Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-106-114
Original investigations

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Рязанов А.С.[1], Капитонов К.И.[2], Макаровская М.В.[2], Кудрявцев А.А.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И НЕПРИЛИЗИНА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ

[1]ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия
[2]ГБУЗ Клинико-диагностический центр №4 Департамента здравоохранения Москвы, 121609, Москва, Россия

Цель: *сакубитрил/валсартан превосходит валсартан в изменении функциональной митральной регургитации (МР) в лучшую сторону благодаря двойному ингибированию системы ренин-ангиотензин и неприлизин.* ***Материал и методы.*** *В этом двойном слепом исследовании случайным образом распределили назначение сакубитрила/валсартана или валсартана в дополнение к стандартной медикаментозной терапии при сердечной недостаточности среди 90 пациентов с сердечной недостаточностью с хронической функциональной МР (вторичной по отношению к дисфункции левого желудочка — ЛЖ). Первичной конечной точкой было изменение эффективной площади отверстия регургитации в течение 12-месячного наблюдения. Вторичные конечные точки включали изменения объема регургитации, конечного систолического объема ЛЖ, конечного диастолического объема ЛЖ и площади неполного закрытия митральных створок.* ***Результаты.*** *Уменьшение эффективной площади отверстия регургитации было значительно более выражено в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана (–0,048 ± 0,095 против –0,012 ± 0,105 см²; p = 0,032), в анализе эффективности лечения, включающем 90 пациентов (100%). Объем регургитации также значительно уменьшился в группе сакубитрил/валсартан по сравнению с группой валсартана (среднее различие –7,3 мл; 95% ДИ от –12,6 до –1,9; p = 0,009). Не было никаких существенных различий между группами в отношении изменений в площади неполного закрытия митральных створок и объемов ЛЖ, за исключением индекса конечного диастолического объема ЛЖ (p = 0,044). Не отмечено существенных различий в изменении артериального давления между обеими группами лечения.* ***Выводы.*** *Среди пациентов с вторичной функциональной МР сакубитрил/валсартан снижал МР в большей степени, чем валсартан. У пациентов с вторичной функциональной МР сакубитрил/валсартан снижал МР в большей степени, чем валсартан. Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы можно рассматривать для оптимальной медикаментозной терапии пациентов с сердечной недостаточностью и функциональной МР.*

Ключевые слова: *антагонисты ангиотензиновых рецепторов; сердечная недостаточность; недостаточность митрального клапана; неприлизин.*

Для цитирования: Рязанов А.С., Капитонов К.И., Макаровская М.В., Кудрявцев А.А. Эффективность ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при функциональной митральной регургитации. *Клиническая медицина.* 2020;98(2):106–114. DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-106-114

Для корреспонденции: Макаровская Мария Владимировна — врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ КДЦ № 4; e-mail: marja.makarovska@mail.ru (ORCID ID 0000-002-2313-2159)

Ryazanov A.S.[1], Kapitonov K.I.[2], Makarovskaya M.V.[2], Kudryavtsev A.A.[1]

EFFECTIVENESS OF ANGIOTENSIN RECEPTOR INHIBITORS AND NON-LYSINE IN FUNCTIONAL MITRAL REGURGITATION

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 19991, Moscow, Russia
[2]Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of health; 121609, Moscow, Russia

Objective*: sacubitrile/valsartan is superior to valsartan in modifying functional mitral regurgitation (MR) for the better thanks to the double inhibition of the renin-angiotensin and neprilysin system.* ***Material and methods****. This double-blind study randomly assigned sacubitrile/valsartan or valsartan in addition to standard drug therapy for heart failure among 90 patients with heart failure with chronic functional MR (secondary to left ventricular (LV) dysfunction). The primary endpoint was a change in the effective area of the regurgitation hole during the 12-month follow-up. Secondary endpoints included changes in the volume of regurgitation, the final systolic volume of the left ventricle, the final diastolic volume of the left ventricle, and the area of incomplete closure of the mitral valves.* ***Results.*** *The decrease in the effective area of the regurgitation hole was significantly more pronounced in the sacubitrile/valsartan group than in the valsartan group (–0.048 ± 0.095 vs –0.012 ± 0.105 cm²; p = 0.032) in the treatment efficacy analysis, which included 90 patients (100%). The regurgitation volume also significantly decreased in the sacubitrile/valsartan group compared to the valsartan group (mean difference –7.3 ml; 95% CI 12.6–1.9; p = 0.009). There were no significant differences between the groups regarding changes in the area of incomplete closure of the mitral valves and LV volumes, with the exception of the index of the final LV diastolic volume (p = 0.044). There were no significant differences in the change in blood pressure between the two treatment groups.* ***Conclusion.*** *Among patients with secondary functional MR, sakubitril/valsartan reduced MR more than valsartan. Thus, angiotensin receptor inhibitors and neprilysin can be considered for optimal drug treatment of patients with heart failure and functional MR.*

Keywords: *angiotensin receptor antagonists; heart failure; mitral valve insufficiency; neprilysin.*

For citation: Ryazanov A.S., Kapitonov K.I., Makarovskaya M.V., Kudryavtsev A.A. Effectiveness of angiotensin receptor inhibitors and non-lysine in functional mitral regurgitation. *Klinicheskaya meditsuna.* 2020;98(2):106–114. (in Russian)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-106-114

For correspondence: Mariya V. Makarovskaiya — doctor of the functional diagnostics department of State budgetary health care institution Clinical and Diagnostic Center No. 4 of Moscow City Health Department; e-mail: marja.makarovska@mail.ru

