

УДК 616.12–008.46:616-08-035

Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ ВАЛСАРТАНА НА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СРЕДНЕЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Т.А. Глебова — ГАУЗ «ГКБ имени Н.И. Пирогова», кардиолог взрослой поликлиники №1; **П.Ю. Галин** — ФГБОУ ВО «Оренбургский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры клинической медицины, профессор, доктор медицинских наук.

INFLUENCE OF VALSARTAN ON CLINICAL AND INSTRUMENTAL PARAMETERS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEART FAILURE WITH MID-RANGE EJECTION FRACTION

T.A. Glebova — City Clinical Hospital n. a. N.I. Pirogov, Polyclinic №1, Cardiologist; **P.Yu. Galin** — Orenburg State Medical University, Professor of Department of Clinical Medicine, Professor, DSc.

Дата поступления — 15.06.2020 г.

Дата принятия в печать — 25.02.2021 г.

Глебова Т.А., Галин П.Ю. Влияние валсартана на клинико-инструментальные параметры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (1): 19–22.

Цель: установить эффективность применения валсартана у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со средней фракцией выброса с позиций влияния на клинику, параметры центральной гемодинамики и уровень натрийуретического пептида. **Материал и методы.** В наше исследование включены 45 пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса, со II функциональным классом (ФК) по шкале NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Всем больным провели комплексное клиническое и стандартное эхокардиографическое исследование. Валсартан назначался в титруемых дозировках до максимально переносимой или целевой суточной в соответствии с рекомендациями. Длительность наблюдения составила год. **Результаты.** За период наблюдения 89% пациентов перешли со II в I ФК ХСН ($p < 0,001$), фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) увеличилась с 46 (44–47) до 55 (53–60) % ($p < 0,05$), уровень натрийуретического пептида снизился с 455 (397–513) до 210 (146–343) пкг/мл ($p < 0,05$). **Заключение.** Применение валсартана у пациентов с ХСН со средней фракцией выброса способствует улучшению клинического состояния и параметров центральной гемодинамики в течение года наблюдения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность со средней фракцией выброса, валсартан, натрийуретический пептид.

Glebova TA, Galin PYu. Influence of valsartan on clinical and instrumental parameters in patients suffering from chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021; 17 (1): 19–22.

Purpose: to establish the effectiveness of valsartan in patients with chronic heart failure with mid-range ejection fraction from the standpoint of influencing the clinic, the parameters of central hemodynamics and the level of natriuretic peptide. **Material and Methods.** Our study included 45 patients with CHF with mid-range ejection fraction, with NYHA (New York Heart Association) functional class II (FC). All patients underwent a comprehensive clinical and standard echocardiographic examination. Valsartan was administered in titrated dosages up to the maximum tolerated or target daily dose in accordance with the recommendations. The observation period was one year. **Results.** During the observation period, 89% of patients switched from FC II to FC I of CHF ($p < 0.001$), the left ventricular (LV) ejection fraction increased from 46 (44–47) % to 55 (53–60) % ($p < 0.05$), the level of natriuretic peptide decreased from 455 (397–513) pg/ml to 210 (146–343) pg/ml ($p < 0.05$). **Conclusion.** The use of valsartan in patients with CHF with mid-range ejection fraction improves the clinical condition and parameters of central hemodynamic during a year of observation.

Keywords: chronic heart failure with mid-range ejection fraction, valsartan, natriuretic peptide.

Введение. В настоящее время ХСН является серьезной проблемой кардиологии [1]. На данный момент общие подходы по ведению и лечению пациентов с ХСН оказались несостоятельными. Клас-

сификация больных с ХСН на основе фракции выброса имеет существенное значение из-за разной этиологии и патогенеза заболевания, без понимания которых невозможна разработка эффективных алгоритмов диагностики и лечения.

