

На правах рукописи

Галочкин Святослав Александрович

**ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ОТДАЛЕННЫЕ
ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С
ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.
БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТЫ РАННЕЙ ИНИЦИАЦИИ
САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАНА**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Кобалава Жанна Давидовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой
диагностики Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Глезер Мария Генриховна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой терапии
и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский
исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Тарловская Екатерина Иосифовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» октября 2021 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «27» сентября 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0300.004
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сердечная недостаточность (СН) – ведущая причина для экстренной госпитализации лиц старше 65 лет [Bui A., 2011; Virani S., 2020]. В сравнении с пациентами со стабильной ХСН, в группе больных с эпизодами острой декомпенсации риск смерти от всех причин в течение 12 месяцев значительно выше и составляет 17% против 7% [Maggioni A., 2013]. В большинстве исследований, посвященных острой СН (ОСН) проводилось описание клинических характеристик пациентов без выделения группы декомпенсированной СН. В ряде работ было показано превалирование пациентов с острой декомпенсацией СН (ОДСН) в структуре ОСН и продемонстрированы отличительные особенности данной категории больных от других клинических фенотипов СН [Терещенко С.Н., 2016].

В настоящее время опыт изучения долгосрочного прогноза больных после эпизода ОДСН ограничен. Срок наблюдения в нескольких исследованиях составлял в среднем 12 месяцев и лишь в единичных продолжался более длительный период времени. Изучаемые параметры преимущественно были представлены результатами достижения конечных точек (повторные госпитализации, сердечно-сосудистая смерть) без оценки динамики клинического статуса и изменений схем лечения. Все это, с учетом прогнозируемого увеличения численности пациентов с ХСН, диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы, в том числе и с целью улучшения прогноза для данной категории больных.

Одним из возможных путей улучшения прогноза больных ХСН является применение новых болезнь-модифицирующих лекарственных средств в ранние сроки после стабилизации клинического статуса пациентов, госпитализированных с ОДСН. Сакубитрил/валсартан (С/В) – первый представитель нового класса ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) в исследовании PARADIGM-HF превосходил эналаприл в отношении снижения смертности и повторных госпитализаций у пациентов со стабильной ХСН [McMurray J., 2014]. В то же время, опыт применения данного препарата в ранние сроки после стабилизации СН у пациентов с ОДСН ограничен. В отдельных исследованиях анализировались возможности применения препарата при различных режимах инициации и эффекты в отношении биомаркеров в сравнении с эналаприлом [Wachter R., 2019; Velazquez E., 2019].

Значительный интерес представляет изучение эффектов С/В на параметры морфофункционального статуса миокарда, как одного из центральных звеньев течения ХСН. В единичных исследованиях прием С/В ассоциировался с развитием обратного ремоделирования миокарда и положительным эффектом в отношении сократительной функции левого желудочка [Maurin V., 2017; Pieter M., 2018; Лукина О.И., 2018; Martens P., 2019; Januzzi J., 2020].

Существенный вклад в исследования состава тела и, в частности, статуса гидратации у пациентов с СН, вносят биоимпедансный анализ (БИА) и биоимпедансный векторный анализ (БИВА) [Николаев Д.В., Смирнов А.В., 2009; Massari F., 2016; Маматов Б.М., 2016]. Терапия С/В в течение 1 месяца, по данным БИА, сопровождается уменьшением уровня внеклеточной жидкости и веса пациентов [Marchitto N., 2019].

Значимую роль в контроле эффективности лечения ХСН играет динамика биомаркеров, отражающих разные звенья патогенеза СН. Исследование PIONEER-HF продемонстрировало наиболее значимое снижение уровня NT-proBNP и sST2 в группе пациентов, получавших С/В [Morrow D., 2019]. Однако, информация о дозозависимости вышеописанных эффектов С/В при длительном наблюдении отсутствуют.

Степень разработанности темы

Изучение эпидемиологии, клинических особенностей фенотипа пациентов с ОДСН проводилось в многочисленных зарубежных исследованиях [Fonarow G., 2005; O'Connor C., 2005; Zannad F., 2006; Harjola V., 2010; Sato N., 2010], в большинстве случаев, проводившихся на региональном уровне с использованием различных критериев включения и разделения изучаемых параметров, что оказывало влияние на конечный результат. В то же время, отечественный опыт изучения данной популяции пациентов ограничен несколькими исследованиями [Арутюнов А.Г., 2015; Поляков Д.С., 2016], единичные из которых, имели срок наблюдения более 12 месяцев [Ситникова М.Ю., 2018; Виноградова Н.Г., 2020].

Анализ факторов, приведших к декомпенсации ХСН выполнялся рядом зарубежных авторов, однако среди полученных результатов отмечена высокая степень гетерогенности, прежде всего обусловленная регионспецифичностью, а также критериями отбора исследуемой популяции [Formiga F., 2007; Alejandro D., 2011; Kapoor J., 2016; Salamanca-Bautista P., 2016; Rabelo-Silva E. 2018; Platz E. 2018; Salam A., 2020; Козиолова Н.А., 2020].

Возможность применения С/В у пациентов с ОДСН после стабилизации гемодинамики изучали в исследованиях TRANSITION и PIONEER-HF [Wachter R., 2019; Velazquez, E.J., 2019]. Эффекты в отношении обратного ремоделирования миокарда анализировали в исследовании PROVE-HF, а также в работах зарубежных авторов [Maurin V., 2017; Januzzi J., 2019]. Опыт применения данного препарата в отечественной практике отражен в единичных клинических наблюдениях [Кобалава Ж.Д., Лукина О.И., 2018; Кадыралиев Ж.К., 2019].

Несмотря на преимущества использования методов биоимпедансометрии и биоимпедансного векторного анализа при ведении больных с СН [Santarelli S., 2016; Massari M., 2019; Roehrich L., 2020], опыт применения данных методик в реальной клинической практике у пациентов с ОДСН ограничен [Клименко А.С., 2012; Маматов Б.М., 2016].

Цель исследования

Изучение клинического профиля, отдаленных исходов и возможности ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности.

Задачи исследования

1. У пациентов, госпитализированных с декомпенсированной сердечной недостаточностью изучить клинико-демографические, лабораторно-инструментальные характеристики и причины декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от фенотипа ХСН по ФВЛЖ.
2. В 36-ти месячном наблюдательном исследовании оценить динамику клинического статуса, выживаемость и частоту повторных госпитализаций в зависимости от фенотипа ХСН по ФВЛЖ.
3. В интервенционном исследовании у больных, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности после гемодинамической стабилизации оценить эффекты и безопасность ранней инициации сакубитрил/валсартана.
4. У больных с ранней инициацией сакубитрил/валсартана изучить динамику показателей функции почек и биомаркеров (NT-proBNP и sST2).
5. Изучить клинико-гемодинамические эффекты лечения сакубитрил/валсартаном у больных с ХСНнФВ по данным ЭХО-КГ, биоимпедансометрии.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике в популяции пациентов, госпитализированных с декомпенсированной сердечной недостаточностью, проведен комплексный анализ клинического профиля в зависимости от фенотипа по ФВЛЖ с последующей оценкой прогноза и динамики клинико-функционального статуса в ходе долгосрочного 36-месячного наблюдения. Установлены различия между фенотипами пациентов низкой промежуточной и сохраненной ФВЛЖ по спектру сопутствующих заболеваний, гемодинамическим параметрам, тяжести симптомов. Выявлены ведущие триггеры декомпенсации ХСН и их частота в зависимости от фенотипа по ФВЛЖ. В ходе наблюдения определена высокая летальность от сердечно-сосудистых событий и частота повторных госпитализаций вследствие ОДСН с наибольшим числом событий в течение 1-го года наблюдения.

Впервые в отечественной практике в ходе 26-недельного интервенционного исследования изучена возможность ранней инициации С/В у пациентов с ОДСН после гемодинамической стабилизации. Показаны высокая частота достижения целевого уровня дозы препарата, безопасность и благоприятные эффекты в отношении параметров гемодинамики, клинического и функционального статуса пациентов. Выделены различия между пациентами, достигшими и не достигшими целевого уровня дозы С/В. На постгоспитальном этапе проанализирована динамика уровня АД, функции почек, биомаркеров NT-proBNP и sST2. Продемонстрированы эффекты в отношении обратного ремоделирования миокарда по данным ЭХО-КГ, а также динамика состава тела и статуса гидратации по данным биоимпедансометрии.

Практическая значимость

Определены ведущие триггеры декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с различными фенотипами в зависимости от ФВЛЖ. У пациентов с ХСНнФВ ведущими триггерами являлись низкая приверженность к лечению и фибрилляция/трепетание предсердий. В группе с промежуточной ФВЛЖ среди триггеров декомпенсации ХСН преобладали фибрилляция/трепетание предсердий и низкая приверженность к лечению. У пациентов с сохраненной ФВЛЖ доминировали неконтролируемая АГ и фибрилляция/трепетание предсердий. У 21,1% пациентов ведущий фактор декомпенсации установить не удалось.

