каскадов, связанных с NF-κB, а также уменьшал окислительный стресс и потерю массы митохондрий ЛЖ, превосходя монотерапию валсартаном [181].

Противовоспалительный эффект валсартана/сакубитрила также был отмечен в клинических исследованиях, однако данные работы касались пациентов с СНнФВ, но не с СНсФВ. По данным Cassano V и соавт. шестимесячный прием валсартана/сакубитрила при СНнФВ сопровождался снижением уровня провоспалительных маркеров (ИЛ-6, ФНО, вч-СРБ), а также

маркеров оксидативного стресса и активации тромбоцитов [108]. В этом же исследовании было отмечено улучшение эндотелиальной функции и уменьшение артериальной жесткости [108]. В работе Goncalves A и соавт. отмечено снижение концентрации вЧСРБ и количества лейкоцитов в крови у пациентов с СНнФВ [107].

В нашем исследовании прием валсартана/сакубитрила сопровождался более выраженным снижением уровня провоспалительного маркера вЧСРБ по сравнению с группой приема иАПФ/БАР.

Стоит отметить, что чем выше была концентрация вЧСРБ исходно, тем более выраженное снижение параметра наблюдалось в ходе лечения в обеих группах. Изменение концентрации вЧСРБ было связано с изменением дистанции 6-MTX и качества жизни, уровня NT-proBNP, а также с эхокардиографическими параметрами, отражающими динамику диастолического резерва и ДН ЛЖ, что подчеркивает роль противовоспалительных свойств валсартана/сакубитрила в реализации положительных клинических эффектов препарата.

В группе приема валсартана/сакубитрила было выявлено значимое снижение уровня профибротического маркера остеопонтина по сравнению с контрольной группой. Фиброз миокарда играет важную роль в патогенезе СНсФВ, что подтверждено клиническими и экспериментальными исследованиями [182,183]. У симптомных пациентов с СНсФВ выраженность фиброза в большей степени коррелировала с тяжестью диастолической дисфункции ЛЖ, чем жесткость кардиомиоцитов. Кроме того, избыточное накопление коллагена в интерстициальном пространстве миокарда было связано с увеличением частоты аритмий, госпитализаций и смертностью при СНсФВ [33]. Исследование с применением МРТ и T1-картирования показало, что тяжесть фиброза, наряду с массой миокарда ЛЖ, ассоциировалась с риском неблагоприятных исходов у больных с СНсФВ [184].

Остеопонтин представляет собой белок, участвующий в передаче сигналов между клетками внеклеточного матрикса и кардиомиоцитами, регуляции ангиогенеза и репарации тканей, способствующий превращению фибробластов

в миофибробласты и синтезу белков внеклеточного матрикса. Было показано, что повышенная экспрессия остеопонтина связана с прогрессированием фиброза, а также повышением риска развития СН [185]. Кроме того, в исследовании Tromp J и соавт. была выявлена прогностическая ценность остеопонтина в отношении смертности от всех причин и риска повторных госпитализаций по поводу СН в течение 1,5 лет при СНсФВ, но не при СНнФВ [174].

Антифибротический эффект валсартана/сакубитрила был отмечен в ряде экспериментальных исследований. Так, на модели СНсФВ у крыс с ожирением применение препарата сопровождалось уменьшением массы миокарда и жесткости ЛЖ, снижением уровня профибротических маркеров [104]. В исследовании PARADIGM-HF у пациентов с СНнФВ валсартан/сакубитрил превосходил эналаприл по влиянию на уровни профибротических маркеров (P1NP, P1CP, альдостерона, sST2, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, галектина-3) в крови [106]. Согласно результатам исследования PARAGON-HF, приём валсартана/сакубитрила у пациентов с СНсФВ ассоциировался со снижением уровня маркеров фиброза и повышением уровня маркеров деградации коллагена в крови, по сравнению с валсартаном [127].

Вероятно, более выраженный антифибротический эффект валсартана/сакубитрила связан с увеличением биодоступности НУП и, как следствие, увеличением внутриклеточного уровня цГМФ и активацией PKG [106]. В работе Burke RM также было показано, что валсартан/сакубитрил за счет стимуляции PKG ингибировал активацию миофибробластов в ответ на профибротические стимулы, тем самым оказывая дополнительный антифибротический эффект [186].

В нашем исследовании не было выявлено значимых различий между группами в отношении других исследуемых профибротических маркеров. Возможно, это связано с относительно небольшим числом пациентов, включенных в исследование. Нельзя исключить, что у пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ механизм действия валсартана/сакубитрила связан не с прямым

воздействием на профибротические пути, а с влиянием на другие звенья патогенеза, играющие роль при СНсФВ (в частности, воспаление).

