Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Жанна Давидовна Кобалава, Светлана Вадимовна Виллевальде*,
Имад Ахмадович Мерай, Екатерина Эвалдовна Школьников, Ольга Ивановна Лукина
Российский университет дружбы народов
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Сакубитрил/валсартан в исследовании PARADIGM-HF у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СННФВ) доказал существенное преимущество по сравнению с эналаприлом в снижении риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине сердечной недостаточности.

Цель. Изучить влияние препарата сакубитрил/валсартан на параметры левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) и артериальной ригидности у пациентов с СННФВ.

Материал и методы. У 18 пациентов с компенсированной СННФВ (возраст 69 ± 9 лет, 89% мужчин, артериальная гипертония – 83%, сахарный диабет – 39%, инфаркт миокарда в анамнезе – 89%, фракция выброса левого желудочка $32 \pm 4\%$) оценена артериальная ригидность с использованием аппланационной тонометрии и ЛЖАС – при двухмерной эхокардиографии исходно, через 6 и 12 мес терапии, основанной на сакубитрил/валсартане. ЛЖАС рассчитывали как отношение E_a (артериальный эластанс)/ E_{es} (левожелудочковый эластанс). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исходно 72% пациентов имели повышенную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) > 10 м/с. Через 12 мес наблюдалось снижение СРПВ (с $11,5 \pm 2,9$ до $10,2 \pm 2,9$ м/с; $p < 0,05$), давления прироста (с $15,3 \pm 8,9$ до $10,5 \pm 5,0$ мм рт.ст.; $p = 0,002$), увеличение времени распространения отраженной волны (RWTT) (с 132 ± 9 до 143 ± 29 мс; $p = 0,02$) и коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR) (с 164 ± 25 до $177 \pm 37\%$; $p = 0,009$). Терапия, основанная на сакубитрил/валсартане ассоциировалась со снижением центрального систолического артериального давления (АД) (с 116 ± 19 до 106 ± 10 мм рт.ст.; $p = 0,001$) и центрального пульсового АД (с 44 ± 15 до 38 ± 7 мм рт.ст.; $p < 0,05$). При оценке параметров ЛЖАС через 12 мес наблюдалось снижение E_a (с $2,20 \pm 0,84$ до $1,79 \pm 0,63$ мм рт.ст./мл/м²; $p = 0,005$) и индекса ЛЖАС (с $2,26 \pm 0,77$ до $1,68 \pm 0,32$; $p = 0,05$). E_{es} статистически значимо не изменился ($1,00 \pm 0,34$ против $1,01 \pm 0,44$ мм рт.ст./мл/м²). Взаимосвязи между снижением СРПВ, E_a и динамикой АД не выявлено.

Заключение. У пациентов с СННФВ терапия, основанная на сакубитрил/валсартане, сопровождается АД-независимым улучшением ЛЖАС вследствие снижения E_a , улучшением параметров центральной пульсовой волны.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, сакубитрил/валсартан, левожелудочково-артериальное сопряжение, артериальная ригидность.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Мерай И.А., Школьников Е.Э., Лукина О.И. Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):210-216. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-210-216

Effects of Sacubitril/Valsartan on the Arterial Stiffness and Left Ventricular-Arterial Coupling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Zhanna D. Kobalava, Svetlana V. Villevalde*, Imad A. Meray, Ekaterina E. Shkolnikova, Olga I. Lukina
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) has shown an advantage over enalapril in reducing the risk of cardiovascular mortality and hospitalizations due to heart failure.

Aim. To study the effects of sacubitril/valsartan on left ventricular-arterial coupling (LVAC) and arterial stiffness in HFrEF patients.