Показан высокий уровень летальности пациентов с ОДСН в течение 3 лет (25%) с наибольшим риском смерти в первый год, преимущественно за счет сердечно-сосудистых событий. Треть пациентов имели повторные госпитализации с декомпенсацией ХСН. Пациенты различных фенотипов по ФВЛЖ имели сопоставимые риски неблагоприятных исходов.

Продемонстрирована безопасность ранней инициации С/В у пациентов с ОДСН и ФВЛЖ \leq 40% после гемодинамической стабилизации. Выявлены различия между группами пациентов достигших и не достигших целевой дозы препарата. Установлены благоприятные эффекты 26 недельного лечения С/В в отношении клинического и функционального статусов, динамики биомаркеров тяжести ХСН, а также в отношении улучшения морфофункционального статуса миокарда. Показаны возможности БИА на фоне проводимой терапии лучше контролировать статус гидратации больных с ХСН.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ХСН с низкой ФВ преобладают в структуре больных, госпитализированных с декомпенсацией СН. Триггерами декомпенсации ХСН являются низкая приверженность к лечению (25,7%), фибрилляция/трепетания предсердий (24,3%), неконтролируемая АГ (14,9%), интеркуррентные инфекции (7,7%) и избыточное потребление соли (6,3%). У 21,1% пациентов не удается выявить ведущий триггер декомпенсации СН.
2. Общая летальность пациентов с ХСН за 36-ти месячное наблюдение достигает 25%, из которых 69,2% ассоциируется с сердечно-сосудистыми событиями, с наибольшей летальностью в первые 12 месяцев. Треть пациентов с ХСН после выписки из стационара госпитализируется повторно, из них 82,7% с декомпенсацией ХСН.
3. Ранняя инициация сакубитрил/валсартана в стартовой дозе 100(21,6 %)/200(78,4%) мг/сутки с учетом уровня АД, почечной функции и дозы принимаемого ранее иАПФ, у пациентов с декомпенсацией ХСНнФВ после гемодинамической стабилизации возможна, эффективна и безопасна.
4. Прием сакубитрил/валсартана в течение 26-и недель пациентами с ХСНнФВ сопровождается снижением NT-proBNP на 50,3% и sST2 на 28,9% от исходного уровня без четкой дозозависимости эффекта.
5. Терапия сакубитрил/валсартаном в течение 26-ти недель улучшает сократительную функцию миокарда у 80,7% больных ХСНнФВ с увеличением ФВЛЖ более 10% у 38,6% пациентов. Достижение целевой дозы сакубитрил/валсартана сопряжено с исходными показателями состава тела по данным биоимпедансометрии. Проведение БИА позволяет контролировать статус гидратации больных с СН, в том числе и на фоне проводимой терапии.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу терапевтического и кардиологического отделений ГБУЗ ГKB имени В.В. Виноградова ДЗМ г. Москва.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования обусловлена достаточной выборкой включенной группы пациентов, адекватностью примененных методов обследования, корректным применением методов статистической обработки полученных результатов.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены 10 марта 2021 г. (протокол № 15) на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГБУЗ ГKB имени В.В. Виноградова ДЗМ. Материалы диссертации доложены на Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (Париж, 2017 г.; Афины, 2019 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019 г.).

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 работ, в том числе 3 работы в изданиях из перечня РUDN, 1 работа в изданиях из перечня ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 – в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus).

Личное участие автора

Автор самостоятельно спланировал дизайн диссертационного исследования, цель и задачи, провел сбор клинического материала, создал базу данных, осуществил анализ полученных результатов.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 175 литературных источников, в том числе 29 отечественных и 146 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 46 таблицами, 23 рисунками, включает 2 клинических примера.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа состоит из двух частей. Первая часть – проспективное, наблюдательное исследование, с анализом характеристик клинического профиля, триггеров декомпенсации ХСН у 350 больных, госпитализированных в стационар г. Москвы с ОДСН. В дальнейшем, 60 пациентов включены в долгосрочное 36-месячное наблюдение с анализом динамики клинического статуса, повторных госпитализаций и летальности. Вторая часть – интервенционное 26-недельное исследование, с изучением эффектов и безопасности ранней инициации С/В у пациентов с ОДСН и ФВЛЖ \leq 40% после стабилизации гемодинамики.

В первую часть исследования включали мужчин и женщин старше 18 лет с анамнезом ХСН, подписавших форму информированного согласия, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. Не включали пациентов с ОКС, ТЭЛА, отёчным синдромом не кардиогенного происхождения, терминальной стадией почечной или печеночной недостаточности, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов наблюдательного исследования (n=350)

Показатель	Значение
Возраст, М \pm SD, лет	72,10 \pm 12,3
Пол муж./жен., n(%)	184 (52,6)/166(47,4)
ИМТ, Me [IQR], кг/м ²	30,5 [27,78; 35,32]
Курение, n(%)	92 (26,3)
Алкоголь, n(%)	18 (5,1)
ИБС, n(%)	254 (72,6)
Инфаркт миокарда, n(%)	178 (50,8)
Артериальная гипертензия, n(%)	329 (94,0)
Сахарный диабет, n(%)	151 (43,1)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	235 (67,1)
ОНМК, n (%)	68 (19,4)
ХБП, n (%)	74 (21,1)
Анемия, n (%)	88 (25,1)
ХОБЛ/астма, n (%)	73 (20,9)
ЭКС/ИКД/СРТ, n (%)	32 (9,2)
АКШ, n (%)	23 (6,6)
ЧКВ, n (%)	43 (12,3)
ХСНнФВ n,%	151 (43,1)

ХСНпФВ n,%	82 (23,4)
ХСНсФВ n,%	117 (33,5)
Шкала Чарлсон, Ме [IQR], баллы	7,0[6,0; 8,0]
Примечание: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Ме – медиана, IQR – межквартильный интервал.	

В интервенционное исследование было включено 60 пациентов. Критериями включения являлись текущая госпитализация с ОДСН, ФВЛЖ \leq 40%, II-IV ФК (NYHA), стабилизация состояния и отсутствие потребности в внутривенном введении диуретиков, вазодилататоров, инотропных средств, САД \geq 100 мм рт.ст. не менее 24 часов до инициации С/В. Не включали пациентов с ангионевротическим отёком в анамнезе, не корригированными клапанными пороками сердца, ОКС, тяжелыми нарушениями функции печени (цирроз печени класса С по Чайлд-Пью) и почек (рСКФ $<$ 15 мл/мин/1,73 м²) (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов интервенционного исследования (n=60)

Параметр	Значение
Пол муж, n (%)	56 (93,3)
Возраст, Ме (IQR), лет	66,0 [58,0;76,0]
ИМТ, Ме (IQR), кг/м ²	28,8 [25,1;30,1]
Курение, n (%)	25 (41,7)
Алкоголь в анамнезе, n (%)	10(16,7)
Длительность ХСН, Ме [IQR], лет	2,4 [1,3;3,4]
Артериальная гипертония, n (%)	54 (90,0)
ИБС, n (%)	49 (81,7)
Инфаркт миокарда, n (%)	45 (75,0)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	43 (71,7)
Кардиомиопатия, n (%)	6 (10,0)
ОНМК, n (%)	20 (33,3)
Сахарный диабет, n (%)	42 (70,0)
Хроническая болезнь почек 1-4 стадии, n (%)	31 (51,7)
ХОБЛ, n (%)	13 (21,7)
АКШ, n (%)	6 (10,0)
ЧКВ, n (%)	10 (16,7)
ЭКС/ИКД/СРТ, n (%)	3 (5,0)
ХСН в анамнезе, n (%)	54 (90,0)
Примечание: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Ме – медиана, IQR – межквартильный интервал.	

СН классифицировалась в зависимости от ФВЛЖ: СНпФВ при ФВ $<$ 40%; СНпФВ при ФВ 40-49% и СНсФВ при ФВ \geq 50%. Восстановленная ФВЛЖ определялась как увеличение низкой ФВ на 10% и более от исходного уровня и значением $>$ 40% при повторном измерении. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование (опрос, сбор анамнеза, осмотр, анализ медицинской документации). Клинический статус оценивали с использованием общепринятых рутинных методик. Функциональный статус оценивали по тесту 6-и минутной ходьбы и NYHA. ЭХОКГ выполняли по стандартной методике трансторакальным доступом (General Electric Vivid 7[®], США). Состав тела (тощая, жировая, активная-клеточная, скелетно-мышечная массы, основной обмен), статус гидратации (общая, внеклеточная/внутриклеточная жидкости), активное, реактивное сопротивление и фазовый угол оценивали с помощью биоимпедансного анализатора МЕДАСС-02[®] (ООО НТЦ «МЕДАСС», Россия). Лабораторные методы исследования включали определение общего, биохимического анализа крови с оценкой

рутинных показателей (Beckman Coulter®, США). Уровень NT-proBNP анализировали иммунохемилюминесцентным методом (PathFast®, Япония), концентрацию sST2 определяли методом латерального проточного иммуноанализа (Critical Diagnostics®, США).