Information about authors
Ryazanov A.S., http://orcid.org/0000-0003-2823-7774
Kapitonov K.I., http://orcid.org/0000-0002-2750-0852
Kudryavtsev A.A., http://orcid.org/0000-0001-8294-5136

Received 03.11.19
Accepted 24.12.19

Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после повреждения миокарда может вызывать фиксацию митрального клапана, препятствуя достаточному сближению нормальных створок и приводя к функциональной митральной регургитации (МР) [1], которая часто поражает пациентов с инфарктом миокарда или сердечной недостаточностью (СН) [2]. Поскольку вторичная функциональная МР обычно развивается в результате дисфункции ЛЖ, в соответствии с национальными рекомендациями [3], медикаментозное лечение сердечной недостаточности является основой терапии [4]. Хотя β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) могут частично ослаблять дилатацию ЛЖ и ремоделирование после повреждения миокарда [5, 6], их влияние на ремоделирование ЛЖ было недостаточным для снижения тяжести МР, а заболеваемость и смертность пациентов с функциональной МР остаются высокими, несмотря на стандартную проводимую медикаментозную терапию [7, 8]. Кроме того, не было никаких проспективных исследований, чтобы выяснить, может ли медикаментозное лечение снизить функциональную МР путем количественной оценки МР [1, 7].

Сакубитрил/валсартан, новый комплекс валсартана с ингибитором сакубитрила неприлизина, превосходит эналаприл в снижении риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у симптоматических пациентов со сниженной фракцией выброса [9] и недавно был одобрен в качестве замены ингибиторов АПФ или БРА у этих пациентов [3, 10, 11]. Поскольку ингибитор неприлизина обладает вазодилатирующими эффектами и способствует экскреции натрия [11, 12], комбинированное ингибирование ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина имеет более выраженные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, чем ингибитор АПФ или только БРА [13, 14]. Несмотря на острую необходимость в новых медицинских методах лечения функциональной МР, в настоящее время нет эффективных фармакологических методов лечения, и ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) может быть полезным для лечения функциональной МР. Данное исследование было проведено для оценки терапевтического воздействия АРНИ на функциональную МР. Основная гипотеза этого исследования заключается в том, что сакубитрил/валсартан будет превосходить валсартан в улучшении функциональной МР благодаря синергидному эффекту двойного ингибирования системы ренин-ангиотензин и неприлизин.

Материал и методы

Это проспективное двойное слепое рандомизированное исследование проведено с активным контролем в КДЦ № 4.

Исследуемые пациенты. Критерии отбора при скрининге включали возраст не менее 20 лет, стабильную сердечную недостаточность с симптомами II или III класса Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), фракцию выброса (ФВ) от 35% до < 50% и длительность значимой функциональной МР более 6 мес., которые были оценены с помощью трансторакальной эхокардиографии, выполненной в нашем КДЦ. Значительная функциональная МР должна отвечать следующим критериям: нормальные створки и хорды митрального клапана, региональные или глобальные аномалии движения стенки ЛЖ с фиксацией створки и МР, чья эффективная площадь отверстия регургитации (ЭПОР) была > 0,1 см^2, продолжительностью более 6 мес., несмотря на лечение β-блокатором и ингибитором АПФ (или БРА). Пациенты должны были принимать стабильную, оптимизированную дозу β-блокатора и ингибитора АПФ (или БРА) в течение по крайней мере 4 нед. перед скринингом. Критерии исключения при скрининге включали симптоматическую гипотензию, систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст., предполагаемую скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин на 1,73 м^2, уровень калия в сыворотке более 5,0 ммоль/л или ангионевротический отек в анамнезе. Пациенты также были исключены из исследования, если у них были какие-либо признаки структурного заболевания митрального клапана; симптомы NYHA IV; предшествующее клапанное вмешательство или сердечная ресинхронизационная терапия; предыдущая госпитализация в течение 6 нед.; наличие острого коронарного синдрома в анамнезе, инсульта, сердечно-сосудистого хирургического или чрескожного коронарного вмешательства в течение 3 мес.; существенная ишемия миокарда, требующая коронарной реваскуля-

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-106-114

ризации, показание к сердечной ресинхронизирующей терапии; планирование коронарной реваскуляризации, вмешательства на митральном клапане или трансплантации сердца во время испытания.

Процедуры исследования. Случайным образом распределялись пациенты со значительной функциональной МР в соотношении 1:1 к двойному слепому лечению валсартаном или сакубитрилом/валсартаном. Рандомизация была стратифицирована по ишемической или неишемической причине функциональной МР и сердечного ритма. Исследуемые препараты были идентичны по внешнему виду. После рандомизации пациентов переводили с ингибитора АПФ или БРА, которые они получали, на исследуемый препарат, который вводили через 36 ч после последней дозы ингибиторов АПФ, чтобы минимизировать риск развития ангионевротического отека, вызванного сопутствующим ингибированием АПФ и неприлизина. Пациенты начинали прием валсартана от 40 до 80 мг два раза в день или сакубитрила/валсартана от 24/26 до 49/51 мг два раза в день и титровали как переносимые с 4-недельными интервалами до максимальной дозы валсартана 160 мг или сакубитрила/валсартана 97/103 мг два раза в день. Прием всех остальных лекарственных препаратов, включая β-адреноблокаторы и диуретики, был продолжен. Пациентов лечили в течение 12 мес. и оценивали каждые 4 нед. в течение первых 2–3 мес. терапии и каждые 2–6 мес. после этого. Исследователи, ответственные фармацевты и пациенты были замаскированы под распределение лечения на время испытания.