Material and methods. Arterial stiffness by applanation tonometry and LVAC – by two-dimensional echocardiography were evaluated in 18 patients with compensated HFrEF (age 69 ± 9 years, 89% male, arterial hypertension – 83%, diabetes – 39%, myocardial infarction – 89%, left ventricular ejection fraction $32 \pm 4\%$) initially and after 6 and 12 months of therapy based on sacubitril/valsartan. LVAC was calculated as the E_a (arterial elastance)/ E_{es} (left ventricular elastance) ratio. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. 72% of patients initially had elevated pulse wave velocity (PWV) > 10 m/s. The decrease in PWV (from 11.5 ± 2.9 to 10.2 ± 2.9 m/s, $p < 0.05$), of the augmentation pressure (from 15.3 ± 8.9 to 10.5 ± 5.0 mm Hg, $p = 0.002$), the increase in the reflected wave transit time (from 132 ± 9 to 143 ± 29 ms, $p = 0.02$) and the subendocardial viability ratio (from 164 ± 25 to $177 \pm 37\%$; $p = 0.009$) were found after 12 months. Sacubitril/valsartan-based therapy was associated with a decrease in central systolic blood pressure (from 116 ± 19 to 106 ± 10 mm Hg; $p = 0.001$) and central pulse blood pressure (from 44 ± 15 to 38 ± 7 mm Hg; $p < 0.05$). Decrease in E_a (from 2.20 ± 0.84 to 1.79 ± 0.63 mm Hg/ml/m²; $p = 0.005$) and E_a/E_{es} ratio (from 2.26 ± 0.77 to 1.68 ± 0.32 ; $p = 0.05$) was found after 12 months. E_{es} did not change statistically significantly (1.00 ± 0.34 vs 1.01 ± 0.44 mm Hg/ml/m²). The relationship between the decrease in PWV, E_a and the dynamics of blood pressure was not found.

Conclusion. Sacubitril/valsartan-based therapy in HFrEF patients results in a BP-independent improvement in LVAC due to a decrease in E_a , an improvement in the parameters of the central pulse wave.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, sacubitril/valsartan, left ventricular-arterial coupling, arterial stiffness.

For citation: Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A., Shkolnikova E.E., Lukina O.I. Effects of Sacubitril/Valsartan on the Arterial Stiffness and Left Ventricular-Arterial Coupling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2): 210-216. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-210-216

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): villevalde_sv@rudn.university

Received / Поступила: 13.03.2018

Accepted / Принята в печать: 03.04.2018

Хроническая сердечная недостаточность (СН) является глобальной проблемой системы здравоохранения, и ассоциирована с высокими показателями смертности и длительными госпитализациями [1-3]. В последние годы терапевтические подходы к лечению пациентов с СН с низкой фракцией выброса (СННФВ) значительно изменились. В крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, а также ивабрадина было связано со значительным улучшением исходов [4,5]. Тем не менее, прогноз у данной категории пациентов остается крайне неблагоприятным, поэтому вопрос новых терапевтических подходов в лечении СННФВ остается актуальным.

Новое представление о патогенезе СН как о дисбалансе системы натрийуретических пептидов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы нашло отражение в появлении препарата нового класса – ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) – первый представитель – сакубитрил/валсартан [6,7]. В исследовании PARADIGM-HF у пациентов с СННФВ терапия сакубитрил/валсартаном ассоциировалась со снижением риска сердечно-сосудистой смерти на 20%, и количества госпитализаций вследствие прогрессирования СН на 21% по сравнению с эналаприлом [8]. В связи с этим препарат был включен в обновленные международные и российские рекомендации по лечению СН [4,5,9].

Концепция левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) имеет важное значение в представлении развития сердечно-сосудистых заболеваний. Оптимальное взаимодействие ЛЖ и артериальной системы обеспечивает максимальную эффективность передачи ударной работы ЛЖ сосудам [11]. Индекс ЛЖАС считается оптимальным в диапазоне 0,5-1,2 [12], и определяется как отношение E_a/E_{es} , где E_a – артериальный эластанс, E_{es} – желудочковый эластанс. Артериальный эластанс отражает совокупность показателей: импеданс аорты, артериальный комплаенс, периферическое сосудистое сопротивление, длительность систолы и диастолы. Желудочковый эластанс от-

ражает жесткость ЛЖ в конце систолы, и считается относительно независимым от нагрузки параметром.

У пациентов с СННФВ наблюдается снижение желудочкового эластанса и увеличение артериального эластанса, вследствие чего происходит выраженное повышение индекса ЛЖАС, что говорит о неэффективности сократительной активности [13]. При выраженной систолической дисфункции сердце и артериальная система взаимодействуют неадекватно, и это сопровождается снижением как энергетической, так и механической эффективности работы ЛЖ.

Помимо оценки ЛЖАС для описания энергетики работы ЛЖ используются параметры «область давление-объем» (pressure-volume area – PVA), внешняя работа ЛЖ, или работа ЛЖ по изгнанию (выбросу; stroke work – SW), потенциальная энергия (potential energy – PE), механическая эффективность работы ЛЖ (SW/PVA).