Все пациенты заполняли опросники для оценки, принимаемой на догоспитальном этапе медикаментозной терапии, триггеров декомпенсации ХСН, потребления соли.

В наблюдательной части исследования выполняли сбор информации о клиническом статусе, значимых событиях, принимаемой терапии и исходах посредством структурированного телефонного опроса через 6, 12, 24 и 36 месяцев после выписки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Характеристика пациентов наблюдательного исследования в зависимости от фенотипа по фракции выброса левого желудочка.

Пациенты с низкой ФВЛЖ составили 43,1%, с промежуточной ФВЛЖ – 23,4%, с сохраненной ФВЛЖ – 33,5% в структуре больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН.

Группа пациентов с ХСНнФВ, в отличие от больных с промежуточной и сохраненной ФВ, были моложе (средний возраст $68,8 \pm 13,3$ лет), с преобладанием мужчин (72,8%), с высокой частотой курения (23,8%). 80,1% больных данной группы страдали ИБС, в том, числе перенесенным ИМ (67,5%) с проведенными ранее вмешательствами (ЭКС/ИКД/СРТ) у 15,3% пациентов.

Пациенты с ХСНсФВ представляли собой в основном лиц пожилого и старческого возраста (средний возраст $76,3 \pm 9,0$ лет), с преобладанием женщин (70,9%) с АГ (94,9%) и перенесенным ОНМК (28,2%). Почти у трети пациентов в группе имелась анемия.

Пациенты ХСНпФВ занимали среднее, между больными с низкой и сохраненной ФВ, положение по возрасту ($72,3 \pm 12,7$ лет), с равным гендерным соотношением. Большинство пациентов группы (93,9%) страдали АГ, три четверти (74,4%) – ИБС. Половина пациентов (50%) ранее перенесла ОИМ. У 59 (72%) больных имелись нарушения ритма в виде фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП). Все группы характеризовались высоким индексом коморбидности Чарлсон (таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от фенотипа ХСН

Показатель	ХСНнФВ n=151	ХСНпФВ n=82	ХСНсФВ n=117
Возраст, М±SD, лет	68,8±13,3*	72,3±12,7	76,3±9,0 ^Λ
Пол муж/жен, n (%)	110(72,8)/41(27,2)*	40(48,8)/42(51,2) v	34(29,1)/83(70,9) ΛΛΛ
ИМТ, Me [IQR], кг/м ²	31,3 [27,6;37,9]	30,4 [27,6;31,8]	31,2[28,0;35,6]
Курение, n (%)	36 (23,8)***	6 (7,3)	12 (10,3) Λ
Алкоголь, n (%)	8 (5,3)*	7 (8,5)	3 (2,6) ΛΛΛ
ИБС, n (%)	121 (80,1)	61 (74,4)	72 (61,5) ΛΛΛ
Инфаркт миокарда, n (%)	102 (67,5)***	41 (50,0) v	35 (29,9) ΛΛΛ
Артериальная гипертензия, n (%)	141 (93,4)	77 (93,9)	111 (94,9)
Сахарный диабет, n (%)	69 (45,7)	32 (39,0)	50 (42,7)
Фибрилляция/ трепетание предсердий, n (%)	99 (65,6)	59 (72,0)	77 (65,8)

ОНМК, n (%)	24 (15,9)	11 (13,4) v	33 (28,2) ^
ХБП, n (%)	49 (32,4)*	24 (29,3)	28 (23,9)
Анемия, n (%)	40 (26,5)*	12 (14,6) v	36 (30,8)
ХОБЛ/астма, n (%)	30 (19,9)	19 (23,2)	24 (20,5)
ЭКС/ИКД/СРТ, n (%)	23 (15,3)*	2 (2,4)	7 (6,0) ^
АКШ, n (%)	14 (9,3)*	7 (8,5)	2 (1,7) ^
ЧКВ, n (%)	22 (14,6)*	8 (9,8)	13 (11,1) ^
Шкала Чарлсон, Me [IQR] баллы	7,0 [5,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]
Примечание: (*<0,05;** <0,01;*** <0,001)-сравнение групп со сниженной и промежуточной ФВ; (^<0,05; ^^ <0,01; ^^< <0,001)- сравнение групп со сниженной и сохраненной ФВ; (v<0,05; vv <0,01; vvv <0,001) - сравнение групп с промежуточной и сохраненной ФВ.			

Ведущими триггерами декомпенсации ХСН в исследуемой популяции пациентов являлись низкая приверженность к лечению, ФП/ТП и неконтролируемая АГ. У 21,1% пациентов ведущий триггер выделить не удалось (рисунок 1).



Рисунок 1 – Триггеры декомпенсации ХСН

У пациентов с ХСНнФВ ведущими триггерами являлись низкая приверженность к лечению и ФП/ТП. В группе с промежуточной ФВЛЖ среди триггеров декомпенсации ХСН преобладали ФП/ТП и низкая приверженность к лечению. У пациентов с сохраненной ФВЛЖ доминировали неконтролируемая АГ и ФП/ТП (таблица 4).

Таблица 4 – Триггеры декомпенсации ХСН в зависимости от фенотипа по ФВЛЖ

Причины	ХСНнФВ n=151	ХСНпФВ n=82	ХСНсФВ n=117
Неконтролируемая АГ, n (%)	10 (6,6)*	12 (14,6)	30 (25,6) ^^^
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	36 (23,8)	25 (30,5)	23 (19,7) v
Интеркуррентная инфекция, n (%)	4 (2,6)	6 (7,3)	17 (14,5) ^^^
Избыточное потребление соли, n (%)	12 (8,0)	6 (7,3)	4 (3,4)
Низкая приверженность к лечению, n (%)	51 (33,8)	19 (23,2)	20 (17,1) ^
Неизвестен, n (%)	38 (25,2)*	14 (17,1)	23 (19,7) ^
Примечание: (*<0,05;** <0,01;*** <0,001)-сравнение групп с низкой и промежуточной ФВ; (^<0,05; ^^ <0,01; ^^< <0,001)- сравнение групп с низкой и сохраненной ФВ; (v<0,05; vv <0,01; vvv <0,001) - сравнение групп с промежуточной и сохраненной ФВ.			

Ведущими жалобами у пациентов с ОДСН при поступлении были слабость (73,5%), одышка при физической нагрузке (93,4%) и отеки ног (88%). У 40,9% имелось ортопноэ, у 46,9% больных - гепатомегалия. Рентгенологические признаки застоя в малом круге кровообращения диагностированы у 53,7% пациентов. 62,4% больных поступили с III/IV ФК NYHA. В группе пациентов с низкой ФВЛЖ доля пациентов с III/IV ФК составила 77%, в группе с промежуточной ФВЛЖ – 53,8%, а в группе с сохраненной – 56,5% (рисунок 2).

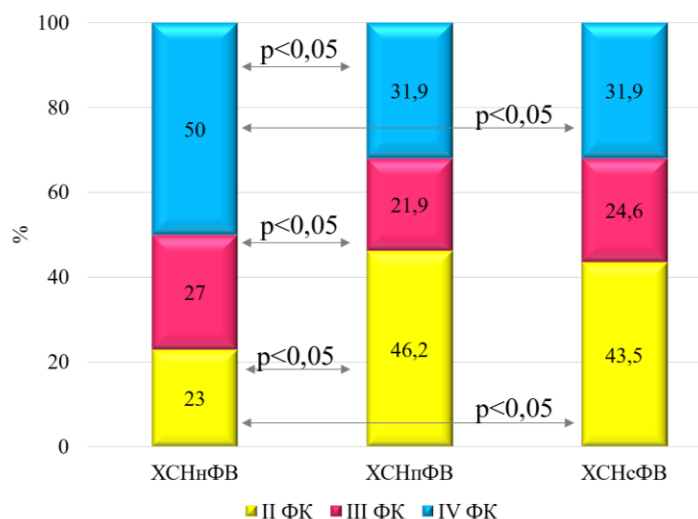


Рисунок 2 – Распределение пациентов по ФК NYHA в зависимости от фенотипа по ФВЛЖ

У пациентов с сохраненной ФВЛЖ выявлены более высокие значения САД и ДАД в сравнении с остальными группами. В группе с низкой ФВЛЖ наблюдались недостоверно более высокие значения ЧСС при достоверно более низком уровне САД и ДАД (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели гемодинамики при поступлении в зависимости от фенотипа по фракции выброса левого желудочка (n=350)

Показатель	XCHнФВ n=151	XCHпФВ n=82	XCHсФВ n=117
САД, М±SD, мм рт.ст.	130,7±24,9	131,7±22,5 ^v	139,7±27,7 [∧]
ДАД, М±SD, мм рт.ст.	77,8±12,2	78,2±13,1	80,9±13,7 [∧]
ЧСС, М±SD, уд./мин.	92,4±21,6	89,9±23,7*	88,9±19,9 [∧]

Примечание: (*<0,05; **<0,01; ***<0,001)-сравнение групп с низкой и промежуточной ФВ;
(∧<0,05; ∧∧<0,01; ∧∧∧<0,001)- сравнение групп с низкой и сохраненной ФВ;
(v<0,05; vv<0,01; vvv<0,001) - сравнение групп с промежуточной и сохраненной ФВ.