Эхокардиографическая оценка проводилась при рандомизации и при 12-месячном контрольном или раннем прекращении визитов. Эхокардиографическое обследование проводили в стандартных проекциях на ультразвуковых аппаратах Logiq 500 и Vivid 3 Expert (GE, США) в серошкальном, М-режимах; использовались цветовые, непрерывные и импульсноволновые доплеровские способы количественной и качественной оценки функциональных и органических изменений сердца и магистральных сосудов. Во время эхокардиографии использовался стандартный протокол. Конечный систолический объем, конечный диастолический объем и ФВ ЛЖ рассчитывали по двухплоскостному методу Симпсона. Поскольку входное сопротивление системного кровообращения, обеспечивающее точное измерение постнагрузки ЛЖ, на практике не представляется возможным измерить, артериальный импеданс приближался к отношению индекса систолического артериального давления к индексу ударного объема [15]. ЭПОР определяли путем деления скорости потока регургитации, рассчитанной как $2\pi r^2$ × предел Найквиста, где r — радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности (ПИП), на пиковую скорость потока регургитации [16]. Радиус ПИП измеряли на ранней, средней и поздней систолах с наиболее удовлетворительной ПИП для полушария и усредняли. Значительное изменение степени тяжести МР предварительно определяли как абсолютное значение изменения ЭПОР > 0,1 см^2 или процентное изменение ЭПОР к базовой ЭПОР > 50%. Объем регургитации оценивали как ЭПОР, умноженную на интеграл скорости от струи МР.

Конечные точки. Первичной конечной точкой было изменение ЭПОР функциональной МР в течение 12 мес. наблюдения. Вторичные конечные точки включали изменения в объеме регургитации, конечного систолического объема, конечного диастолического объема и площади неполного закрытия митрального клапана.

Статистический анализ. По предположению, базовое среднее значение ЭПОР составляет 0,26 см^2, общее стандартное отклонение 0,09 см^2 [17], а показатель отсева составляет 10%. Исходя из этих допущений, можно рассчитать, что размер выборки из 90 пациентов, случайным образом распределенных на 2 группы, обеспечит 80% разрешение для определения разницы 0,05 см^2 в ЭПОР между группами, используя 2-сторонний t-тест с α-уровнем 0,05. Первичный анализ был заранее определен как измерение изменения между исходным и 12-месячным наблюдением, или последней оценкой, и включал всех случайно назначенных пациентов. Вторичный анализ был выполнен с использованием 12-месячной контрольной оценки только у лиц, прошедших все исследование. Исходные клинические и эхокардиографические характеристики сравнивались в 2 группах лечения с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных и критерия χ^2, или точного критерия Фишера, для категориальных переменных (в зависимости от ситуации). Нулевая гипотеза заключалась в том, что не будет различий между группами в отношении изменения ЭПОР от исходного уровня до 12-месячного наблюдения. Эта гипотеза была проверена. Для первичной и вторичной конечных точек использовались 2 статистических метода. Сначала использовались методы t-теста для различий между группами, как описано в протоколе. Во-вторых, чтобы получить правильное значение p и случайное распределение, были проанализированы переменные результата, используя модели линейных смешанных эффектов, которые учитывали эффекты кластеризации стратифицированной рандомизации. Модели подбирались с использованием групп в качестве фиксированного эффекта, стратификации в качестве случайного эффекта и ответов в виде изменения переменных от исходного уровня до 12-месячного наблюдения. Поскольку между группами существовала значительная разница в возрасте, анализ с учетом возраста также проводился во втором методе. Поскольку эти аналитические результаты похожи, были сообщены только результаты линейных моделей смешанных эффектов. Кроме того, выполнились тесты на однородность специфических для стратификации эффектов для результатов, используя модель линейной регрессии. Оценочные различия между группами

представлены с 95% доверительным интервалом (ДИ). Использовался точный критерий Фишера для сравнения различий между группами в значительных изменениях МР. Предварительно определенные подгруппы на исходном уровне представляли собой ишемическую и неишемическую причины функциональной МР и наличие синусового ритма в сравнении с мерцательной аритмией. Все сообщенные значения *p* были двусторонними, а значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SAS версии 9.1 (SAS Institute, Inc) и пакет R версии 3.3.1.

Результаты

Характеристика пациентов. За период с марта 2017 г. по январь 2018 г. зарегистрировали 90 пациентов; 47 пациентов были случайным образом распределены на лечение сакубитрилом/валсартаном и 43 — на лечение валсартаном. Средний возраст пациентов составил 62,6 ± 11,2 года, 61% были мужчинами. Причина функциональной МР была ишемической у 32 (36%) пациентов и неишемической у 58 (64%), тогда как мерцательная аритмия присутствовала у 23 (26%) пациентов. Среднее значение ФВ ЛЖ составило 34 ± 7%, средняя ЭПОР 0,20 ± 0,10 см^2, а средний объем регургитации 35 ± 16 мл. Группы лечения были в целом хорошо сбалансированы с точки зрения исходных клинических и эхокардиографических характеристик, за исключением их возраста (табл. 1). Все пациенты принимали либо ингибитор АПФ, либо БРА, и 88% принимали диуретики до регистрации.