Также данные свидетельствуют о том, что повышение центрального систолического АД (цСАД) и центрального пульсового давления (цПД) являются предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости [14-16]. Наряду с этим была продемонстрирована сильная взаимосвязь между нарушением ЛЖАС и смертностью [17]. Представляет интерес изучение влияния сакубитрил/валсартана на параметры ЛЖАС, артериальной ригидности и ремоделирование ЛЖ.

Материал и методы

В открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование были включены 18 пациентов с СННФВ. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Не включали пациентов с декомпенсацией СН, нарушением функции почек (расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($rCKF$) <30 мл/мин/1,73 м²), гиперкалиемией (калий сыворотки крови $>5,2$ ммоль/л), исходным САД <100 мм рт. ст.

До включения в исследование пациенты получали стабильную терапию в течение, как минимум, одного мес (табл. 2). При назначении сакубитрил/валсартана

Table 1. Characteristics of patients included in the study
Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	16 (89)
Возраст, годы	69,2±9,6
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (83)
Сахарный диабет, n (%)	7 (39)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (89)
Фракция выброса левого желудочка, %	32±6
Дислипидемия, n (%)	10 (56)
Периферическое САД, мм рт.ст.	137±22
Периферическое ДАД, мм рт.ст.	83±12
Данные представлены в виде M±SD (среднее значение±стандартное отклонение), если не указано иное	
САД – систолическое артериальное давление,	
ДАД – диастолическое артериальное давление	

Table 2. The therapy prior to enrollment
Таблица 2. Терапия до включения в исследование

Препараты	Значение
ИАПФ/ БРА, n (%)	15 (93,8)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	16 (100)
Фуросемид, n (%)	12 (75)
Верошпирон, n (%)	13 (81,3)
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина	

пациентам отменяли иАПФ за 36 ч до приема первой таблетки сакубитрил/валсартана. Титрация дозы препарата зависела от уровня САД. Целевого уровня дозы (200 мг 2 р/сут) достигли 16 пациентов (89%), 1 пациент получал сакубитрил/валсартан в дозе 100 мг 2 р/сут, 1 пациент – 50 мг 2 р/сут.

С целью оценки параметров ЛЖАС проводилась двухмерная эхокардиография исходно, через 6 и 12 мес наблюдения с измерением конечного диастолического (КДО) и систолического (КСО) объема, ударного объема (УО), ФВ ЛЖ по методу Симпсона. Индекс ЛЖАС определяется как отношение артериального эластанса (Еа) к желудочковому эластансу (Еес). Артериальный эластанс рассчитывали как отношение

конечного систолического давления (КСД)/УО, а желудочковый эластанс – как отношение КСД/КСО. Кроме того, проводился расчет параметров, характеризующих энергетику ЛЖ по следующим формулам:

- Внешняя работа ЛЖ (SW): $SW = KCD \times UO$
- Потенциальная энергия (PE):
 $KCD \times KCO / 2 - KDD \times KCO / 4$
- Область давление-объем (PVA) = SW + PE
- Механическая эффективность работы ЛЖ (SW/PVA).

Параметры артериальной ригидности оценивались методом аппланационной тонометрии с использованием прибора Sphygmocor (AtCor, Австралия). Проводился автоматический расчет цСАД, центрального диастолического АД (цДАД), цПД, давления прироста (ДП), индекса прироста (ИП), времени появления отраженной волны (RWTT), коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ).

Статистический анализ проводили с использованием статистического пакета Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За время наблюдения большинство пациентов отметили улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки (по шкале Борг с $5,6 \pm 1,2$ до $4,5 \pm 1,0$ баллов в течение 4 нед), повышения толерантности к физическим нагрузкам (увеличение пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы с $233,4 \pm 53,5$ до $278,7 \pm 62,8$ м через 4 нед). Клинически значимых изменений в динамике лабораторных показателей не выявлено (табл. 3). У одного пациента была госпитализация с ишемическим инфарктом головного мозга, 2 пациента умерли внезапно.

Исходно все пациенты имели индекс ЛЖАС $> 1,2$. Через 6 и 12 мес наблюдения выявлено статистически значимое снижение Еа, индекса ЛЖАС, с отсутствием изменений Еес (рис. 1).