САД 100-140 мм рт.ст. наблюдался у 62,3% пациентов в общей группе с наибольшим процентом в группе с промежуточной ФВЛЖ (68,3%). Более трети пациентов с сохраненной ФВЛЖ (40,2%) имели САД >140 мм рт.ст., в то время как САД < 100 мм рт.ст. встречалось сопоставимо во всех группах (рисунок 3).

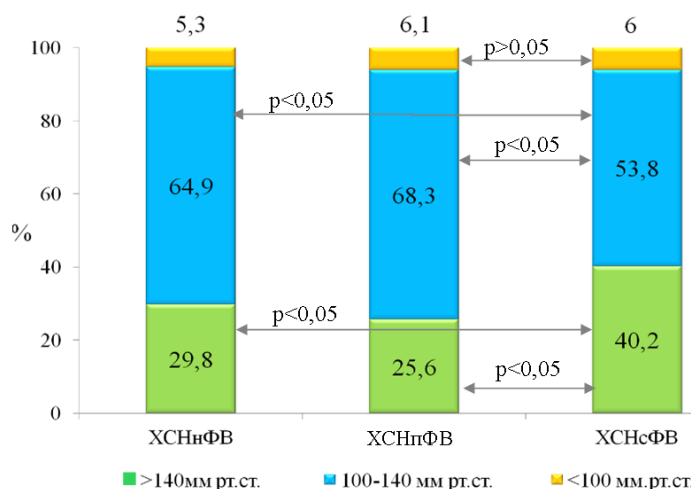


Рисунок 3 – Распределение пациентов с различной ФВЛЖ в зависимости от уровня САД при поступлении

В группе с низкой ФВЛЖ выявлены более высокие уровни мочевины, креатинина, печеночных трансаминаз, билирубина и NT-proBNP по сравнению с пациентами с промежуточной и сохраненной ФВ. В то же время, уровень С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с низкой ФВ был почти в два раза ниже, чем у больных с XCHпФВ и XCHсФВ (таблица 6).

Таблица 6 – Лабораторные показатели в группах с различными фенотипами по фракции выброса левого желудочка (n=350)

Показатель, Ме [IQR]	XCHнФВ n=151	XCHпФВ n=82	XCHсФВ n=117
Гемоглобин, г/л	136,0 [119,0; 151,0]	134,0 [122,0; 147,0] v	127,0 [109,0; 135,0] ^
Мочевина, ммоль/л	8,5 [5,9; 12,5]	7,5 [6,2; 13,9]	7,0 [5,8; 10,0] ^
Креатинин, мкмоль/л	117,0 [96,5; 151,5]	113,0 [95,0; 137,0] vvv	96,0 [82,0; 122,0] ^^^
АЛТ, Е/л	24,0 [14,0; 40,0]	22,0 [16,1; 37,4] vvv	17,0 [12,3; 22,1] ^^^
АСТ, Е/л	31,5 [21,7; 48,2]	28,5 [23,6; 42,5] vvv	19,0 [16,5; 30,4] ^^^
Билирубин общ., мкмоль/л	20,0 [12,9; 33,4]	16,3 [11,0; 27,6]	14,8 [10,3; 20,1] ^^^
Билирубин пр., мкмоль/л	6,0 [3,6; 14,0]	4,5 [3,9; 6,9] v	3,0 [2,0; 5,7] ^^^
СРБ, г/л	17,0 [6,2; 64,3]*	33,0 [13,9; 84,0]	31,8 [23,8; 70,9] ^
NT-pro BNP, пг/мл	4856,5 [1821,8; 5832,4]	3761,0 [2852,5; 4569,0] v	2750,5 [1463,0; 4962,0] ^

(*<0,05;** <0,01;*** <0,001)-сравнение групп с низкой и промежуточной ФВ;
 (^<0,05; ^^ <0,01; ^^^ <0,001)- сравнение групп с низкой и сохраненной ФВ;
 (v<0,05; vv <0,01; vvv <0,001) - сравнение групп с промежуточной и сохраненной ФВ.

У трети пациентов на момент выписки наблюдались симптомы ХСН. Слабость отмечали 35,6%, одышку при физической нагрузке 32,2%, отечность ног - 32,9% пациентов. I-II ФК по NYHA сохранялся при выписке у 67,8% пациентов, III-IV у 32,2%. К концу 36-месячного периода наблюдения среди выживших пациентов (n=49) отмечен трехкратный прирост частоты выявления слабости (100%), одышки (100%). Наличие отеков отмечали 56,2% пациентов. Доля пациентов с I-II ФК снизилась до 25%, а с III-IV ФК увеличилась до 65,2% (рисунок 4).

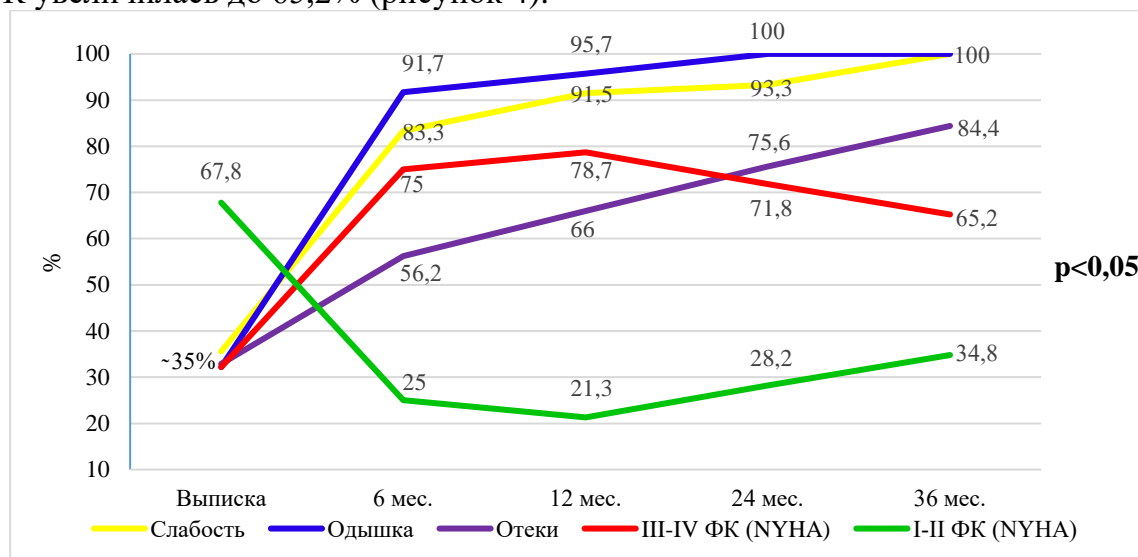


Рисунок 4 – Динамика клинического и функционального статуса у пациентов с ХСН в течение 36 месяцев наблюдения после выписки

Повторно с декомпенсацией ХСН ежегодно в среднем госпитализировались 31,2% больных, с наибольшей частотой госпитализаций в первый год после выписки из стационара (33,3%).

За период 3-х летнего наблюдения скончались 15 (25%) пациентов с наиболее высокой летальностью в первое полугодие (73,3%), преимущественно за счет прогрессирующей СН (53,6%). Из них с ХСНнФВ – 8 (53,3%), с ХСНсФВ – 7 (46,7%) пациентов. В группе с промежуточной ФВ за весь период наблюдения летальных исходов не зафиксировано. Установлено влияние анемии на относительный риск смерти на постгоспитальном этапе (ОР=3,2; ДИ 2,05-4,75; p=0,012) и высокий уровень NT-proBNP по сравнению с выжившими (5530,0[3400,0;8650,5] vs 4158,0 [2250,0;5220,0] пг/мл; p=0,043; соответственно).

Эффекты, безопасность и клинические исходы в интервенционном исследовании с ранней инициацией сакубитрил/валсартана у пациентов с ХСНнФВ.