Следует отметить, что наше исследование имело ряд ограничений, основными среди которых являлись небольшое количество пациентов и особенности дизайна исследования, связанные с его открытым характером. Тем не менее, полученные результаты позволяют предположить, что валсартан/сакубитрил у пациентов с выраженной гипертонической ГЛЖ и СНсФВ за счет увеличения биодоступности НУП может оказывать дополнительный противовоспалительный и противифибротический эффекты по сравнению с иАПФ/БАР. Для уточнения механизмов и оценки прогностической значимости данных эффектов препарата у пациентов с СНсФВ и ГЛЖ необходимо проведение дальнейших рандомизированных многоцентровых клинических исследований.

Заключение

В настоящем рандомизированном проспективном исследовании приём валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев привёл к улучшению переносимости физической нагрузки и качества жизни у пациентов с выраженной гипертонической ГЛЖ, осложнившейся развитием СНсФВ, что сопровождалось уменьшением выраженности гипертрофии (значимым снижением ИММ ЛЖ), увеличением скорости расслабления и восстановлением диастолического резерва ЛЖ, снижением ДН ЛЖ как в покое, так и при нагрузке, а также улучшением легочной гемодинамики. По-видимому, положительные клинические и гемодинамические эффекты валсартана/сакубитрила связаны в том числе и с влиянием препарата на процессы фиброза и воспаления: в группе приёма препарата отмечалось значимое снижение ключевого маркера воспаления – вчСРБ, и маркера фиброза остеопонтина.

Таким образом, валсартан/сакубитрил может быть рекомендован пациентам с СНсФВ и выраженной ГЛЖ в связи с хорошей переносимостью и положительным влиянием на переносимость физических нагрузок, качество жизни и диастолическую функцию ЛЖ и лёгочную гемодинамику.

Выводы

1. У пациентов с выраженной гипертонической concentрической ГЛЖ и СНсФВ приём валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев сопровождается улучшением функциональных возможностей ($p < 0,001$) и качества жизни ($p = 0,005$) по сравнению с контрольной группой (приёмом ИАПФ/БАР в индивидуально подобранной дозе).
2. У пациентов с выраженной гипертонической concentрической ГЛЖ и СНсФВ приём валсартана/сакубитрила в течение 6 месяцев сопровождается уменьшением выраженности гипертрофии ЛЖ ($p = 0,034$), увеличением скорости расслабления в покое ($p = 0,034$) и восстановлением диастолического резерва ЛЖ ($p = 0,029$). Прием валсартана/сакубитрила у этих пациентов сопровождается снижением давления наполнения ЛЖ как в покое (снижение уровня NT-proBNP ($p < 0,001$)) и улучшение ЭхоКГ показателей, тесно связанных с давлением наполнения: соотношения E/e' ($p = 0,049$), объёма ЛП ($p = 0,023$), расчётного СДЛА ($p = 0,024$), так и при нагрузке (снижение соотношения E/e' ($p = 0,048$)) по сравнению с контрольной группой. Валсартан/сакубитрил статистически значимо улучшает лёгочную гемодинамику: его прием сопровождается бóльшим увеличением $AsT_{вТПЖ}$ (отражающим лёгочное сосудистое сопротивление, $p = 0,050$) и соотношения TAPSE к СДЛА (отражающим правожелудочко–артериальное сопряжение, $p = 0,037$) по сравнению с контрольной группой.
3. У пациентов с выраженной ГЛЖ и СНсФВ прием валсартана/сакубитрила ассоциируется с бóльшим снижением маркеров воспаления (вчСРБ, $p < 0,001$) и фиброза (остеопонтина, $p = 0,048$) по сравнению с контрольной группой. Степень снижения вчСРБ коррелирует со степенью улучшения структурно-функциональных показателей сердца.
4. У пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ клинико-гемодинамическая эффективность валсартана/сакубитрила зависит от тяжести структурно-функциональных изменений сердца (выраженности ГЛЖ, соотношения E/e' , уровня NT-proBNP), но не зависит от пола и величины фракции выброса ЛЖ.

Практические рекомендации

Валсартан/сакубитрил может быть рекомендован пациентам с СНсФВ и выраженной ГЛЖ взамен ранее принимаемых ИАПФ/БАР, поскольку вызывает значимое улучшение функциональных возможностей, качества жизни, диастолической функции ЛЖ и лёгочной гемодинамики по сравнению с ИАПФ/БАР.