Ни один пациент не был потерян для последующего наблюдения, и не было необходимости в неотложной помощи, требующей отмены. Последующее эхокардиографическое исследование было выполнено через 362 ± 8 дней для 80 (89%) пациентов, которые завершили исследование, или через 171 ± 98 дней после рандомизации для 10 (11%) пациентов, которые впоследствии прекратили лечение. Первичный анализ включал всех 90 пациентов с последующей эхокардиографической оценкой. Среди 80 завершивших исследование целевая доза была достигнута у 55 (61%) пациентов в группе сакубитрил/валсартан и у 67 (70%) в группе валсартана, а средние дозы в группе сакубитрил/валсартан и в группе валсартана составляли 77 ± 30% и 82 ± 29% от целевой дозы соответственно. Использование сопутствующих препаратов для лечения сердечной недостаточности было сходным, но в течение периода наблюдения в обеих группах был достигнут значительно более высокий процент целевой дозы БРА (табл. 2).

Конечные точки. В анализе эффективности лечения, включающем 90 пациентов, ЭПОР была изменена с 0,195 ± 0,094 до 0,137 ± 0,089 см^2 в группе сакубитрил/валсартан и с 0,210 ± 0,107 до 0,192 ± 0,161 см^2 в группе валсартана (табл. 3). ЭПОР снизилась на 30% и 9% в группе сакубитрил/валсартан и в группе валсартана соответственно. Первичная конечная точка изменения ЭПОР

Таблица 1

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристики	Валсартан (*n* = 43)	Сакубитрил/валсартан (*n* = 47)
Возраст, годы	60,5 ± 11,8	64,7 ± 10,2
Мужской пол, *n* (%)	28 (65,5)	27 (56,7)
Рост, м	1,61 ± 0,17	1,60 ± 0,19
Индекс массы тела, кг/м^2	23,8 ± 3,2	23,4 ± 3,5
Артериальная гипертензия, *n* (%)	17 (39,7)	20 (43,1)
Сахарный диабет, *n* (%)	13 (29,3)	15 (31,7)
Данные анамнеза, *n* (%)		
госпитализация из-за СН	22 (50,0)	24 (51,7)
инфаркт миокарда	9 (20,7)	9 (18,3)
сердечная хирургия	5 (10,3)	5 (10,0)
ЧСКВ	8 (19,0)	8 (16,7)
инсульт	2 (5,2)	4 (8,3)
Фибрилляция предсердий, *n* (%)	11 (25,9)	13 (26,7)
Основная терапия, *n* (%)		
ингибиторы АПФ	11 (25,9)	11 (23,3)
БРА	32 (74,1)	36 (76,7)
диуретики	39 (91,4)	40 (85,0)
дигиталис	10 (24,1)	13 (26,7)
бета-блокаторы	37 (86,4)	42 (90,0)
антагонисты альдостерона	19 (43,1)	20 (43,3)
статины	27 (63,8)	27 (58,3)
САД, мм рт. ст.	118,5 ± 12,7	117,0 ± 15,4
ДАД, мм рт. ст.	71,8 ± 9,3	70,7 ± 13,0
ЧСС, уд/мин	73,5 ± 12,0	73,5 ± 13,8
Уровень креатинина, мг/дл	0,98 ± 0,28	1,00 ± 0,32
Уровень калия, ммоль/л	4,33 ± 0,38	4,43 ± 0,33
NYHA ФК, *n* (%)		
II	39 (89,7)	41 (86,7)
III	4 (10,3)	6 (13,3)
Причина функциональной МР, *n* (%)		
ишемическая	15 (34,5)	17 (36,7)
неишемическая	28 (65,5)	30 (63.3)
Эхокардиографические данные		
конечно-систолический размер, мм	56,9 ± 10,8	53,9 ± 9,1
конечно-диастолический размер, мм	68,5 ± 9,5	66,3± 7,5
размер левого предсердия, мм	49,6 ± 6,5	48,7 ± 9,1
КСО, мл	144,9 ± 66,9	128,8 ± 53,3
индекс КСО, мл/м^2	81,1 ± 32,9	75 ,8 ± 30,8
КДО, мл	212,0 ± 83 ,5	192,7 ± 66,5
индекс КДО, мл/м^2	119,0 ± 40,4	113,4 ± 38,2
ФВ,%	33,3 ± 7,2	34,3 ± 7,1
объем регургитации, мл	35,9 ±17,4	34,9 ± 14,7
ЭПОР, см^2	0,21 ± 0,11	0,20 ± 0,09
>0,10 до <0,20	27 (62,1)	31 (65,0)
≥0,20 до <0,40	13 (29,3)	15 (31,7)
≥0,40	4 (8,6)	2 (3,3)

Примечание. СН — сердечная недостаточность; ЧСКВ — чрескожное коронарное вмешательство; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; ФК — функциональный класс; МР — митральная регургитация; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; ФВ — фракция выброса; ЭПОР — эффективная площадь отверстия регургитации.