В соответствии с последними Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по диа-

Ответственный автор — Глебова Татьяна Алексеевна
Тел.: +7 (961) 9092225
E-mail: gnf22053@yandex.ru

гностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г. пациенты с фракцией выброса 40–49% находятся в «серой зоне», в связи с чем сформировалась новая классификация с выделением ХСН со средней или промежуточной фракцией выброса (СН-срФВ). Европейские и отечественные эксперты считают, что выделение отдельной группы СН-срФВ будет стимулировать ряд научных исследований, направленных не только на выяснение патофизиологических моментов, но и на поиск оптимальных методов лечения и профилактики осложнений у данной категории пациентов. Тем более что основная доказательная база по медикаментозной терапии касается пациентов с низкой фракцией выброса (менее 40, а порой и 35%). В связи с изложенным представляется актуальным выведение пациентов из «серой зоны» в зону нормальной ФВ, что, по-видимому, будет способствовать профилактике прогрессирования ХСН и улучшению прогноза, с целью которого возможно использование блокаторов рецепторов ангиотензина II, в частности валсартана, что сегодня не является доказанным и требует подтверждения [2, 3].

Цель исследования — установить эффективность применения валсартана у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса при проспективном наблюдении.

Материал и методы. Под динамическим наблюдением находились 45 пациентов с ХСН со средней фракцией выброса, не принимавшие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до включения в исследование.

Диагноз сердечной недостаточности с СН-срФВ устанавливался согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016). В диагностике СН-срФВ использовались следующие критерии: клинические симптомы и признаки сердечной недостаточности, среди которых преобладали одышка, усталость, утомляемость, отек лодыжек; величина фракции выброса (ФВ) ЛЖ — 40–49%; повышение уровня натрийуретического пептида NTproBNP > 125 пг/мл и как минимум один из дополнительных критериев: а) соответствующее структурное изменение (гипертрофия ЛЖ и/или расширение левого предсердия); б) диастолическая дисфункция.

Из 45 пациентов мужчин было 96% (43 человека), женщин 4% (2 человека). Средний возраст пациентов — 64,0±8,0 года. У всех больных диагностирована ишемическая болезнь сердца со стабильной стенокардией напряжения II ФК, перенесенный инфаркт миокарда более 6 месяцев был у 43 больных (95%). Из сопутствующей патологии преимущественно выявлена артериальная гипертензия (45 человек — 100%) и сахарный диабет (6 пациентов — 13%). ФК ХСН оценивали в соответствии с критериями NYHA [2]. До лечения у 45 человек (100%) был II ФК ХСН. Для объективизации функционального класса ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы. Параметры центральной гемодинамики изучались методами эхокардио- и доплерографии на аппарате фирмы SonoScare S8 (Корея). При проведении эхокардиографии оценивались следующие структурно-функциональные показатели миокарда: фракция выброса ЛЖ оценивалась по методу Симпсона (ФВ, %), передне-задний размер левого и правого предсердий (мм), толщина межжелудочковой перегородки (мм) и задней стенки (мм) ЛЖ, конечно-систолический размер (мм), конечно-диастолический размер

(мм), конечно-диастолический объем (мм), конечно-систолический объем (мм). Индекс массы миокарда ЛЖ (г/м²), относительная толщина стенки ЛЖ (мм) рассчитывались по общепринятым формулам. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому кровотоку.

Все больные до включения в исследование принимали β-блокаторы, статины, антиагреганты, 20% получали торасемид в дозе 5 мг. На старте исследования к получаемой терапии был назначен блокатор рецепторов к ангиотензину II валсартан (Вальсакор, KRKA) в титруемых дозировках до максимально переносимой или максимальной суточной в соответствии с рекомендациями (средняя доза по группе составила 80,0±40,0 мг). Длительность наблюдения составила год. Контрольные визиты осуществлялись каждые четыре недели, при каждом визите оценивались симптомы и клинические признаки сердечной недостаточности, стенокардии, контролировались параметры гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений), оценивались возможные нежелательные эффекты проводимой терапии. Через 3, 6, 9 и 12 месяцев уточнялся функциональный класс ХСН с помощью теста 6-минутной ходьбы, регистрировалась электрокардиограмма, проводилось общеклиническое лабораторное исследование. Контроль натрийуретического пептида и эхокардиограммы осуществлялся до включения пациента в исследование и спустя 12 месяцев.