Список сокращений

- АД - артериальное давление,
БАР - блокатор ангиотензиновых рецепторов
вчСРБ - высокочувствительный С-реактивный белок,
ДД - диастолическая дисфункция,
ДИ - доверительный интервал,
ДН - давление наполнения,
ДСТ - диастолический стресс-тест,
иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ - индекс массы тела,
Ингибиторы SGLT2 - ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2,
КМЦ - кардиомиоцит,
ЛА - легочная артерия,
ЛГ - легочная гипертензия,
ЛЖ - левый желудочек,
ЛП - левое предсердие,
НПВ - нижняя полая вена,
ПЖ - правый желудочек,
ПКГ - протеинкиназа G
ПП - правое предсердие,
sST2 - растворимый ST2-рецептор,
СД2 - сахарный диабет 2 типа,
СДЛА - систолическое давление в легочной артерии,
СН - сердечная недостаточность,
СНнФВ - сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса,
СНсФВ - сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса,
ТР - трикуспидальная регургитация,
ФВ - фракция выброса,
ФК - функциональный класс,
цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат,

ЧСС - частота сердечных сокращений,
6-MTX - тест с шестиминутной ходьбой,
A - максимальная скорость наполнения в систолу предсердий,
BNP - мозговой натрийуретический пептид,
E - максимальная скорость раннего диастолического кровотока,
e' - максимальная скорость подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу,
E/e' - соотношение максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу
GDF-15 - фактор дифференцировки роста-15,
GLS - общая продольная деформация ЛЖ,
LASr - общее продольное растяжение ЛП в резервуарную фазу,
MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1,
NT-proBNP - N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида,
PICP - C-концевой пропептид проколлагена типа I,
PIINP - N-концевой пропептид проколлагена типа III,
SR_E - скорость растяжения ЛЖ во время ранней диастолы,
SR_{IVR} - скорость растяжения ЛЖ в течение периода изоволюмической релаксации,
sST2 - растворимый фактор ST2

Список литературы

1. Поляков Д.С., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. //Кардиология. – 2021. – Т. 61. – №. 4. – С. 4-14.
2. Upadhya B., Kitzman D.W. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management // *Clinical Cardiology*. – 2020. – Vol. 43. – № 2. – P. 145–155.
3. Shah S.J. et al. Research Priorities for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 12. – P. 1001–1026.
4. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. // *Кардиология*. – 2022. – Т. 62. – № 7. – С. 44–53.
5. Shah S.J. et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – № 1. – P. 73–90.
6. Pieske B. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 40. – P. 3297–3317.
7. Ovchinnikov A. et al. Asymptomatic Left Ventricular Hypertrophy Is a Potent Risk Factor for the Development of HFpEF but Not HFrEF: Results of a Retrospective Cohort Study // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 13. – P. 3885.
8. Nakamura T., Tsujita K. Current trends and future perspectives for heart failure treatment leveraging cGMP modifiers and the practical effector PKG // *Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 78. – № 4. – P. 261–268.
9. van Heerebeek L. et al. Low Myocardial Protein Kinase G Activity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – № 7. – P. 830–839.
10. Nordén E.S. et al. Sacubitril/valsartan ameliorates cardiac hypertrophy and preserves diastolic function in cardiac pressure overload // *ESC Heart Failure*. 2021. – Vol. 8. – № 2. – P. 918–927.

11. Cunningham J.W. et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients with HFpEF // *Journal of American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76. – № 5. – P. 503–514.
12. McMurray J.J.V. et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371. – № 11. – P. 993–1004.
13. Solomon S.D. et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 17. – P. 1609–1620.
14. Shah A.M. et al. Echocardiographic Features of Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction // *Journal of American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – № 23. – P. 2858–2873.
15. Simmonds S.J. et al. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 242.
16. Lam C.S.P. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 30. – P. 2780–2792.
17. Geneva: World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. – 2021.
18. Poulter N.R., Prabhakaran D., Caulfield M. Hypertension // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 9995. – P. 801–812.
19. McMurray J.J.V. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial // *European Journal of Heart Failure*. – 2008. – Vol. 10. – № 2. – P. 149–156.
20. Tadic M. et al. The role of arterial hypertension in development heart failure with preserved ejection fraction: just a risk factor or something more? // *Heart Failure Reviews*. – 2018. – Vol. 23. – № 5. – P. 631–639.

21. Cuspidi C. et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies // *Journal of Human Hypertension*. 2012. – Vol. 26. – № 6. – P. 343–349.
22. Seliger S.L. et al. Older Adults, “Malignant” Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure // *JACC Heart Failure*. – 2015. – Vol. 3. – № 6. – P. 445–455.
23. Nakamura M., Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – Vol. 15. – № 7. – P. 387–407.
24. Mann DL F.GM. Heart failure: a companion to Braunwald’s heart disease. 3 d ed. Elsevier. – 2016. – P. 28–41.
25. Gillebert T.C. Load dependent diastolic dysfunction in heart failure // *Heart Failure Reviews*. – 2000. – Vol. 5. – № 4. – P. 345–355.
26. Arai M., Matsui H., Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. // *Circulation Research*. – 1994. – Vol. 74. – № 4. – P. 555–564.
27. Mohammed S.F. et al. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – № 6. – P. 550–559.
28. Franssen C., González Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction // *Netherlands Heart Journal*. – 2016. – Vol. 24. – № 4. – P. 259–267.
29. Weber K.T., Sun Y., Campbell S.E. Structural remodelling of the heart by fibrous tissue: Role of circulating hormones and locally produced peptides // *European Heart Journal*. – 1995. – Vol. 16. – P. 12–18.
30. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83. – № 6. – P. 1849–1865.