На момент инициации приема С/В 47 (78,4%) пациентов получили исследуемый препарат в стартовой дозе 200 мг/сутки, 13 в дозе 100 мг/сутки. Из них в 10-ти случаях из-за изначально низких доз принимаемых пациентами ранее иАПФ/АРА и у трёх пациентов в связи с рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м².

К 6-му месяцу лечения из 56 оставшихся в исследовании пациентов целевую дозу 400мг С/В получали 42 (75%) участника исследования, у 11 (19,6%) исследуемый препарат был оставлен в дозе 200 мг/сутки ввиду снижения рСКФ $\geq 25\%$ от исходного. У 3 (5,4%) доза препарата не превышала 100 мг/сутки (рисунок 5).

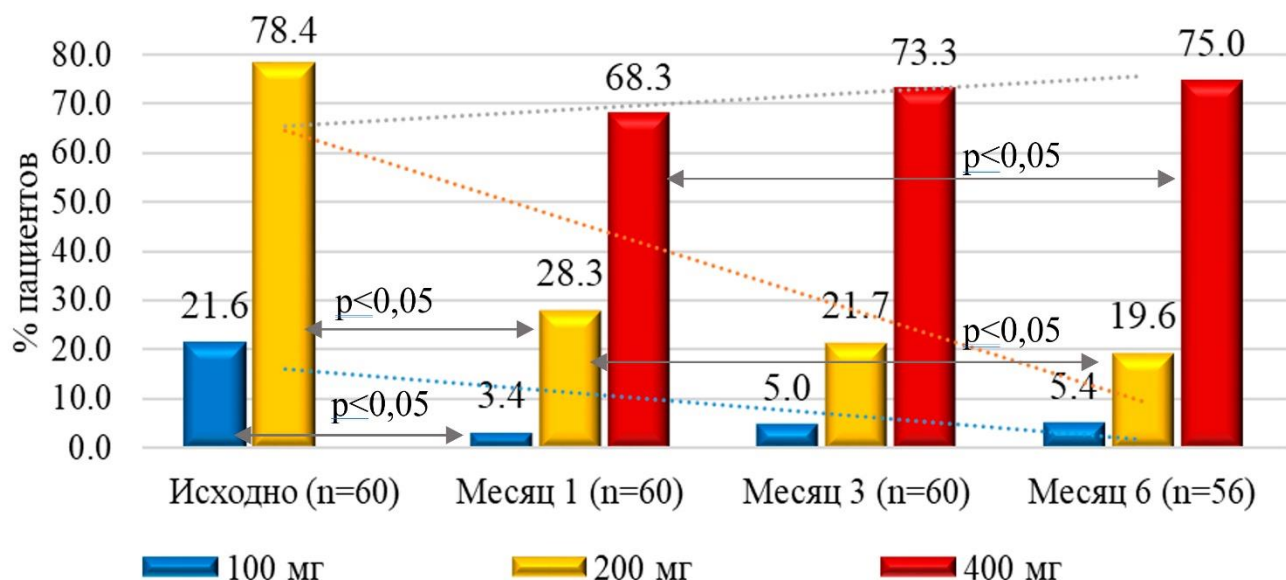


Рисунок 5 – Динамика достижения целевой дозы сакубитрил/валсартана к 26 неделе

Пациенты группы 26-недельного постгоспитального наблюдения ранжировались в зависимости от достижения и не достижения целевого уровня дозы (400 мг/сутки) С/В.

В группе достигших целевых доз препарата по сравнению с не достигшими, преобладали мужчины (97,7% vs 82,4%; $p=0,032$), пациенты с бóльшим ИМТ (29,0 vs 24,2 кг/м²; $p=0,001$) и меньшей продолжительностью ХСН (1,7 vs 2,1 года; $p=0,047$). В группе не достигших целевой дозы исследуемого препарата была выше доля пациентов с ИБС (94,1% vs 76,7%, $p=0,043$), в том числе и с перенесенным ИМ (88,2% vs 69,8%; $p=0,037$), имеющих ФП/ТП (82,4% vs 67,4%; $p=0,048$) и ХБП 1-4 стадии (76,5% vs 41,9%; $p=0,016$). В группе не достигших целевой дозы С/В, по сравнению с достигшими, преобладали пациенты с III и IV ФК NYHA (58,8% vs 41,9%; 41,2% vs 16,2%; $p<0,05$; $p<0,01$; соответственно). Через 6 мес. лечения в группе достигших целевой дозы С/В I/II ФК NYHA имелся у 8 (19,0%) и 34 (79,1%) пациентов, соответственно. В группе не достигших целевой дозы С/В у 14 (100%) установлен II ФК NYHA.

Пациенты, не достигшие целевой дозы С/В изначально имели более низкие уровни САД (107,0 [104,0; 121,5] vs 126,0 [114,0; 142,0] мм рт.ст., $p=0,001$) и ДАД (65,0 [59,0; 68,5] vs 74,0 [68,0; 78,0] мм рт.ст., $p=0,001$). На фоне 6-ти месячного лечения С/В выявлено снижение САД в группе за счет пациентов, принимавших препарат в дозе 400 мг/сут. В группе не достигших целевых доз С/В отмечена тенденция к увеличению САД с 107,0 [104,0; 121,5] до 110,0 [104,3; 126,2] мм рт.ст. ($p>0,05$) (рисунок 6).

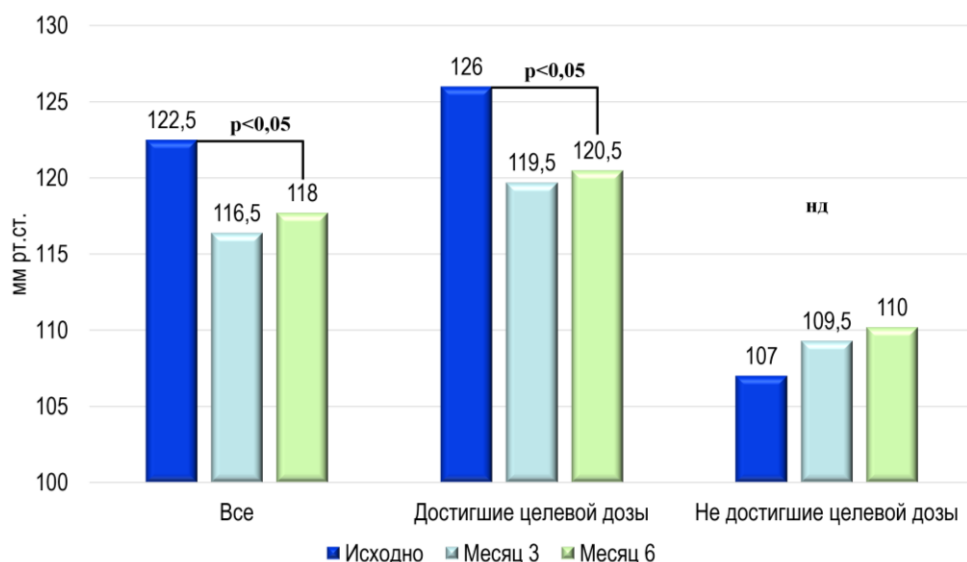


Рисунок 6 – Динамика уровня САД на фоне лечения сакубитрил/валсартаном по данным клинического АД (n=56)

Увеличение уровня САД наблюдалось у пациентов, исходно имеющих САД ниже 120 мм рт.ст., причем наибольший прирост наблюдался при исходно САД ниже 110 мм рт.ст. Наиболее выраженное снижение уровня САД отмечено в группах пациентов с исходным уровнем АД более 150 мм рт.ст. (рисунок 7).