В течение года наблюдения оценивалась частота развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (внезапная сердечная смерть, прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда) на этапах исследования и частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистический анализ параметров проведен с помощью программы Statistica 10.0. Для описания количественных данных изначально проводился анализ соответствия их распределения закону нормального распределения при помощи графической визуализации с расчетом критерия Шапиро — Уилка. В большей части случаев распределение было отличным от нормального. В связи с чем характеристика центральной тенденции параметров была проведена при помощи медианы, а вариабельность — квартилей. Результаты представлены в формате «Me (Q25-Q75)». Определение статистической значимости различий между переменными до и после лечения проведено с помощью расчета критерия Вилкоксона.

Критерии включения пациентов в исследование: больные с критериями СН-срФВ, ишемическая этиология сердечной недостаточности, подписанное информированное согласие на исследование.

Критерии исключения из исследования: непереносимость блокаторов РАС или противопоказания к их применению, больные с ХСН на фоне нарушений ритма и проводимости, неконтролируемая артериальная гипертензия, активный онкологический процесс и другие заболевания и патологические состояния (психические, инфекционные и пр.), влияющие на лабораторные и инструментальные признаки сердечной недостаточности.

Результаты. На фоне проводимого лечения выявлено значимое улучшение клинико-функционального состояния у большинства пациентов. Улучшение ФК ХСН отмечалось уже через три месяца. На фоне терапии спустя три месяца I ФК достигло 20 пациентов (44%), во II ФК остались 25 (56%) больных. К концу

исследования положительная динамика сохранялась (табл. 1). На фоне лечения спустя год наблюдения I ФК достигли 40 пациентов (89%), II ФК — 5 человек (11%). При анализе динамики функционального класса в зависимости от исходного уровня установлено, что из 45 пациентов со II ФК до лечения через год наблюдения у 40 из них клиника нивелировалась до I ФК, у 5 ФК остался прежний, но при этом увеличилась дистанция 6-минутной ходьбы с 401 ± 15 м до 424 ± 20 м ($p < 0,001$). Из 5 пациентов, у которых спустя год остался II ФК, все в анамнезе (до включения в исследование) перенесли инфаркт миокарда с развитием аневризмы ЛЖ.

В ходе наблюдения параметры артериального давления поддерживались в рамках целевых значений. При проведении 2-го контрольного визита (8 недель наблюдения) у 9% пациентов доза торацемида была увеличена до 10 мг в связи с ухудшением симптомов ХСН и развитием признаков застоя.

Изменение параметров центральной гемодинамики у пациентов с промежуточной ФВ за год наблюдения представлено в табл. 2, из которой видно, что лечение валсартаном способствовало уменьшению КДР, КСР, КСО, а также уменьшению размеров предсердий и массы миокарда ЛЖ. Кроме того, в среднем по группе достоверно увеличилась фракция выброса ЛЖ, при этом из 45 пациентов у 41 (91%) ФВ стала нормальной ($\geq 50\%$), а у 4 (9%) — возросла, но не достигла нормы. Больные, у кого ФВ осталась в средних значениях, перенесли распространенный

передний инфаркт миокарда с исходом в аневризму ЛЖ до включения в исследование.

Установлено также влияние лечения на эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ, которая встречалась у всех пациентов в нашем исследовании. Так, до лечения диастолическая дисфункция 1-го типа отмечена у 43 пациентов (96%), 2-го типа — у 2 (4%). После лечения тип диастолической дисфункции не изменился.