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-106-114

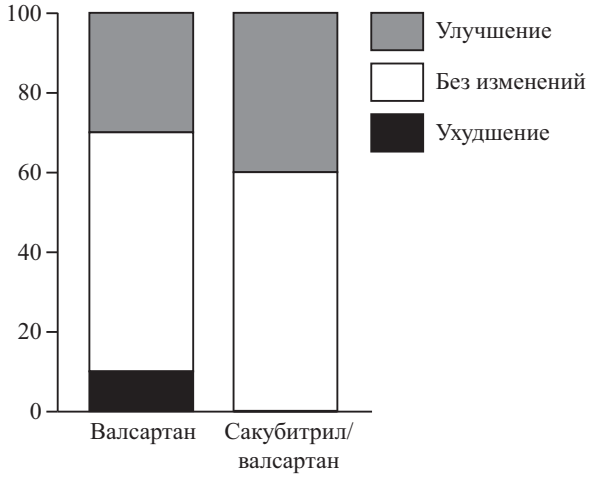
Таблица 2

Дальнейшие изменения в лечении пациентов во время исследования

Терапия	В начале исследования			Через 12 мес.		
	валсартан (*n* = 43)	сакубитрил/валсартан (*n* = 47)	*p*	валсартан (*n* = 43)	сакубитрил/валсартан (*n* = 47)	*p*
БРА, *n* (%)	32 (74.1)	36 (76,7)	0,75	43 (100)	47 (100)	-
% от ДД	36,1 ± 24,5	43,3 ± 26,5	0,19	81,6 ± 29,1	77,0 ± 29,9	0,42
Бета-блокаторы, *n* (%)	37 (86,4)	42 (90,0)	0,52	36 (83,0)	42 (90,2)	0,39
% от ДД	37,3 ± 33,1	41,3 ± 28,4	0,50	35,4 ± 31,7	41,7 ± 30,4	0,34
Петлевые диуретики, *n* (%)	33 (77,6)	35 (75,0)	0,74	35 (81,1)	36 (76,5)	0,56
Эквивалент дозы фуросемида, *n* (%)						
<40 мг/д	28 (64,4)	28 (60,0)		24 (55,8)	25 (53,8)	
40–80 мг/д	12 (28,9)	19 (40,0)		15 (34,9)	22 (46,2)	
>80 мг/д	3 (6,7)	0(0)		4 (9,3)	0 (0)	

Примечание. БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ДД — достигнутая доза. ДД для кандесартана 32 мг/д, лозартана 150 мг/д, валсартана 320 мг/д, карведилола 50 мг/д, бисопролола 10 мг/д.

значительно отличалась между группой сакубитрил/валсартан и группой валсартана (–0,058 ± 0,095 против –0,018 ± 0,105 см^2; p = 0,032). В предварительно заданном анализе групп не выявилось взаимодействие с причиной функциональной МР или с сердечным ритмом (p = 0,54). Вторичный анализ изменения ЭПОР в полных группах дал только аналогичные результаты (–0,077 ± 0,080 против –0,030 ± 0,096; p = 0,008) с более значительным снижением в группе сакубитрил/валсартан. ЭПОР снизилась на 39% и 14% в группе сакубитрил/валсартан и в группе валсартана соответственно. Через 12 мес. у 50 (62%) из 80 пациентов, завершивших исследование, не было значительных изменений в МР, тогда как у 11 в группе сакубитрил/валсартан и у 7 в группе валсартана наблюдалось значительное снижение МР, а значительное увеличение МР наблюдалось у 3 пациентов только в группе валсартана; межгрупповое различие в значительных изменениях МР было значительным (p = 0,037; рисунок).



Существенные изменения в степени МР за 12 мес. наблюдения

Объем регургитации был изменен с 34,7 ± 14,7 до 23,1 ± 13,3 мл в группе сакубитрил/валсартан и с 35,9 ± 17,4 до 31,6 ± 23,7 мл в группе валсартана (табл. 3), а процентное снижение составило 33% и 12% в группе сакубитрил/валсартан и валсартана соответственно. Вторичная конечная точка, уменьшение объема регургитации, была также значительно выше в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана (средняя разница изменений –7,3 мл; 95% ДИ от –12,6 до –1,9; p = 0,009). Вторичный анализ в завершенных исследованиях показал сходные результаты (средняя разница изменений –8,3 мл; 95% ДИ от –13,6 до –2,9; p = 0,003), и не было выявлено значимого взаимодействия с причиной функциональной МР или с сердечным ритмом (p = 0,42). При последующем наблюдении конечные систолические и конечные диастолические объемы ЛЖ были значительно меньше в группе сакубитрил/валсартан, а снижение только одного показателя конечного диастолического объема было значительно больше в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана (среднее значение). Разница изменений –7,0 мл/м^2; 95% ДИ от –13,8 до –0,2; p = 0,044). Среднее снижение конечного систолического объема и конечного диастолического объема составило 15,6 (12,4%) и 19,6 (10,3%) мл в группе сакубитрил/валсартан и 9,9 (6,8%) и 9,0 (4,2%) мл в группе валсартана (p = 0,28 и p = 0,08 соответственно). Снижение ЭПОР коррелировало с уменьшением конечного систолического объема (r = 0,70, p <0,001) или конечного диастолического объема (r = 0,66, p <0,001) в группе сакубитрил/валсартан, а также в группе валсартана (конечный систолический объем: r = 0,67, p <0,001; и конечный диастолический объем: r = 0,58, p < 0,001). В обеих группах были обнаружены сходные изменения в области неполного закрытия митрального створки. По вторичному анализу у прошедших все исследование пациентов снижение индекса конечного диастолического объема также