31. Zile M.R. et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – P. 1247–1259.
32. Shah S.J. et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 37. – P. 3439–3450.
33. Garg P. et al. Left ventricular fibrosis and hypertrophy are associated with mortality in heart failure with preserved ejection fraction // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 617.
34. Ovchinnikov A., Filatova A., Potekhina A., Arefieva T., Gvozdeva A., Ageev F, Belyavskiy E. Blood Immune Cell Alterations in Patients with Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. // *J Cardiovasc Dev Dis*. – 2023. – Vol. 10. – № 310. – P. 1–18.
35. Santhanakrishnan R. et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction // *European Journal of Heart Failure*. 2012. – Vol. 14. – № 12. – P. 1338–1347.
36. Paulus W.J., Zile M.R. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128. – № 10. – P. 1451–1467.
37. Овчинников А.Г., Гвоздева А.Д., Бланкова З.Н. и др. Роль ингибиторов неприлизина в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60. – № 11. – С. 117–127.
38. Leite-Moreira A.M. et al. Stretch-induced compliance: a novel adaptive biological mechanism following acute cardiac load // *Cardiovascular Research*. – 2018. – Vol. 114. – № 5. – P. 656–667.
39. LeWinter M.M., Granzier H.L. Cardiac Titin and Heart Disease // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2014. – Vol. 63. – № 3. – P. 207–212.
40. Hidalgo C., Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: Role in health and disease // *Trends of Cardiovascular Medicine*. 2013. – Vol. 23. – № 5. – P. 165–171.

41. van Heerebeek L. et al. Low Myocardial Protein Kinase G Activity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – № 7. – P. 830–839.
42. Hofmann F. A concise discussion of the regulatory role of cGMP kinase I in cardiac physiology and pathology // *Basic Research in Cardiology*. – 2018. – Vol. 113. – № 4. – P. 31.
43. Takimoto E. et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy // *Nature Medicine*. – 2005. – Vol. 11. – № 2. – P. 214–222.
44. Nakamura T., Tsujita K. Current trends and future perspectives for heart failure treatment leveraging cGMP modifiers and the practical effector PKG // *Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 78. – № 4. – P. 261–268.
45. Mishra S., Kass D.A. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18. – № 6. – P. 400–423.
46. Yoshimura M. et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. // *Circulation*. 1993. – Vol. 87. – № 2. – P. 464–469.
47. Rubattu S., Volpe M. Natriuretic Peptides in the Cardiovascular System: Multifaceted Roles in Physiology, Pathology and Therapeutics // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 16. – P. 3991.
48. Del Ry S. et al. Expression of C-type natriuretic peptide and of its receptor NPR-B in normal and failing heart // *Peptides (N.Y.)*. – 2008. – Vol. 29. – № 12. – P. 2208–2215.
49. Dunn B.R. et al. Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. // *Circulation Research*. – 1986. – Vol. 59. – № 3. – P. 237–246.
50. Maack T. Role of atrial natriuretic factor in volume control // *Kidney International*. – 1996. – Vol. 49. – № 6. – P. 1732–1737.

51. Lugnier C. et al. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – № 10. – P. 1746.
52. Wang D. et al. Atrial Natriuretic Peptide Affects Cardiac Remodeling, Function, Heart Failure, and Survival in a Mouse Model of Dilated Cardiomyopathy // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – № 3. – P. 514–519.
53. Tamura N. et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 97. – № 8. – P. 4239–4244.
54. Forte et al. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 16. – P. 3874.
55. Horio T. et al. Gene Expression, Secretion, and Autocrine Action of C-Type Natriuretic Peptide in Cultured Adult Rat Cardiac Fibroblasts // *Endocrinology*. 2003. – Vol. 144. – № 6. – P. 2279–2284.
56. Moyes A.J. et al. C-type natriuretic peptide co-ordinates cardiac structure and function // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 9. – P. 1006–1020.
57. Kimura T. et al. C-type natriuretic peptide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice // *Journal of Surgical Research*. – 2015. – Vol. 194. – № 2. – P. 631–637.
58. Subramanian H. et al. Distinct submembrane localisation compartmentalises cardiac NPR1 and NPR2 signalling to cGMP // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 2446.
59. Sangaralingham S.J. et al. Natriuretic peptide pathways in heart failure: further therapeutic possibilities // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Vol. 118. – № 18. – P. 3416–3433.
60. Sengenès C. et al. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. // *FASEB J*. – 2000. – Vol. 14. – № 10. – P. 1345–1351.
61. Bordicchia M. et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122. – № 3. – P. 1022–1036.