Улучшение клинического состояния пациентов и параметров центральной гемодинамики сопровождалось снижением уровня NTproBNP, который до лечения в среднем по группе составлял 455 (397–513) пкг/мл, после лечения — 210 (146–343) пкг/мл ($p < 0,05$). При этом установлена зависимость от динамики функционального класса ХСН на фоне лечения валсартаном: уровень NTproBNP более выражено снизился у пациентов, перешедших в I ФК, до 180 (145–320) пкг/мл ($p < 0,05$), а у пациентов, оставшихся во II ФК, изучаемый параметр уменьшился до 349 (286–356) пкг/мл ($p < 0,05$).

При оценке частоты развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий за год наблюдения установлено, что 3 пациента (7%) были госпитализированы с прогрессирующей стенокардией на 3, 4 и 10-м месяце соответственно, одному из них было выполнено ЧКВ. Из фатальных событий на 4-м месяце исследования умерли два пациента (внезапная сердечная смерть), что составило 4,4% от всех наблюдаемых.

Таблица 1

Динамика функционального класса у больных с хронической сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса

Функциональный класс СН (по NYHA)	До лечения, количество пациентов (%)	Через 3 месяца, количество пациентов (%)	Через год, количество пациентов (%)	<i>p</i>
I	0	20 (44%)	40 (89%)	< 0,001
II	45 (100%)	25 (56%)	5 (11%)	
III	0	0	0	0
IV				

Таблица 2

Динамика параметров центральной гемодинамики пациентов с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса

Показатели	До лечения			После лечения			<i>p</i>
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Конечно-диастолический размер, мм	59,0	56,0	65,0	55,0	51,0	58,0	< 0,001
Конечно-систолический размер, мм	45,0	43,0	49,0	40,0	37,0	42,0	
Конечно-диастолический объем, мл	139,0	130,0	140,0	135,0	130,0	137,0	0,004
Конечно-систолический объем, мл	75,0	70,0	80,0	60,0	54,0	62,0	< 0,001
Фракция выброса, %	46,0	44,0	47,0	55,0	53,0	60,0	
Левое предсердие, мм	41,0	39,0	43,0	40,0	37,0	42,0	
Правое предсердие, мм	46,0	39,0	50,0	40,0	36,0	45,0	0,016
Объем левого предсердия, мл	53,0	48,0	60,0	52,0	48,0	59,0	
Межжелудочковая перегородка, мм	12,0	10,0	13,0	11,0	11,0	12,0	0,013
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	151,0	131,0	168,0	124,0	105,0	139,0	< 0,001
Задняя стенка ЛЖ, мм	11,0	10,0	12,0	10,0	10,0	11,0	
Относительная толщина стенки	0,37	0,34	0,41	0,39	0,35	0,42	0,291

Обсуждение. Существуют исследования, в которых валсартан доказал свою эффективность у пациентов с низкой фракцией выброса в исследовании Val-HeFT с позиций влияния на прогноз и качество жизни [4, 5]. При сердечной недостаточности со средней ФВ эффективность валсартана не изучена, чему и посвящено наше исследование.

На фоне проводимого лечения выявлено улучшение клиничко-функционального состояния у большинства пациентов в виде улучшения ФК ХСН, которое отмечалось уже через три месяца и сохранялось к концу исследования. Аналогичные данные получены и по больным со сниженной фракцией выброса на валсартане в исследовании Val-HeFT [5], при котором наблюдалось достоверное улучшение состояния по шкале NYHA.

Доказано, что блокаторы PАС повышают сердечный выброс и ударный объем, аналогичные данные получены у пациентов с низкой ФВ [6].

Отмечается положительное влияние валсартана на ремоделирование ЛЖ: уменьшение КСО и КДО и увеличение фракции выброса. Через год после лечения валсартаном отмечается уменьшение размера левого предсердия, что говорит об уменьшении гемодинамической нагрузки на левое предсердие. Аналогичные результаты получены в исследовании Val-HeFT с позиций влияния валсартана на низкую фракцию выброса, при этом выросла фракция выброса и уменьшились размеры ЛЖ [5].