Таблица 3

Анализ всех рандомизированных пациентов: данные эхокардиографии

Характеристика	Исходные данные			Отдаленные результаты			Достигнутые изменения			
	валсартан (n = 43)	сакубитрил/валсартан (n = 47)	p	валсартан (n = 43)	сакубитрил/валсартан (n = 47)	p	валсартан (n = 43)	сакубитрил/валсартан (n = 47)	разница (95% ДИ)	p
Первичные конечные точки										
ЭПОР, см^2	0,210 ± 0,107	0,195 ± 0,094	0,41	0,192 ± 0,161	0,137 ± 0,089	0,022	–0,018 ± 0,105	–0,058 ± 0,095	–0,040	0,032
Вторичные конечные точки										
ОР, мл	35,9 ± 17,4	34,7 ± 14,7	0,69	31,6 ± 23,7	23,1 ± 13,3	0,019	–4,3 ± 15,1	–11,6 ± 14,4	–7,3	0,009
КСО, мл	144,9 ± 66,9	126,3 ± 50,1	0,09	135,1 ± 70,2	110,7 ± 57,4	0,042	–9,9 ± 31,0	–15,6 ± 26,0	–5,7	0,28
Индекс КСО, мл/м^2	81,1 ± 32,9	74,6 ± 29,5	0,26	75,7 ± 36,1	65,1 ± 31,2	0,09	–5,4 ±17,1	–9,5 ±15,1	–4,2	0,16
КДО, мл	212,0 ± 83,5	189,6 ± 62,6	0,10	202,9 ± 84,6	170,0 ± 66,9	0,021	–9,0 ± 35,9	–19,6 ± 29,8	–10,6	0,08
Индекс КДО, мл/м^2	119,0 ± 40,4	111,8 ± 36,6	0,31	114,2 ± 42,6	100,0 ± 36,4	0,055	–4,8 ± 19,9	–11,8 ± 17,3	–7,01	0,044

Примечание. ЭПОР — эффективная площадь отверстия регургитации; ОР — объем регургитации; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем.

имело тенденцию быть более выраженным в группе сакубитрил/валсартан (средняя разница изменений –7,1 мл; 95% ДИ от –14,3 до 0,2; p = 0,055), но там не было значимых различий в изменениях конечного систолического объема ЛЖ, конечного диастолического объема ЛЖ и области неполного закрытия митральных створок между группами лечения.

Другие изменения. При последующем наблюдении артериальное давление снижалось на 7,1 ± 15,8/6,2 ± 12,7 мм рт. ст. в группе сакубитрил/валсартан и на 3,3 ± 16,0/2,7 ± 12,6 мм рт. ст. в группе валсартана (табл. 4). После 12 мес. лечения скорость раннего митрального притока (E) и отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации (E/E′) были значительно ниже в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана. Снижение E/E′ было значительно больше в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана (среднее различие изменений –2,7; 95% ДИ от –5,1 до –0,2; p = 0,037). Уменьшение индекса объема левого предсердия (средняя разница изменений –8,9 мл/м^2; 95% ДИ, от –14,6 до –3,3; p = 0,002) и уменьшение артериального импеданса (средняя разница изменений –1,82 мм рт. ст./мл/м^2; 95% ДИ от –3,37 до –0,26; p = 0,023) также были значительно выше в группе сакубитрил/валсартан. Из 80 пациентов 45 (56%) остались в том же классе NYHA, тогда как у 36 (45%) пациентов в группе сакубитрил/валсартан и у 34 (43%) в группе валсартана показатели улучшились на 1 или 2 класса NYHA (p = 0,86). Улучшение класса NYHA было отмечено у 28 (77%) из 36 пациентов со значительным снижением МР, но только у 11 (28%) из 44 пациентов без значительного снижения (p < 0,001).

Обсуждение

В этом двойном слепом рандомизированном исследовании сакубитрил/валсартан (АРНИ) более эффективен в улучшении функциональной МР, связанной с СН, чем валсартан (БРА). Сообщалось о значительной связи между функциональной тяжестью МР и смертностью от всех причин и госпитализацией с СН [2, 7, 8]. Однако преимущества хирургического или чрескожного вмешательства следует сопоставлять с рисками, связанными с процедурой, и это является удивительно небольшим доказательством того, что коррекция тяжелой функциональной МР путем вмешательства продлевает жизнь или даже улучшает симптомы в течение длительного периода [4]. Хотя операция на митральном клапане является стандартом лечения первичной тяжелой МР, результаты вмешательств на митральном клапане для вторичной тяжелой МР остаются неоптимальными, и эти варианты могут быть рассмотрены только у тщательно отобранных пациентов с тяжелыми симптомами, не реагирующими на оптимальную медикаментозную терапию, обычно недостаточную, потому что ингибиторы АПФ, БРА и β-блокаторы не способны обратить вспять неблагоприятное ремоде-