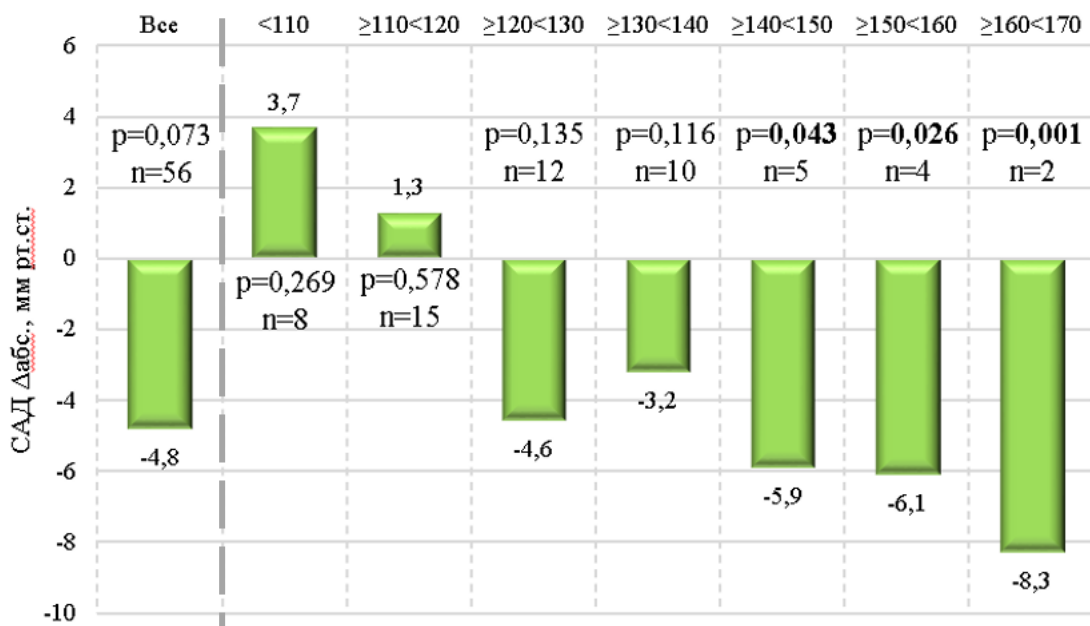


Рисунок 7 – Динамика уровня САД в зависимости от исходного уровня через 6 месяцев лечения (n=56)

Динамика биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов в зависимости от достижения целевой дозы сакубитрил/валсартана.

У пациентов интервенционного исследования выявлены высокие уровни концентрации биомаркеров NT-proBNP (3199,50 [1370,0;5297,0] пг/мл) и sST2 (64,65 [36,17;105,31] пг/мл) с наибольшими значениями в группе больных, не достигших целевой дозы С/В (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика исходной концентрации биомаркеров NT-proBNP и sST2 между группами пациентов с достигнутой и не достигнутой целевой дозой сакубитрил/валсартана

Показатель	Достигшие (n=43)	Не достигшие (n=17)	p
NT-proBNP, Ме [IQR], пг/мл	1938,0[1370,0;5257,0]	3416,0[1715,0;9695,0]	0,047
sST2, Ме [IQR], нг/мл	61,65[36,13;86,70]	94,0[60,50;167,43]	0,007

Доза инициации С/В зависела от уровня АД, рСКФ и дозы принимаемых ранее ИАПФ, при этом исследование биомаркеров показало достоверно более высокий уровень NT - proBNP в группе пациентов, начавших прием С/В с минимальной дозы 100 мг/сутки (таблица 8).

Таблица 8 – Исходный уровень биомаркеров NT-proBNP и sST2 в зависимости от первоначальной дозы сакубитрил/валсартана

Показатель	100 мг/сут.(n=13)	200 мг/сут.(n=47)	p
NT-proBNP, Ме [IQR], пг/мл	5297,0[1679,0;7439,0]	1938,0[1288,0;3416,0]	0,001
sST2, Ме [IQR], нг/мл	61,65[39,15;118,68]	65,65[36,13;105,31]	0,882

К 26 неделе терапии С/В отмечено снижение NT-proBNP вдвое (- 50,3%) и sST2 почти на треть (- 28,9%) от исходного уровня с наиболее значимой динамикой биомаркеров в группе не достигших целевых доз препарата (-62,1 и - 41,8%; соответственно) (рисунок 8).

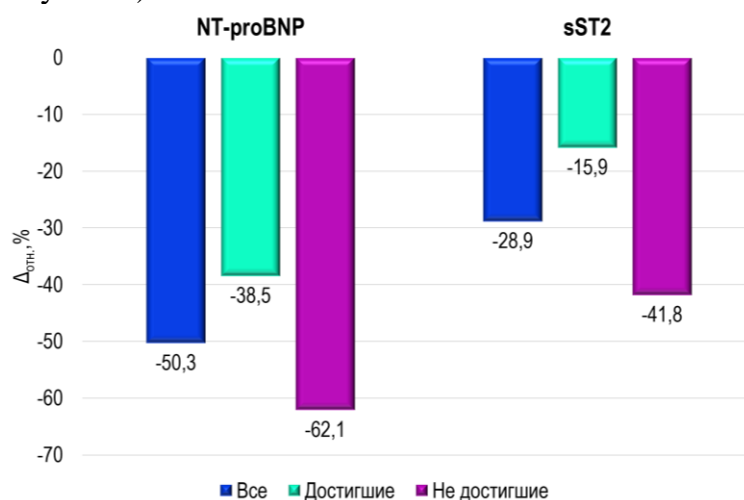


Рисунок 8 – Динамика уровня NT-proBNP и sST2 через 26 недель лечения в зависимости от достижения целевой дозы сакубитрил/валсартана (n=56)

Динамика морфофункциональных показателей сердца на фоне лечения сакубитрил/валсартаном по данным ЭХО-КГ.

Разделение пациентов в зависимости от достижения или не достижения целевых доз С/В продемонстрировало исходно разные эхокардиографические параметры. Пациенты с недостижимым целевым уровнем дозы С/В в 400мг/сутки имели бóльшие размеры ЛП, выше СДЛА и ниже ФВЛЖ (таблица 9).

Таблица 9 – Исходные ЭХО-кардиографические показатели в группах приема разных доз сакубитрил/валсартана

Параметры	Исходные параметры		p
	Достигшие(n=43)	Не достигшие(n=17)	
Аорта, Ме [IQR], см	3,40[3,40; 3,70]	3,40[3,30;3,40]	0,141
ЛП, Ме [IQR], см	4,80[4,30;5,30]	5,30[4,60;5,50]	0,028
КДРЛЖ, Ме [IQR], см	5,90[5,0;6,50]	5,90[5,60;7,35]	0,152
КСРЛЖ, Ме [IQR], см	4,70[3,70;6,0]	5,10[4,70;5,40]	0,467
ФВЛЖ, Ме [IQR], %	34,0[26,0;38,0]	22,0[16,5;26,0]	0,001
ТМЖП, Ме [IQR], см	1,20[1,10;1,35]	1,25[1,10;1,40]	0,342
ТЗСЛЖ, Ме [IQR], см	1,20[1,0;1,30]	1,10[1,0;1,20]	0,083
КДРПЖ, Ме [IQR], см	3,0[3,0;3,55]	3,40[3,25;3,60]	0,104
СДЛА, Ме [IQR], мм рт.ст.	50,0[37,50;66,0]	67,0[59,0;76,0]	0,006
Примечание: ЛП – левое предсердие (передне-задний размер), КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДРПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.			

На фоне 26 недельной терапии С/В наблюдалось улучшение сократительной функции миокарда со снижением признаков перегрузки малого круга кровообращения (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика показателей ЭХО-КГ у пациентов в течение 26 недель лечения сакубитрил/валсартаном (n=56)

Параметр	Исходно	Через 26 недель	p
Аорта, Ме [IQR], см	3,40[3,32;3,68]	3,40[3,30;3,60]	0,733
ЛП, Ме [IQR], см	4,85[4,30;5,30]	4,80[4,68;5,05]	0,580
КДРЛЖ, Ме [IQR], см	5,90[5,40;6,50]	5,90[5,55;6,23]	0,093
КСРЛЖ, Ме [IQR], см	4,70[4,10;5,93]	4,45[4,0;4,90]	0,008
ФВЛЖ, Ме [IQR], %	29,0[22,0;34,0]	39,50[27,25;47,50]	0,001
ТМЖП, Ме [IQR], см	1,20[1,0;1,60]	1,20[0,90;1,50]	0,649
ТЗСЛЖ, Ме [IQR], см	1,15[1,0;1,30]	1,10[0,98;1,30]	0,973
КДРПЖ, Ме [IQR], см	3,40[3,0;3,60]	3,20[2,95;3,50]	0,032
СДЛА, Ме [IQR], мм рт.ст.	55,0[40,0;67,25]	35,0[20,0;47,0]	0,001
Примечание: ЛП – левое предсердие (передне-задний размер), КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДРПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.			

80,7% пациентов общей группы (n=56), к концу 26-недельного наблюдения продемонстрировали улучшение сократительной функции ЛЖ, при этом у 38,6% с увеличением ФВЛЖ более чем на 10% от исходного уровня. Частота выявления восстановленной ФВЛЖ составила 45,6%. У 14% пациентов выявлено дальнейшее снижение ФВЛЖ (рисунок 9).