В проведенном нами исследовании медикаментозное лечение валсартаном привело к снижению индекса массы миокарда ЛЖ. Полученные результаты согласуются с литературными данными по влиянию иАПФ на изучаемый параметр. В таких крупных проспективных рандомизированных исследованиях, как SAVE, GISSI-3, SOLVD, AIRE, доказана способность иАПФ снижать массу миокарда ЛЖ, а по данным метаанализа [7], иАПФ на 10% снижают индекс массы миокарда ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией. Однако данных по влиянию блокаторов рецепторов ангиотензина II, в частности валсартана, по влиянию на индекс массы миокарда ЛЖ у пациентов с СН-срФВ ранее получено не было.

Проведен анализ эхокардиографических параметров, которые отражают диастолическую функцию. По нашим данным, у всех пациентов была диастолическая дисфункция.

Исследования, выполненные Т. Lukowicz с соавт. и Е. Lubien с соавт., выявили достоверное повышение уровня натрийуретического пептида у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, а также зависимость натрийуретического пептида от размеров левого предсердия, наличия гипертрофии ЛЖ и ФВ ЛЖ [8, 9].

На фоне лечения спустя год уровень натрийуретического пептида уменьшился. При этом отмечена корреляция: чем ниже фракция выброса и больше ЛП, тем выше уровень натрийуретического пептида. Аналогичные данные получены у пациентов с низкой фракцией выброса. В исследовании Val-HeFT описано, что при терапии валсартаном отмечается досто-

верное снижение активности мозгового натрийуретического пептида, по сравнению с плацебо, который считается одним из весомых маркеров прогрессирования сердечной недостаточности [10].

Из настоящего исследования видно, что применение валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью со средней ФВ способствует улучшению параметров центральной гемодинамики, увеличению фракции выброса, уменьшению клинических проявлений сердечной недостаточности, а соответственно, улучшению ФК по NYHA. Аналогичных исследований ранее не было проведено.

Заключение. Таким образом, применение валсартана у больных с ХСН ишемической этиологии с промежуточной фракцией выброса приводит к улучшению клинического состояния и параметров центральной гемодинамики в течение года наблюдения.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Garganeeva AA, Baujer VA, Borel' KN. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure—the burden of modern society. Epidemiological aspects. Siberian Medical Journal 2014; 29 (3): 8–12. Russian. (Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность — бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты. Сибирский медицинский журнал 2014; 29 (3): 8–12).
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129–200.
3. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction a report from the CHART-2 Study: Characterization of HFmrEF. European Journal of Heart Failure 2017; 19 (10): 1258–6.
4. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; (345): 1667–75.
5. Zадionченко VS, Shehjan GG, Byl'eva AA, et al. Valsartan in the treatment of diseases of the circulatory system. Russian Medical Journal 2011; 19 (4): 236–42. Russian. (Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Быльева А.А. и др. Валсартан в лечении болезней системы кровообращения. Русский медицинский журнал 2011; 19 (4): 236–42).
6. Shevchenko OP, Shevchenko AO. ACE inhibitors in patients with heart failure. Russian Journal of Cardiology 2008; 13 (5): 76–83. Russian. (Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал 2008; 13 (5): 76–83).
7. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115 (1): 41–6.
8. Lukowicz T, Fisher M, Hense H, et al. BNP as a marker of diastolic dysfunction in general population: Importance of left ventricular hypertrophy. Eur J Heart Fail 2005; (7): 525–31.
9. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy K. Utility of B-natriuretic peptide in diagnosing diastolic dysfunction. Circ 2002; (105): 595–601.
10. Baryshnikova GA. Comparative meta-analysis of the effectiveness of sartans in the treatment of arterial hypertension. Russian Medical Journal 2010; 18 (22): 1356–59. Russian. (Барышников Г.А. Сравнительный метаанализ эффективности сартанов при лечении артериальной гипертензии. Русский медицинский журнал 2010; 18 (22): 1356–9).