62. Wu W. et al. Enhancing natriuretic peptide signaling in adipose tissue, but not in muscle, protects against diet-induced obesity and insulin resistance // *Sci Signal.* – 2017. – Vol. 10. – № 489. – P. eaam6870.
63. Birkenfeld A.L. et al. Lipid Mobilization with Physiological Atrial Natriuretic Peptide Concentrations in Humans // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2005. – Vol. 90. – № 6. – P. 3622–3628.
64. Birkenfeld A.L. et al. β -Adrenergic and Atrial Natriuretic Peptide Interactions on Human Cardiovascular and Metabolic Regulation // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2006. – Vol. 91. – № 12. – P. 5069–5075.
65. Seidelmann S.B. et al. An NPPB Promoter Polymorphism Associated with Elevated N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide and Lower Blood Pressure, Hypertension, and Mortality // *Journal of the American Heart Association.* – 2017. – Vol. 6. – № 4.
66. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy // *European Journal of Heart Failure.* – 2017. – Vol. 19. – № 2. – P. 167–176.
67. Januzzi J.L. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients // *European Heart Journal.* – 2006. – Vol. 27. – № 3. – P. 330–337.
68. Ichiki T. et al. Differential expression of the pro-natriuretic peptide convertases corin and furin in experimental heart failure and atrial fibrosis // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2013. – Vol. 304. – № 2. – P. R102–R109.
69. Tripathi R. et al. Depressed Corin Levels Indicate Early Systolic Dysfunction Before Increases of Atrial Natriuretic Peptide/B-Type Natriuretic Peptide and Heart Failure Development // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67. – № 2. – P. 362–367.
70. Dong N. et al. Plasma Soluble Corin in Patients With Heart Failure // *Circulation Heart Failure.* – 2010. – Vol. 3. – № 2. – P. 207–211.

71. Ibebuogu U.N. et al. Decompensated Heart Failure Is Associated With Reduced Corin Levels and Decreased Cleavage of Pro-Atrial Natriuretic Peptide // *Circulation Heart Failure*. – 2011. – Vol. 4. – № 2. – P. 114–120.
72. Zhou X. et al. Plasma Corin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients With Chronic Heart Failure // *JACC Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4. – № 8. – P. 664–669.
73. Chen H.H. Heart Failure // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49. – № 10. – P. 1089–1091.
74. Bozkurt B. et al. Neprilysin Inhibitors in Heart Failure // *JACC: Basic to Translational Science*. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 88–105.
75. Martinez-Rumayor A. et al. Biology of the Natriuretic Peptides // *The American Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 101. – № 3. – P. S3–S8.
76. Solomon S.D. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – № 9851. – P. 1387–1395.
77. Núñez J. et al. Serum Neprilysin and Recurrent Admissions in Patients with Heart Failure // *Journal of American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6. – № 8. – P. e005712.
78. Bayés-Genís A. et al. Soluble Neprilysin Is Predictive of Cardiovascular Death and Heart Failure Hospitalization in Heart Failure Patients // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65. – № 7. – P. 657–665.
79. Chirinos J.A. et al. Time-Varying Myocardial Stress and Systolic Pressure-Stress Relationship // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – № 21. – P. 2798–2807.
80. Lam C.S.P. et al. Influence of Sex and Hormone Status on Circulating Natriuretic Peptides // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58. – № 6. – P. 618–626.
81. Shah S.J. et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – № 3. – P. 269-279.

82. Marcus L.S. et al. Hemodynamic and Renal Excretory Effects of Human Brain Natriuretic Peptide Infusion in Patients with Congestive Heart Failure // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – № 12. – P. 3184–3189.
83. Mills R.M. et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 34. – № 1. – P. 155–162.
84. Elkayam U. et al. Nesiritide: A New Drug for the Treatment of Decompensated Heart Failure // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2002. – Vol. 7. – № 3. – P. 181–194.
85. Sackner-Bernstein J.D. et al. Short-term Risk of Death after Treatment with Nesiritide for Decompensated Heart Failure // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – № 15. – P. 1900-1905.
86. O'Connor C.M. et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – № 1. – P. 32–43.
87. Chen H.H. et al. Novel Protein Therapeutics for Systolic Heart Failure // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – № 22. – P. 2305–2312.
88. Wan S.-H. et al. Chronic Peptide Therapy With B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Pre-Clinical Diastolic Dysfunction (Stage B Heart Failure) // *JACC Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4. – № 7. – P. 539–547.
89. Sangaralingham S.J. et al. Natriuretic peptide pathways in heart failure: further therapeutic possibilities // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Vol. 118. – № 18. – P. 3416–3433.
90. Kawakami R. et al. A Human Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Cyclic GMP Activating Properties of Cenderitide in Subjects With Stable Chronic Heart Failure // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2018. – Vol. 104. – № 3. – P. 546–552.
91. Martin F.L. et al. Natriuretic and antialdosterone actions of chronic oral NEP inhibition during progressive congestive heart failure // *Kidney International*. – 2005. – Vol. 67. – № 5. – P. 1723–1730.