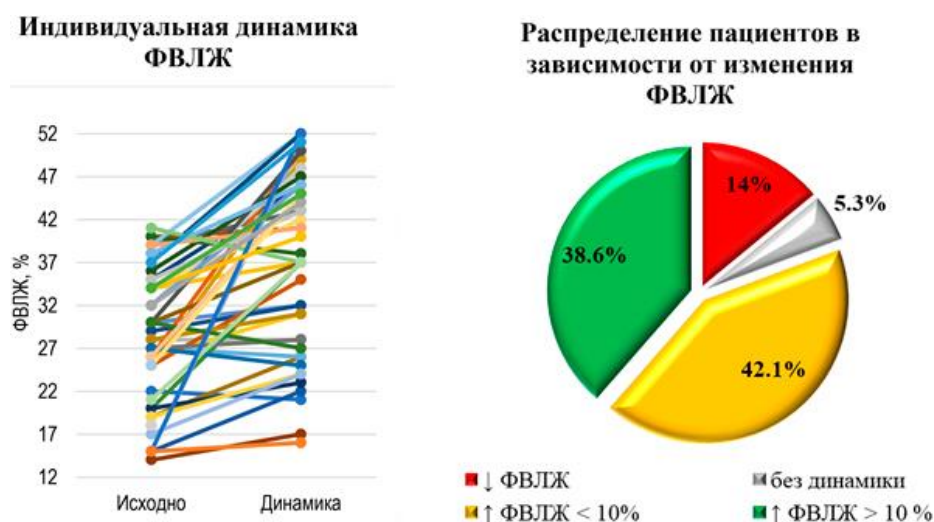


Рисунок 9 – Динамика ФВЛЖ через 26 недель терапии сакубитрил/валсартаном (n=56)

Пациенты с восстановленной ФВЛЖ реже страдали ИБС ($\chi^2=5,543$; $p=0,019$), в том числе перенесенным ИМ ($\chi^2=4,276$; $p=0,031$), сахарным диабетом ($\chi^2=8,187$; $p=0,004$), ХБП ($\chi^2=12,087$; $p=0,001$) и ХОБЛ ($\chi^2=6,788$; $p=0,009$) (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительная характеристика пациентов с зависимости от прироста ФВЛЖ через 26 недель терапии сакубитрил/валсартаном

Характеристика	Увеличение ФВ >10% n=22	Увеличение ФВ <10% n=24	χ^2 , p
ИБС, n (%)	19 (67,9)	26 (92,9)	$\chi^2=5,54$ p=0,019
Инфаркт миокарда, n (%)	18 (64,3)	23 (82,1)	$\chi^2=4,28$ p=0,031
Артериальная гипертония, n (%)	26 (92,9)	24 (85,7)	$\chi^2=0,75$ p=0,388
Сахарный диабет, n (%)	14 (50,0)	24 (85,7)	$\chi^2=8,19$ p=0,004
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	20 (71,4)	20 (71,4)	$\chi^2=0,000$ p=1,000
ОНМК, n (%)	9 (32,1)	11 (39,3)	$\chi^2=0,31$ p=0,58
ХБП, n (%)	8 (28,6)	21 (75,0)	$\chi^2=12,09$ p=0,001
ХОБЛ/астма, n (%)	2 (7,1)	10 (35,7)	$\chi^2=6,79$ p=0,009

Положительная динамика по данным ЭХОКГ к концу 26-ти недельного периода наблюдения, в сравнении с исходным уровнем, отмечена вне зависимости от достижения целевых доз препарата (ФВЛЖ Δ отн. 36,2%, $p=0,001$; СДЛА Δ отн. - 36,3 мм рт.ст., $p=0,001$; КСРЛЖ Δ отн. -5,3%, $p=0,008$; КДРПЖ Δ отн. -5,9%, $p=0,032$). Более выраженный рост ФВЛЖ выявлен в группе принимающих С/В в дозе 400 мг/сут. (Δ отн. 23,5% vs 18,1%; $p=0,038$), снижение СДЛА не зависело от дозы С/В.

Состав тела и статус гидратации на фоне лечения сакубитрил/валсартаном по данным биоимпедансометрии.

Сохранение признаков гипергидратации по БИА на момент инициации С/В в общей группе выявлено у 27 (45%) пациентов, с превышением верхней границы нормы по общей жидкости на 4,20 [2,20; 4,80], а по внеклеточной на 1,05 [0,50; 2,20] кг. Фазовый угол (ФУ), являющийся интегральным показателем состояния клеточных мембран, при инициации С/В ниже нормы (5,4 до 7,8 град.) выявлен у 26 (43,3%) пациентов и составил 5,09 [4,94; 5,29] град., причем у 12 (20%) был существенно ниже нормы- 4,09 [3,71; 4,37] град.). У 29 (48,3%) больных зафиксирован нормальный ФУ (6,25 [5,88;6,56] град.) и у 5 (8,4%) – выше нормы (8,54 [8,45;12,2] град.).

У пациентов, достигших целевой дозы С/В, в отличие от не достигших, выявлен более высокий уровень общего обмена (1717,0[1608,0;1851,0] vs 1528,0[1418,0;1918,0] ккал/сут., $p=0,019$; соответственно), ИМТ (29,0 [27,9; 30,4] vs 24,2 [21,7; 27,6] кг/м², $p=0,001$; соответственно) и фазового угла (6,23[5,33;6,41] vs 4,96[4,37;6,27] град., $p=0,004$; соответственно).

Пациенты, не достигшие целевой дозы препарата, имели меньше жировой (16,40[13,70;20,20] vs 21,70[17,0;34,9] кг, $p=0,001$; соответственно) и активной клеточной массы (28,90[25,40;41,20] vs 34,80[31,40;39,10] кг, $p=0,018$; соответственно) при сопоставимом уровне тощей (61,40[55,0;70,8] vs 65,30[56,12;72,10] кг, $p=0,444$; соответственно) и скелетно-мышечной (31,40[26,80;36,40] vs 30,90[25,6;35,5] кг, $p=0,980$; соответственно) масс тела.

По количеству жидкости, как внутриклеточной (27,20[22,70;32,20] vs 29,30[25,50;32,0] кг, $p=0,361$; соответственно), так и внеклеточной (17,70[16,80;19,40] vs 18,50[15,80;20,50] кг, $p=0,458$; соответственно), не установлено существенных различий между группами.

Через 26 недель терапии С/В отмечено увеличение жировой, тощей и активной клеточной масс в группе достигших целевых доз препарата с повышением общего обмена. В группе не достигших целевых доз С/В наблюдалось снижение жировой и скелетно-мышечной масс (рисунок 10).

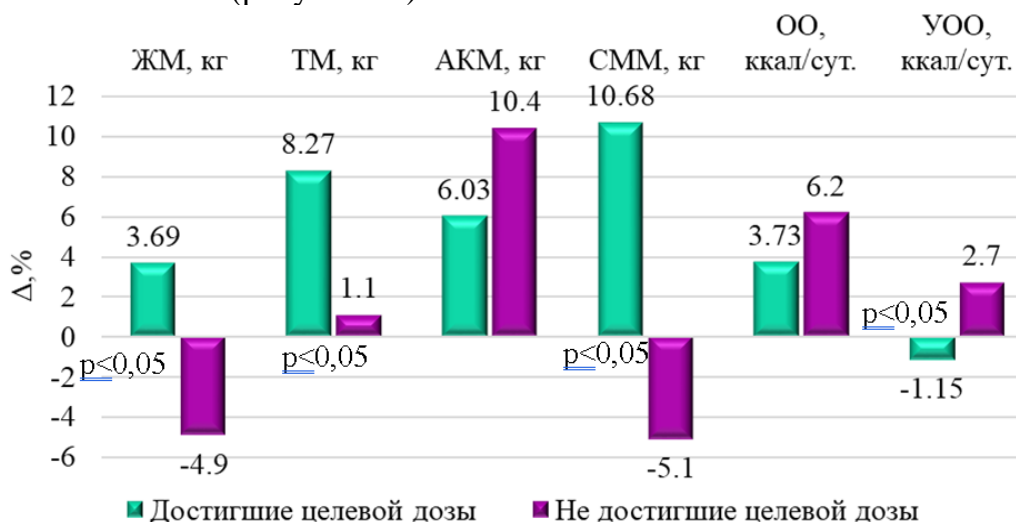


Рисунок 10 – Динамика состава тела (Δотн.,%) через 26 недель лечения сакубитрил/валсартаном по данным биоимпедансометрии

Примечание: ЖМ – жировая масса, нормированная по тощей массе; ТМ – тощая масс; АКМ – активная клеточная масса; СММ – скелетно-мышечная масса; ОО – основной обмен; УОО – удельный основной обмен.