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-106-114

Таблица 4

Достигнутые изменения у завершивших исследование пациентов

Характеристика	Исходные данные			Отдаленные результаты			Достигнутые изменения			
	валсартан (*n* = 43)	сакубитрил/валсартан (*n* = 47)	*p*	валсартан (*n* = 43)	сакубитрил/валсартан (*n* = 47)	*p*	валсартан (*n* = 43)	сакубитрил/валсартан (*n* = 47)	разница (95% ДИ)	*p*
САД, мм рт. ст.	119,8 ± 13,1	117,3 ± 15,9	0,38	116,5 ± 14,5	110,2 ± 17,7	0,05	–3,3 ± 16,0	–7,1 ± 15,8	–3,8	0,23
ДАД, мм рт. ст.	71,7 ± 9,2	71,5 ± 12,9	0,92	68,9 ± 11,9	65,3 ± 13,0	0,14	–2,7 ± 12,6	–6,2 ± 12,7	–3,4	0,17
ЧСС, уд/мин	72,8 ± 11,6	73,4 ± 14,1	0,83	72,7 ± 13,9	70,6 ± 14,5	0,43	–0,1 ± 12,7	–2,8 ± 13,7	–2,8	0,28
Креатинин, мг/дл	0,97 ± 0,28	0,99 ± 0,34	0,78	1,06 ± 0,34	1,05 ± 0,35	0,91	0,09 ± 0,21	0,06 ± 0,17	–0,03	0,51
Калий, ммоль/л	4,32 ± 0,39	4,42 ± 0,32	0,19	4,37 ± 0.34	4,36 ± 0,61	0.92	0,04 ± 0,42	–0,06 ± 0,61	–0,10	0,58
КСО, мм	56,2 ± 10,6	53,6 ± 8,4	0,17	53,9 ± 11,3	50,3 ± 9,5	0,08	–2,3 ± 4,3	–3,3 ± 4,6	–1,1	0,22
КДО, мм	67,8 ± 9,0	65,9 ± 6,8	0,22	66,6 ± 9,5	63,4 ± 7,8	0,06	–1,2 ± 3,1	–2,6 ± 4,4	–1,3	0,08
ФВ,%	34,0 ± 7,1	34,9 ± 7,1	0,53	37,0 ± 8,4	37,7 ± 8,1	0,67	2,5 ± 4,8	2,6 ± 5,8	–0,2	0,84
Размер ЛП, мм	49,4 ± 6,0	49,1 ± 9,4	0,84	48,5 ± 6,9	47,0 ± 9,2	0,35	–1,0 ± 2,8	–2,1 ± 3,5	–1,17	0,06
Объем ЛП, мл	118,0 ± 38,7	122,9 ± 87,6	0,71	115,4 ± 50,8	104,6 ± 71,4	0,37	–2,6 ± 27,9	–18,3 ± 25,7	–15,7	0,004
Индекс ОЛП, мл/м^2	67,8 ± 23,5	69,7 ± 40,5	0,78	66,5 ± 29,9	59,4 ± 33,5	0,26	–1,4 ± 15,4	–10,3 ± 13,6	–8,9	0,002
АИ, мм рт. ст./м^2	4,3 ± 2,1	5,5 ± 4,8	0,13	3,9 ± 3,8	3,2 ± 1,6	0,29	–0,4 ± 3,4	–2,2 ± 4,1	–1,82	0,023
Е, см/с	86,9 ± 25,2	81,9 ± 28,45	0,35	77,8 ± 24,9	64,9 ± 22,9	0,007	–9,1 ± 23,1	–16,5 ± 25,4	–7,5	0,12
Е’, см/с	5,44 ± 1,52	5,05 ± 1,78	0,24	5,41 ± 1,67	5,20 ± 1,53	0,50	–0,03 ± 1,42	0,15 ± 1,39	0,18	0,53
Е/Е’, см/с	17,0 ± 6,2	17,4 ± 7,2	0,75	15,4 ± 6,4	13,1 ± 4,8	0,043	–1,6 ± 5,8	–4,2 ± 6,9	–2,7	0,037

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; ОЛП — объем левого предсердия; АИ — артериальный импеданс; Е — скорость раннего митрального притока; Е’ — скорость митральной кольцевой релаксации.

лирование ЛЖ и функциональную МР [18, 19]. В исследовании PARADIGM-HF (проспективное сравнение АРНИ с ингибитором АПФ для определения влияния на общую смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности) сакубитрил/валсартан значительно снижал заболеваемость и смертность по сравнению с эналаприлом [14], и замена ингибитора АПФ или БРА на АРНИ рекомендуется у пациентов с симптомами сердечной недостаточности и сниженной ФВ [10]. В большинстве исследований, включая исследование PARADIGM-HF, влияние АРНИ на структуру и функцию сердца не оценивалось [11], и только исследование PARAMOUNT (проспективное сравнение АРНИ с БРА при лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса) включало эхокардиографические конечные точки. Размер левого предсердия был значительно уменьшен в группе сакубитрил/валсартан по сравнению с группой валсартана, но не было значительных различий в других эхокардиографических конечных точках в исследовании. Таким образом, по сравнению с валсартаном сакубитрил/валсартан имеет более благоприятный эффект на МР, который может частично способствовать существенным клиническим преимуществам, наблюдаемым в исследовании PARADIGM-HF, хотя в этом исследовании не сообщалось о количестве пациентов с функциональной МР на исходном уровне [9]. Поскольку в результате лечения сакубитрилом/валсартаном было достигнуто значительное снижение функциональной МР без увеличения частоты серьезных нежелательных явлений, можно предположить, что АРНИ следует также учитывать в медикаментозной терапии для пациентов с СН с функциональной МР.

Хотя абсолютная разница в ЭПОР между группами лечения может показаться небольшой, ЭПОР была снижена на 30% в группе сакубитрил/валсартан по сравнению со снижением на 9% в группе валсартана; процентное уменьшение объема регургитации составило 33% и 12% в группе сакубитрил/валсартан и валсартана соответственно. Такие различия в ЭПОР и объеме регургитации могут привести к значительным различиям в изменениях индекса объема левого предсердия и Е/Е′, эхокардиографического маркера конечного диастолического давления в левом предсердии и левом желудочке. Объемы ЛЖ через 12 мес. были значительно меньше, и изменения в объемах ЛЖ (значительная разница только в индексе конечного диастолического объема ЛЖ) также имели тенденцию

быть больше в группе сакубитрил/валсартан, но ФВ через 12 мес. и изменения в ФВ были сходными между группами лечения. Недостаточное увеличение площади митрального клапана в ответ на ремоделирование ЛЖ связано с развитием хронической функциональной МР [20], и даже небольшое уменьшение объемов ЛЖ может сохранить адаптацию клапана к геометрическим требованиям, предъявляемым ремоделированием ЛЖ, и уменьшить функциональную МР в группе сакубитрил/валсартан. Кроме того, значительно большее снижение артериального импеданса (постнагрузка) может способствовать снижению функциональной МР в группе сакубитрил/валсартан. Необходимы дальнейшие исследования с мониторингом гемодинамики и биомаркеров или 3-мерной эхокардиографией, чтобы оценить, как АРНИ работает для уменьшения МР. Функциональная МР часто встречается и часто бессимптомна у пациентов с СН или инфарктом миокарда [21], и эхокардиография очень полезна для оценки МР у этих пациентов [18]. Поскольку качественная оценка МР подвержена ошибкам, количественная оценка с помощью ПИП становится стандартным подходом к установлению тяжести МР и обеспечивает измерение уровня ЭПОР и объема регургитации [1, 16]. В нескольких небольших исследованиях изучалось влияние медикаментозной терапии на функциональную МР, но такие предыдущие исследования [7] были нерандомизированными, с открытыми метками, или использовали качественную оценку МР. Данное исследование включало количественную оценку МР, которая способствовала объективному исследованию нашей гипотезы и выявлению значительных различий в изменении ЭПОР между группами лечения даже при небольшом размере выборки.