За время наблюдения уровень периферического АД снизился со $137 \pm 22 / 83 \pm 12$ до $121 \pm 14 / 75 \pm 9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) через 6 мес. Через 12 мес уровень

Table 3. Changes in laboratory indicators
Таблица 3. Динамика лабораторных показателей

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	119,6±23,2	119,9±22,5	119,3±22,7
рСКФ (СКD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	56,1±13,0	55,8±13,6	57,1±13,7
Калий, ммоль/л	4,44±0,38	4,32±0,35	4,60±0,38
Данные представлены в виде M±SD

Figure 1. Change in parameters of left ventricular-arterial coupling after 6 and 12 months of therapy

Рисунок 1. Динамика параметров левожелудочково-артериального сопряжения через 6 и 12 мес терапии

Figure 2. Changes in the performance of the left ventricle

Рисунок 2. Динамика показателей эффективности работы ЛЖ

АД составлял $125 \pm 16 / 74 \pm 11$ мм рт.ст. Ассоциаций между снижением Ea и АД не было выявлено.

При анализе динамики показателей эффективности работы ЛЖ через 6 мес не выявлено статистически значимых изменений потенциальной энергии и механической эффективности работы ЛЖ (отношение внешняя работа/ область давление-объем), а через

12 мес отмечено статистически значимое их изменение (рис. 2).

При изучении параметров артериальной ригидности исходно повышение СРПВ > 10 м/с обнаружено у 72% пациентов. За период наблюдения отмечено статистически значимое снижение СРПВ (рис. 3), давления прироста (ДП), увеличение времени распространения отраженной волны (RWTT) и коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR). Также выявлено статистически значимое снижение цСАД и цПД (рис. 3).

Были выявлены взаимосвязи между динамикой цСАД и динамикой SEVR (коэффициент корреляции Спирмана $R = -0,56$), индекса аугментации ($R = 0,52$), ударного объема ($R = 0,52$), $p < 0,05$ для всех параметров. Также обнаружены ассоциации между динамикой SEVR и изменениями ударного объема ($R = -0,85$), времени распространения отраженной волны ($R = -0,81$), потенциальной энергии ($R = -0,95$; $p < 0,05$ для всех параметров).

Таким образом, на фоне длительной терапии пациентов с СНнФВ, основанной на сакубитрил/валсартане, наблюдалось улучшение ЛЖАС вследствие АД-независимого снижения артериального эластанса при отсутствии динамики левожелудочкового эластанса. Также проводимая терапия ассоциировалась со снижением СРПВ и улучшением параметров центральной пульсовой волны: снижением центрального АД, увеличением времени распространения пульсовой волны и коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности, который отражает отношение между субэндокардиальной потребностью и потреблением кислорода [18].

Figure 3. Change pulse wave velocity and central pulse wave parameters

Рисунок 3. Динамика СРПВ и параметров центральной пульсовой волны

Обсуждение

Полученные результаты можно объяснить механизмом действия сакубитрил/валсартана: ингибирование неприлизина потенцирует действие вазоактивных пептидов, в т.ч. натрийуретических пептидов, брадикинина и адреномедуллина, и, таким образом, можно предположить, что ингибирование неприлизина одновременно с блокадой рецепторов к ангиотензину II может противодействовать прогрессированию артериальной ригидности, и более эффективно снижать центральное давление в аорте по сравнению с терапией только БРА. Эта гипотеза была подтверждена в исследовании PARAMETER, которое проводилось среди 454 пациентов старше 60 лет. Впервые было продемонстрировано превосходство сакубитрил/валсартана в снижении центрального АД и ПД по сравнению с олмесартаном через 12 нед терапии. Через 52 нед параметры периферического и центрального АД были одинаковыми в обеих группах, однако в группе олмесартана большему количеству пациентов требовалась дополнительная антигипертензивная терапия (47%) по сравнению с сакубитрил/валсартаном (32%; $p<0,002$) [19].

Изучение влияния сакубитрил/валсартана на ремоделирование ЛЖ проводилось в экспериментах на животных. Так, у свиней с инфарктом миокарда на фоне терапии валсартаном наблюдалось улучшение

ремоделирования сердца путем ингибирования семейства гуанин-нуклеотид-связывающих белков. На фоне терапии сакубитрил/валсартаном происходило снижение апоптоза кардиомиоцитов, гипертрофии и нарушения сократимости миоцитов путем ингибирования PTEN (фосфатазы с двойной субстратной специфичностью) [20].