ВЫВОДЫ

1. В структуре пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН фенотип с низкой ФВЛЖ выявляется у 43,1%, с промежуточной ФВЛЖ - 23,4%, с сохраненной ФВЛЖ - 33,5 %. Ведущими триггерами декомпенсации у больных с ХСНнФВ является низкая приверженность к лечению (33,8%), при ХСНпФВ – фибрилляция/трепетание предсердий (30,5%), при ХСНсФВ – неэффективный контроль АД (25,6%).
2. К концу 36-ти месячного постгоспитального наблюдения увеличивается доля больных ХСН III-IV ФК по NYHA с 32,2% до 65,2%. Повторно ежегодно госпитализируются с декомпенсацией ХСН 31,2% больных, с наибольшей частотой госпитализаций в первый год после выписки из стационара (33,3%). За трехлетний период наблюдения зарегистрировано 15 (25%) летальных исходов, из них с ХСНнФВ – 8 (53,3%), с ХСНсФВ – 7 (46,7%). Среди причин летальности доминирует прогрессирующая СН (53,6%). Предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов ХСНнФВ являются хроническая анемия и высокий уровень NT-proBNP.
3. При ранней инициации сакубитрил/валсартана в стартовой дозе 100/200мг/сутки к 6 месяцу лечения 75,0% пациентов с ХСНнФВ достигают целевой дозы препарата (400 мг/сут.). Терапия сакубитрил/валсартаном у большинства пациентов сопровождается трансформацией СН III-IVФК во II ФК с улучшением гемодинамических параметров, вне зависимости от достижения целевой дозы препарата с разнонаправленными благоприятными эффектами на САД в зависимости от исходного уровня АД. Основными причинами не достижения целевой дозы сакубитрил/валсартана являются симптоматическая артериальная гипотония и снижение рСКФ.
4. 26-ти недельная терапия сакубитрил/валсартаном пациентов с ХСНнФВ сопровождается снижением NT-proBNP и sST2 вне зависимости от достижения целевых доз препарата. Наиболее значимое снижение NT-proBNP и sST2 наблюдается при исходно более высоком уровне биомаркеров.
5. Прием сакубитрил/валсартана у 80,7% больных ХСНнФВ сопровождается улучшением сократительной функции миокарда (ФВЛЖ Дотн. 36,2%; СДЛА Дотн. - 36,3%) с частотой выявления восстановленной ФВЛЖ 45,6%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Фенотипирование по ФВЛЖ больных ХСН с выявлением ведущего триггера декомпенсации позволяет индивидуализировать и оптимизировать ведение пациентов на постгоспитальном этапе.
2. Пациентам с ОДСН целесообразно продолжение непрерывного контроля клинического и гидратационного статуса на амбулаторном этапе с соблюдением преемственности госпитального и поликлинического звеньев оказания медицинской помощи, ввиду крайне высокого риска смерти и повторных госпитализаций по поводу СН, особенно в первые 12 месяцев после выписки.
3. У пациентов, госпитализированных с ОДСН целесообразно ежедневное мониторингирование клинического статуса с констатацией достижения гемодинамического стабилизации с возможной инициацией в этой точке болезнь модифицирующих препаратов, в частности сакубитрил/валсартана.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1.** Галочкин, С.А. Опыт госпитальной инициации сакубитрил/валсартана у пациентки после эпизода декомпенсации сердечной недостаточности / С.А. Галочкин, О.И. Лукина, И.А. Мерай, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Кардиология – 2018 - №5S – Т.58. – С.60-64
- 2.** Галочкин, С.А. Эффекты и клинические исходы ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / С.А. Галочкин, Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, Н.Х. Багманова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2020 - №2 – Т.24. – С.117-134
- 3.** Галочкин, С.А. Триггеры декомпенсации различных фенотипов хронической сердечной недостаточности. / С.А. Галочкин, Н.Х. Багманова, Э.Р. Казахмедов, Имад Мерай, Ж.Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2020 - №3 – Т.29. – С.37-43
- 4.** Галочкин, С.А. Эффективность, клинико-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. / С.А. Галочкин, Э.Р. Казахмедов, В.В. Толкачева, Н.Х. Багманова // Клиническая фармакология и терапия. – 2020 -№1 – Т.29. – С.25-30
- 5.** Padaryan, S. Pending heart failure clinic opening: care performance measures in real-life practice./ S. Padaryan, S. Galochkin, N. Soseliya, E. Shavarova, S. Villevalde, A. Milto, Z. Kobalava // European Journal of Heart Failure – 2017 – Vol.19, Suppl.S1 – P1694
- 6.** Galochkin, S. Predictors of six-month mortality after discharge in patients hospitalized with decompensated chronic heart failure. / S. Galochkin, S. Padaryan, L. Babaeva, E. Shavarova, S. Villevalde, Z. Kobalava // European Journal of Heart Failure – 2017 – Vol.19, Suppl.S1 – P1929
- 7.** Galochkin, S. Diverse effects of neprilysin inhibition by sacubitril/valsartan on different forms of natriuretic peptide in patients with HFrEF. / S. Galochkin, E. Feygina, A. Semenov, I. Meray, Z. Kobalava // European Journal of Heart Failure – 2019 – Vol.21, Suppl.S1 – P225

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АКМ	активная клеточная масса
АКШ	аорто-коронарное шунтирование
АРНИ	ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
БИА	биоимпедансометрия
БИВА	биоимпедансный векторный анализ
ВГН	верхняя граница нормы
ВСС	внезапная сердечная смерть
ЖМ	жировая масса
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМТ	индекс массы тела
ОНМК	острая недостаточность мозгового кровообращения
ОО	основной обмен
ОСН	острая сердечная недостаточность
ОДСН	острая декомпенсация сердечной недостаточности
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
С/В	сакубитрил/валсартан
СД	сахарный диабет
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СММ	скелетно-мышечная масса
СН	сердечная недостаточность
СРБ	с-реактивный белок
СРТ	сердечная-ресинхронизирующая терапия
Т6МХ	тест 6-минутной ходьбы
ТМ	тощая масса
ТП	трепетание предсердий
УОО	удельный основной обмен
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ	хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ХСНпФВ	хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса
ХСНсФВ	хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ЧКВ	чрескожное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКС	Электрокардиостимулятор
ЭХО-КГ	Эхокардиография
NT-proBNP	N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация сердца
sST2	растворимая форма стимулирующего фактора роста

Галочкин Святослав Александрович (Российская Федерация)

Характеристика клинического профиля и отдаленные исходы у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности. Безопасность и эффекты ранней инициации сакубитрил/валсартана.

В наблюдательном исследовании у 350 пациентов, госпитализированных с ОДСН изучены клинические характеристики и триггеры декомпенсации ХСН. В группе с ХСНнФВ (n=151) ведущим триггером являлась низкая приверженность к лечению (33,9%), в группе с ХСНпФВ (n=82) - фибрилляция/трепетание предсердий (30,5%), в группе ХСНсФВ (n=117) - неэффективный контроль АГ (25,6%). В ходе 3-летнего наблюдения (n=60) установлено увеличение частоты III-IV ФК (NYHA) с 32,2% до 65,2% к концу срока наблюдения. Ежегодно с ОДСН повторно госпитализировались в среднем 31,2% пациентов, с наибольшей частотой в течение первого года после выписки (33,3%). За период наблюдения летальность составила 25%, преимущественно за счет прогрессирующей СН (53,6%).

В интервенционном 26-недельном исследовании целевая доза сакубитрил/валсартана 400 мг/сут. была достигнута у 75% пациентов с ОДСН и ФВЛЖ \leq 40%. Терапия сакубитрил/валсартаном сопровождалась трансформацией III/IV во II ФК(NYHA), благоприятными разнонаправленными эффектами в отношении САД, снижением NT-proBNP на 50,3% и sST2 на 28,9% от исходного уровня без четкой дозозависимости эффекта. Улучшение систолической функции ЛЖ отмечено у 80,7% с частотой выявления восстановленной ФВЛЖ у 45,6% пациентов.

Galochkin Svyatoslav Alexandrovich (Russian Federation)

Characteristics of the clinical profile and long-term outcomes in patients hospitalized with decompensated heart failure. Safety and effects of early initiation of sacubitril/valsartan.

The clinical characteristics and triggers of CHF decompensation were studied in the observational research of 350 patients hospitalized with ADHF. In the group with HFrEF (n=151) the leading trigger was low adherence to treatment (33,9%), in the group with HFmrEF (n=82) - atrial fibrillation/flutter (30,5%), in the group with HFpEF (n=117) - ineffective control of hypertension (25,6%). During the 3-year follow-up (n=60) an increase in the frequency of FC III-IV (NYHA) from 32,2% to 65,2% was found. On average 31,2% of patients were annually re-hospitalized with ADHF, with the highest rate of hospitalizations observed during the first 12 months after discharge (33,3%). During the follow-up period the mortality rate was 25% mainly due to progressive HF (53,6%).

In an interventional 26-week study the target dose of sacubitril / valsartan 400 mg per day was achieved in 75% of patients with ADHF and LVEF \leq 40%. Treatment was accompanied by a transformation of III/IV into II FC (NYHA), favorable multidirectional effects on systolic blood pressure, a decrease in NT-proBNP by 50,3% and sST2 by 28,9% from the baseline level without a clear dose-dependent effect. Improvement of LV systolic function was observed in 80,7% of patients, with a frequency of detection HF with recovered EF in 45,6% of patients.