92. Richards A.M. et al. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II // *Journal of Hypertension*. – 1993. – Vol. 11. – № 4. – P. 407–416.
93. Ando S. et al. Comparison of Candoxatril and Atrial Natriuretic Factor in Healthy Men // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 26. – № 6. P. – 1160–1166.
94. Northridge D.B. et al. Placebo-controlled comparison of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and captopril in patients with chronic heart failure // *European Journal of Heart Failure*. – 1999. – Vol. 1. – № 1. – P. 67–72.
95. Rouleau J.L. et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – № 9230. – P. 615–620.
96. Packer M. et al. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients with Chronic Heart Failure // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 8. – P. 920–926.
97. Nielsen P.M. et al. The Combination of Valsartan and Sacubitril in the Treatment of Hypertension and Heart Failure - an Update // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2018. – Vol. 122. – № 1. – P. 9–18.
98. Tashiro K. et al. Sacubitril/Valsartan Inhibits Cardiomyocyte Hypertrophy in Angiotensin II-Induced Hypertensive Mice Independent of a Blood Pressure-Lowering Effect // *Cardiology Research*. – 2020. – Vol. 11. – № 6. – P. 376–385.
99. Nordén E.S. et al. Sacubitril/valsartan ameliorates cardiac hypertrophy and preserves diastolic function in cardiac pressure overload // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8. – № 2. – P. 918–927.
100. Sung Y. et al. Reverse electromechanical modelling of diastolic dysfunction in spontaneous hypertensive rat after sacubitril/valsartan therapy // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7. – № 6. – P. 4040–4050.
101. Zhao Y. et al. AHU377+Valsartan (LCZ696) Modulates Renin–Angiotensin System (RAS) in the Cardiac of Female Spontaneously Hypertensive Rats Compared With Valsartan // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2019. – Vol. 24. – № 5. – P. 450–459.

102. Schmieder R.E. et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 44. – P. 3308–3317.
103. Schauer A. et al. Sacubitril/Valsartan Improves Diastolic Function But Not Skeletal Muscle Function in a Rat Model of HFpEF // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 7. – P. 3570.
104. Croteau D. et al. Differential Effects of Sacubitril/Valsartan on Diastolic Function in Mice with Obesity-Related Metabolic Heart Disease // *JACC: Basic to Translational Science*. – 2020. – Vol. 5. – № 9. – P. 916–927.
105. Bolla G.B. et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on biomarkers of fibrosis and inflammation in patients with heart failure with reduced ejection fraction // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 217.
106. Zile M.R. et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients with HFpEF // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 7. – P. 795–806.
107. Valentim Goncalves A. et al. C-reactive protein reduction with sacubitril-valsartan treatment in heart failure patients. // *American Journal of Cardiovascular Disease*. – 2020. – Vol. 1. – № 3. – P. 174–181.
108. Cassano V. et al. Short-term effect of sacubitril/valsartan on endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic heart failure // *Frontiers Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1069828.
109. Du H. et al. The Difference between Sacubitril Valsartan and Valsartan on Vascular Endothelial Function, APN, MMP-9, and BNP Levels in Patients with Hypertension and Chronic Heart Failure // *Journal of Healthcare Engineering*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1–8.
110. Seferovic J.P. et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial // *Lancet Diabetes Endocrinology*. – 2017. – Vol. 5. – № 5. – P. 333–340.

111. Willard J.R., Barrow B.M., Zraika S. Improved glycaemia in high-fat-fed neprilysin-deficient mice is associated with reduced DPP-4 activity and increased active GLP-1 levels // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60. – № 4. – P. 701–708.
112. Овчинников А.Г., Гвоздева А.Д., Потехина А.В. и др. Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце. // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 80–91.
113. Cheung D.G. et al. 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. – Vol. 20. – № 1. – P. 150–158.
114. Ruilope L.M. et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – № 9722. – P. 1255–1266.
115. Kario K. et al. Efficacy and Safety of LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, in Asian Patients with Hypertension // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – № 4. – P. 698–705.
116. Zhao Y. et al. The Effects of LCZ696 in Patients with Hypertension Compared With Angiotensin Receptor Blockers // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 22. – № 5. – P. 447–457.
117. Williams B. et al. Effects of Sacubitril/Valsartan versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly with Systolic Hypertension // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69. – № 3. – P. 411–420.
118. Jackson A.M. et al. Sacubitril–valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 36. – P. 3741–3752.
119. Volpe M., Carnovali M., Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment // *Clinical Science*. – 2015. – Vol. 130. – № 2. – P. 57–77.

120. Bavishi C. et al. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – № 30. – P. 1967–1973.
121. Januzzi J.L. et al. 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 // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322. – № 11. – P. 1085.
122. Velazquez E.J. et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380. – № 6. – P. 539–548.
123. Wachter R. et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21. – № 8. – P. 998–1007.
124. Kang D.-H. et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – № 11. – P. 1354–1365.
125. Solomon S.D. et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 5. – P. 352–361.
126. McMurray J.J.V. et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 5. – P. 338–351.
127. Cunningham J.W. et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76. – № 5. – P. 503–514.
128. Pieske B. et al. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction // *JAMA*. – 2021. – Vol. 326. – № 19. – P. 1919.

129. Wachter R. et al. Reduction in heart failure hospitalizations by sacubitril/valsartan; a post-hoc analysis of the PARALLAX trial // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № Supplement_2.
130. Guo Y. et al. Effects of sacubitril/valsartan in ESRD patients undergoing hemodialysis with HFpEF // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 955780.
131. Yu W. et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan on heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 897423.
132. Lang R.M. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28. – № 1. – P. 1-39.e14.
133. Nagueh S.F. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 29. – № 4. – P. 277–314.
134. DeVore A.D. et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19. – № 7. – P. 893–900.
135. Yang H. et al. Research to Practice // *JACC Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 11. – № 8. – P. 1196–1201.
136. Ovchinnikov A.G., Potekhina A., Belyavskiy E., Gvozdeva A., Ageev F. Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome // *Journal of Clinical Ultrasound*. – 2022. – Vol. 50. – № 8. – P. 1073–1083.
137. Freed B.H. et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 9. – № 3. – P. e003754.

138. Khan M.S. et al. Left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22. – № 3. – P. 472–485.
139. Овчинников А.Г. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. Согласованное мнение экспертов, выработанное под эгидой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60– №12 – С. 48-63.
140. Гвоздева А.Д. и др. Влияние сакубитрила/валсартана на системные маркеры воспаления и развития фиброза у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка. // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2023. – Т. 22 – №. 4. – С. 113–124.
141. McDonagh T.A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 36. – P. 3599–3726.
142. Anker S.D. et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385. – № 16. – P. 1451–1461.
143. Kittleson M.M. et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Journal of American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 81. – № 18. – P. 1835–1878.
144. Peters A.E. et al. Phenomapping in heart failure with preserved ejection fraction: insights, limitations, and future directions // *Cardiovasc Res*. – 2023. – Vol. 118. – № 18. – P. 3403–3415.
145. Shah S.J. et al. Phenomapping for Novel Classification of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – № 3. – P. 269–279.

146. Anjan V.Y. et al. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated With Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *American Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 110. – № 6. – P. 870–876.
147. Woolley R.J. et al. Machine learning based on biomarker profiles identifies distinct subgroups of heart failure with preserved ejection fraction // *Eur J Heart Fail*. – 2021. – Vol. 23. – № 6. – P. 983–991.
148. Verbrugge F.H. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 20. – P. 1941–1951.
149. Reddy Y.N.V. et al. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22. – № 6. – P. 1009–1018.
150. Гвоздева А.Д. и др. Влияние сакубитрила/валсартана на переносимость нагрузок, индекс массы миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка. // *Кардиологический вестник*. – 2023. – Т. 18. – №3. – С. 67-75.
151. Díez J., Frohlich E.D. A Translational Approach to Hypertensive Heart Disease // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – № 1. – P. 1–8.
152. Shaw R.M., Nikolova A.P. A Surprising Noncanonical Role for Calcineurin in Pressure-Induced Cardiac Hypertrophy // *Journal of American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71. – № 6. – P. 668–669.
153. Tokudome T. et al. Calcineurin–Nuclear Factor of Activated T Cells Pathway–Dependent Cardiac Remodeling in Mice Deficient in Guanylyl Cyclase A, a Receptor for Atrial and Brain Natriuretic Peptides // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – № 23. – P. 3095–3104.
154. Pierdomenico S.D., Cuccurullo F. Risk Reduction after Regression of Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension: A Meta-Analysis // *American Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol. 23. – № 8. – P. 876–881.