На модели крыс с СНнФВ через 20 нед терапия сакубитрил/валсартаном и валсартаном ассоциировалась со значительным обратным ремоделированием ЛЖ по сравнению с группой контроля. Однако при сравнении терапии сакубитрил/валсартаном с валсартаном не наблюдалось значимых различий по изучаемым параметрам (размеры ЛЖ, УО, КДР, фракции укорочения) [21].

В исследовании у 80 пациентов (средний возраст 59 лет; мужчины 76%) через 3 мес терапии сакубитрил/валсартаном наблюдалось значимое повышение ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации ЛЖ [22]. 86% пациентов получали целевую дозу (97/103 мг), 8% – половину максимальной дозы (49/51 мг), и 2% – низкую дозу (24/26 мг) сакубитрил/валсартана. На фоне терапии отмечалось значительное снижение размеров и объемов ЛЖ: конечный диастолический размер (КСР) – с $67,2\pm8,6$ до $64,8\pm10,9$ мм ($p=0,003$), КДО – с $218,8\pm79,1$ до $204,1\pm79,3$ мл ($p<0,001$), КСО – с $158,9\pm68,0$ до

142,7±70,1 мл ($p<0,001$). Фракция выброса увеличилась на 18% (28,4±7,7 против 31,9±8,2%; $p<0,0011$), глобальная продольная деформация увеличилась на 9% (7,4±2,7 против 8,8±3; $p=0,002$). Также регистрировалось уменьшение объема левого предсердия (индекс объема левого предсердия снизился с 43,7±15,2 до 39,5±13,9 мл/м²; $p=0,005$) и систолического давления в легочной артерии (с 42,5±12,3 до 38,8±12,0 мм рт.ст.; $p=0,012$). Однако не наблюдалось существенных изменений динамики степени митральной регургитации (1,1±0,9 против 1,2±1; $p=0,2$), размеров правого желудочка (диастолический объем правого желудочка – 20,0±4,3 против 19,5±4,9 см³; $p=0,64$).

При исследовании параметров ЛЖАС и эффективности работы ЛЖ у пациентов с различной ФВ [ФВ>60% ($n=12$), 40-59% ($n=7$), <40% ($n=9$)] в группе с ФВ>60% индекс ЛЖАС был равен 0,46±0,17, т.е. Ees (4,5±2,0 мм рт.ст./мл/м²) примерно в 2 раза превышал Ea (1,8±0,4 мм рт.ст./мл/м²). При таком соотношении артериального и желудочкового эластанса наблюдалась максимальная механическая эффективность работы ЛЖ. В группе лиц с ФВ 40-59% индекс ЛЖАС соответствовал 0,90±0,21 (Ea и Ees были примерно равны), при этом обеспечивалась максимальная работа ЛЖ по изгнанию при данном КДО. В группе с ФВ<40% индекс ЛЖАС был равен 2,56±2,03, [Ea (2,7±0,6 мм рт.ст./мл/м²) примерно в 2 раза превышал Ees (1,5±0,7 мм рт.ст./мл/м²)], при этом наблюдалось увеличение потенциальной энергии и снижение механической эффективности работы ЛЖ [13].

В норме ЛЖАС ориентировано на достижение максимальной механической эффективности работы ЛЖ. При умеренном снижении систолической функции ЛЖ достижение максимальной работы по изгнанию обеспечивается за счет снижения механической эффективности работы ЛЖ при согласованном взаимодействии артериального и левожелудочкового компонентов. При снижении ФВ происходит сниже-

ние как энергетической, так и механической эффективности работы ЛЖ.

Среди 466 пациентов с СНнФВ (медиана наблюдения 3,4 года) изучали взаимосвязь между эхокардиографическими параметрами и следующими неблагоприятными событиями: комбинированной конечной точкой (смерть, трансплантация сердца, искусственный ЛЖ) и госпитализацией по кардиальным причинам. Всего было зарегистрировано 76 смертей, 52 трансплантации сердца, 14 искусственных ЛЖ, 684 кардиальные госпитализации. Была выявлена независимая ассоциация ФВ, КДО и индекса ЛЖАС с комбинированной конечной точкой [относительный риск (ОР) 3,0; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,8 до 5,0; при сравнении 3-го и 1-го терцилей ОР 2,6; 95% ДИ от 1,5 до 4,2 и ОР 2,1; 95% ДИ от 1,3 до 3,3 соответственно]. Также отмечалась взаимосвязь КДО и ЛЖАС с риском кардиальных госпитализаций. Не было выявлено ассоциации желудочкового эластанса ни с одним из исходов. Таким образом, было установлено, что характеристики ремоделирования ЛЖ и ЛЖАС являются независимыми прогностическими факторами у пациентов с СНнФВ в отличие от Ees. Полученные результаты подтверждают важность гемодинамической разгрузки (снижения постнагрузки) при СНнФВ. Кроме того, продемонстрирована ограниченная патофизиологическая значимость левожелудочкового эластанса (Ees) по сравнению с ЛЖАС.