Заключение

У пациентов с вторичной функциональной МР сакубитрил/валсартан снижал МР в большей степени, чем валсартан. АРНИ можно рассматривать для оптимальной медикаментозной терапии пациентов с СН и функциональной МР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pirard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology,outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J.* 2010;31:2996–3005. doi: 10.1093/eurheartj/ehq411
2. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al.Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2011;97:1675–80. doi: 10.1136/hrt.2011.225789
3. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г.П. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58 (S6). DOI:10.18087/cardio. 2475
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521–e643. doi: 10.1161/CIR.0000000000000031
5. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология.* 2017;57(S4):20–30. DOI:10.18087/cardio. 2433]
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. *Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии*. 2006. ISBN: 5-9704-0119-6
7. Asgar A.W., Mack M..J, Stone G.W. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;65:1231–48. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.009
8. Agricola E., Ielasi A., Oppizzi M. et al.Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur. J. Heart Fail*. 2009;11:581–7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp051
9. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
10. 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:e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509
11. Hubers S.A., Brown N.J. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133:1115–24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622
12. Sacks C.A., Jarcho J.A., Curfman G.D. Paradigm shifts in heart-failure therapy–a timeline. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:989–91. doi: 10.1056/ NEJMp1410241
13. Ruilope L.M., Dukat A., Bцhm M. et al.Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375:1255–66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8
14. Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejectioN fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387–95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
15. Milani R.V, Drazner M.H., Lavie C.J. et al.Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol*. 2011;108:992–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.038
16. Grayburn P.A., Weissman N.J., Zamorano J.L. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*. 2012;126:2005–17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 112.121590
17. Kang D.H., Sun B.J., Kim D.H. et al. Percutaneous versus surgical revascularization in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2011;124(11 Suppl):S156–S162. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011254
18. Nishimura R.A., Vahanian A., Eleid M.F. et al.Mitral valve disease–current management and future challenges. *Lancet*. 2016;387:1324–34. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00558-4
19. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C. et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation*. 1995;91:2573–81. doi: 10.1161/01.CIR.91.10.2573
20. Chaput M., Handschumacher M.D., Tournoux F. et al.Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008;118:845–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749440
21. Michler R.E..,. Rouleau JL, Al-Khalidi H.R. et al.STICH Trial Investigators. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013;146:1139–45.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.007

REFERENCES

1. Pirard L.A., Carabello B.A.. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology,outcomes and the conundrum of treatment. *Eur. Heart J.* 2010;31:2996–3005. doi: 10.1093/eurheartj/ehq411

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-106-114

2. Rossi A. Dini F.L., Faggiano P. et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97:1675–80. doi: 10.1136/hrt.2011.225789
3. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. Clinical recommendations OSSN — RKO — RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiologiia*. 2018;58(S6). DOI: 10.18087/cardio. 2475 (in Russian)
4. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521–e643. doi: 10.1161/CIR.0000000000000031
5. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characterization and treatment of patients with heart failure hospitalized in a hospital. *Cardiologiia*. 2017;57(S4):20–30. DOI:10.18087/cardio. 2433] (in Russian)
6. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. *Chronic heart failure. Selected lectures on cardiology*. 2006. ISBN: 5-9704-0119-6 (in Russian)
7. Asgar A.W., Mack M.J., Stone G.W. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;65:1231–48. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.009
8. Agricola E., Ielasi A. Oppizzi M. et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur. J. Heart Fail*. 2009;11:581–7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp051
9. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
10. 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:e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509
11. Hubers S.A., Brown N.J. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133:1115–24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622
12. Sacks C.A., Jarcho J.A., Curfman G.D. Paradigm shifts in heart-failure therapy–a timeline. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:989–91. doi: 10.1056/ NEJMp1410241
13. Ruilope L.M., Dukat A., Bцhm M. et al.Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375:1255– 66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8
14. Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejectioN fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387–95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
15. Milani R.V., Drazner M.H., Lavie C.J. et al. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol*. 2011;108:992–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.038
16. Grayburn P.A., Weissman N.J., Zamorano J.L. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*. 2012;126:2005–17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 112.121590
17. Kang D.H., Sun B.J., Kim D.H. et al. Percutaneous versus surgical revascularization in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2011;124(11 Suppl):S156–S162. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011254
18. Nishimura R.A., Vahanian A., Eleid M.F. et al. Mitral valve disease–current management and future challenges. *Lancet*. 2016;387:1324–34. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00558-4
19. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C. et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation*. 1995;91:2573–81. doi: 10.1161/01.CIR.91.10.2573
20. Chaput M., Handschumacher M.D., Tournoux F. et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008;118:845–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749440
21. Michler R.E., Rouleau J.L., Al-Khalidi H.R. et al. STICH Trial Investigators. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013;146:1139–45.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.007

Поступила 03.11.19
Принята в печать 24.12.19