155. Shah A.M. et al. Echocardiographic Features of Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction // *Journal of American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – № 23. – P. 2858–2873.
156. Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *JACC Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 245–257.
157. van Heerebeek L. et al. Low Myocardial Protein Kinase G Activity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – № 7. – P. 830–839.
158. Pericas P. et al. Impact of Sacubitril–Valsartan Treatment on Diastolic Function in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2021. – Vol. 28. – № 2. – P. 167–175.
159. Nakou E.S. et al. Short-term effects of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors on diastolic strain and tissue Doppler parameters in heart failure patients with reduced ejection fraction: A pilot trial // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 61. – № 6. – P. 415–418.
160. Schauer A. et al. Sacubitril/Valsartan Improves Diastolic Function But Not Skeletal Muscle Function in a Rat Model of HFpEF // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 7. – P. 3570.
161. Aroor A.R. et al. Sacubitril/valsartan inhibits obesity-associated diastolic dysfunction through suppression of ventricular-vascular stiffness // *Cardiovascular Diabetology*. – 2021. – Vol. 20. – № 1. – P. 80.
162. Ledwidge M. et al. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Valsartan on Left Atrial Volume in Patients with Pre-Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *JAMA Cardiology*. – 2023. – Vol. 8. – № 4. – P. 366.
163. Chioncel O. et al. Natriuretic peptide-guided management in heart failure // *Journal of Cardiovascular Medicine*. – 2016. – Vol. 17. – № 8. – P. 556–568.
164. Masson S. Direct Comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic

Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data // *Clinical Chemistry*. – 2006. – Vol. 52. – № 8. – P. 1528–1538.

165. Takagi T., Takagi A., Yoshikawa J. Elevated left ventricular filling pressure estimated by E/E' ratio after exercise predicts development of new-onset atrial fibrillation independently of left atrial enlargement among elderly patients without obvious myocardial ischemia // *Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 2. – P. 128–133.

166. Kosmala W. et al. Association of Abnormal Left Ventricular Functional Reserve with Outcome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *JACC Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 11. – № 12. – P. 1737–1746.

167. Belyavskiy E. et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: a randomized open-label pilot study // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 408.

168. Masarone D. et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on the Right Ventricular Arterial Coupling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 10. – P. 3159.

169. Yenerçığ M. et al. Effects of angiotensin receptor neprilysin inhibition on pulmonary arterial stiffness in heart failure with reduced ejection fraction // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2021. – Vol. 37. – № 1. – P. 165–173.

170. Correale M. et al. Predictors of right ventricular function improvement with sacubitril/valsartan in a real-life population of patients with chronic heart failure // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. – 2021. – Vol. 41. – № 6. – P. 505–513.

171. Brockmöller J. et al. Clinical and hemodynamic improvement in pulmonary hypertension after switching to sacubitril/valsartan in heart failure patients with preserved ejection fraction // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2023. – Vol. 82. – № 5. – P. 419–425.

172. Burgdorf C. et al. Reduction of Pulmonary Hypertension after Transition to Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Frontiers of Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 734697
173. Murphy S.P. et al. Inflammation in Heart Failure // *Journal of American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75. – № 11. – P. 1324–1340.
174. Tromp J. et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction // *Journal of American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6. – № 4. – P. e003989.
175. Gottdiener J.S. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study // *Journal of American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35. – № 6. – P. 1628–1637.
176. Tromp J. et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction // *Journal of American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72. – № 10. – P. 1081–1090.
177. DuBrock H.M., AbouEzzedine O.F., Redfield M.M. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – № 8. – P. e0201836.
178. Dandona P. et al. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade // *Journal of Human Hypertension*. – 2007. – Vol. 21. – № 1. – P. 20–27.
179. Awad K. et al. Effect of the Renin-Angiotensin System Inhibitors on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2022. – Vol. 97. – № 10. – P. 1808–1823.
180. Liang W. et al. Sacubitril/Valsartan Alleviates Experimental Autoimmune Myocarditis by Inhibiting Th17 Cell Differentiation Independently of the NLRP3 Inflammasome Pathway // *Front Pharmacol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 727838.
181. Suematsu Y. et al. LCZ696 (Sacubitril/Valsartan), an Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor, Attenuates Cardiac Hypertrophy, Fibrosis, and Vasculopathy in a

- Rat Model of Chronic Kidney Disease // *Journal of Cardiac Failure*. – 2018. – Vol. 24. – № 4. – P. 266–275.
182. Cho J.H. et al. Ventricular Arrhythmias Underlie Sudden Death in Rats With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2018. – Vol. 11. – № 8. – P. e006452.
183. Sweeney M., Corden B., Cook S.A. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? // *EMBO Mol Med*. – 2020. – Vol. 12. – № 10. – P. e10865.
184. Kanagala P. et al. Relationship between Focal and Diffuse Fibrosis Assessed by CMR and Clinical Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – № 11. – P. 2291–2301.
185. Abdelaziz Mohamed I. et al. Osteopontin: A Promising Therapeutic Target in Cardiac Fibrosis // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – № 12. – P. 1558.
186. Burke R.M. et al. Sacubitril/Valsartan Decreases Cardiac Fibrosis in Left Ventricle Pressure Overload by Restoring PKG Signaling in Cardiac Fibroblasts // *Circulation Heart Failure*. – 2019. – Vol. 12. – № 4. – P. e005565.