В настоящем исследовании у пациентов с СНнФВ было продемонстрировано благоприятное влияние терапии сакубитрил/валсартаном на динамику ЛЖАС, артериальную ригидность и параметры центральной пульсовой волны.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Tavazzi L., Senni M., Metra M., et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: the one-year follow-up results of IN-HF outcome registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6:473-81. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000161.
2. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., et al. on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808-17. doi: 10.1093/eurhf/hft050.
3. Jhund P.S., Macintyre K., Simpson C.R., et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation.* 2009;119:515-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812172.
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., 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). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
5. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):137-61. doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
6. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist - neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1029-41. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.033.
7. Braunwald E. Academic-industrial collaboration in the development of the first angiotensin receptor blocker: neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:745-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehw055.
8. McMurray J., Packer M., Desai A., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
9. Mareyev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P. Chronic heart failure (CHF) Clinical recommendations (2016). Available at: <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf>. Checked by Apr 16, 2018 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Клинические рекомендации (2016). Доступно на: <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf>. Проверено 16.04.2018].
10. Elzinga G., Westerhof N. Matching between ventricle and arterial load: an evolutionary process. *Circ Res.* 1991;68:1495-1500. doi: 10.1161/01.RES.68.6.1495.
11. Sunagawa K., Maughan W.L., Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res.* 1985;56:586-95. doi: 10.1161/01.RES.56.4.586.
12. Chantler P.D., Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: Mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol.* 2008;105:1342-51. doi: 10.1152/japplphysiol.90600.2008.
13. Asanoi H., Sasayama S., Kameyama T. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circulation Research.* 1989;65:483-93. doi: 10.1161/01.RES.65.2.483.
14. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke M.F., et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31:1865-871. doi: 10.1093/eurheartj/ehq024.
15. McEniery C.M., Cockcroft J.R., Roman M.J., et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014;35:1719-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehu565.
16. Williams B., Lacy P.S. Central aortic pressure and clinical outcomes. *J Hypertens.* 2009;27:1123-5. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832b5666.
17. Ky B., French B., May Khan A., et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1165-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.085.
18. Hoffman J.I., Buckberg G.D. The myocardial supply: demand ratio: a critical review. *Am J Cardiol.* 1978;41:327-32. doi: 10.1016/0002-9149(78)90174-1.
19. Williams B., Cockcroft J.R., Kario K., et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension The PARAMETER Study. *Hypertension.* 2017;69:411-20. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
20. Iborra-Egea O., Galvez-Monton C., Roura S., et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl.* 2017;3:12. doi: 10.1038/s41540-017-0013-4.
21. Hoskova L., Melenovsky V., Kautzner J., et al. Cardioprotective effect of LCZ696 versus valsartan on left ventricular remodeling in experimental model of chronic heart failure. *Eur J Heart Failure.* 2017;19 (Suppl. 1):168-9 (P640).
22. Maurin V., Canu A., Bernard A., et al. Early reverse remodeling and improvement of echo parameters after introduction of sacubitril/valsartan in 80 stable and well treated HFrEF patients. *Eur J Heart Failure.* 2017;19 (Suppl. 1):296 (P1189).

About the Authors:

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Head of Chair of Internal Medicine, Cardiology and Functional Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Medical Institute, RUDN University

Svetlana V. Villevalde – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Imad A. Meray – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Ekaterina E. Shkolnikova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Olga I. Lukina – MD, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации медицинских работников, Медицинский институт, РУДН
Виллевалде Светлана Вадимовна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН
Мерай Имад Ахмадович – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Школьников Екатерина Эвалдовна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Лукина Ольга Ивановна – аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН