

Опыт использования ангиотензиновых рецепторов ингибитора неприлизина у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты оценки эффективности применения ангиотензиновых рецепторов ингибитора неприлизина (валсартан/сакубитрил) в дополнение к стандартной терапии у коморбидных пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Выявлено, что комбинация валсартан/сакубитрил оказывает более выраженный терапевтический эффект, нежели отдельное использование валсартана. При этом уменьшается уровень N-терминального мозгового натрийуретического пептида, особенно у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 40%, что говорит о воздействии на патогенетические механизмы, связанные с формированием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности. Эффективность рекомендованной комбинации валсартан/сакубитрил подтверждается достоверным приростом фракции выброса левого желудочка больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью, что в значительной степени влияет на повышение толерантности к физической нагрузке и на улучшение качества жизни. Улучшение качества жизни подтверждается положительной динамикой блоков «симптомы», «активность» опросника для больных, страдающих заболеваниями органов дыхания, госпиталя Святого Георгия и «подвижность», «привычная повседневная деятельность» опросника качества жизни, что также показывает преимущество применения валсартана/сакубитрила и повышает приверженность пациентов к назначенной терапии. Уменьшение полости левого предсердия и снижение давления в легочной артерии свидетельствуют не только об улучшении функции левых камер сердца, но и правого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь, коморбидность, натрийуретические пептиды, неприлизин, валсартан, сакубитрил, опросник госпиталя Святого Георгия, опросник качества жизни.

Введение. В настоящий момент хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуются высокой распространенностью, коморбидностью и летальностью, в связи с чем представляют серьезную медицинскую и социальную проблему. Распространенность ХСН среди лиц моложе 60 лет составляет от 1,8 до 2% взрослой популяции, а среди лиц старше 65 лет может составлять уже от 6 до 10%. [3]. Распространенность ХОБЛ во взрослой популяции составляет в среднем 10–12%. При этом заболеваемость увеличивается с возрастом – от 2,6% в возрастной группе от 18 до 34 лет, до 12,5 % у пациентов в возрасте 75 лет и старше [1, 4].

Распространенность ХОБЛ у пациентов, страдающих ХСН, составляет от 10 до 50%, причем у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка цифры выше, чем со сниженной ФВ [2]. Это обусловлено тем, что пациенты с сохраненной ФВ старше и имеют большее количество коморбидных заболеваний. С другой стороны, распространенность ХСН среди пациентов с ХОБЛ составляет в среднем 10–20%, хотя De Miguel J., Chansafe J., Jiménez R. [5] указывают на более высокий процент – 50%.

Основной задачей лечения обеих патологий является предупреждение прогрессирования заболевания, облегчение симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни; а с точки зрения долгосрочных перспектив – предотвращение прогрессирования заболевания, профилактики и лечение обострений, снижение смертности.

Цель исследования. Оценить эффективность применения ангиотензиновых рецепторов ингибитора неприлизина (валсартан/сакубитрил) в дополнение к стандартной терапии у коморбидных пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. Обследованы 103 пациента, страдающих ХОБЛ и ХСН. Все обследованные больные методом случайной выборки были разделены на две группы. В первую группу вошло 50 пациентов в возрасте $72 \pm 7,8$ лет, во вторую – 53 пациента в возрасте $68 \pm 6,6$ лет.

У пациентов 1-й группы встречались следующие сопутствующие заболевания: у 9 в анамнезе – инфаркт миокарда, у 12 – сахарный диабет 2-го типа, контролируемый приемом сахароснижающих препаратов,

у 26 – артериальная гипертензия, у 19 – фибрилляция предсердий (10 случаев – постоянная форма, 9 – пароксизмальная форма). Для контроля частоты сердечных сокращений в случае постоянной формы фибрилляции предсердий применяются дигоксин, селективные БАБ, кордарон; с целью восстановления синусового ритма – кордарон с последующим приемом верапамила или селективных БАБ. У 31 пациента диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), преобладали пациенты со 2-м функциональным классом (ФК) стенокардии напряжения. Распределение по ФК ХСН: 1-й ФК – 7 пациентов, 2-й ФК – 19 пациентов, 3-й ФК – 24 пациента. 22 (54%) больных 1-й группы имели II стадию ХОБЛ, I стадия регистрировалась у 9 (18%) больных, III стадия – у 14 (28%) больных. 38 (76%) пациентов 1-й группы курили в среднем 36 лет. Индекс курения (пачко-лет) составил 35,4 у. е. [30, 42]. Индекс коморбидности Charlson составил 6 у. е. [5, 7].

У пациентов 2-й группы встречались следующие сопутствующие заболевания: у 15 в анамнезе – инфаркт миокарда, у 17 – сахарный диабет 2-го типа, контролируемый приемом сахароснижающих препаратов, у 34 – артериальная гипертензия, у 32 – фибрилляция предсердий (18 случаев – постоянная форма, 14 случаев – пароксизмальная форма). У 36 пациентов диагностирована ИБС, преобладали пациенты со 2-м ФК стенокардии напряжения. Распределение по ФК ХСН: 1-й ФК – 6 пациентов, 2-й ФК – 18 пациентов, 3-й ФК – 29 пациентов. 33 (62,3%) пациента 2-й группы имели II стадию ХОБЛ, I стадия регистрировалась у 8 (15,1%), III стадия – у 12 (22,6%) больных. 38 (71,6%) пациентов 2-й группы курили в среднем 33 года. Индекс курения составил 34,2 у. е. [31, 40]. Индекс коморбидности Charlson также оставался высоким и составил 6 у. е. [5, 8].

В дальнейшем по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) обе группы были разделены еще на 2 подгруппы: с сохранённой ФВ ЛЖ (более 50%) и со сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%). Таким образом, в 1-й группе было 39 пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ и 11 пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, во 2-й группе – 36 и 17 пациентов соответственно.

Все пациенты, включенные в исследование, проходили обследование исходно на момент включения в исследование и через 6 месяцев. Пациентам выполнялось комплексное обследование, а именно сбор и анализ жалоб, физикальный осмотр, общеклинический анализ крови, мочи, развернутый биохимический анализ крови, определение N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), регистрация электрокардиограммы, проведение рентгенографии органов грудной клетки, ЭхоКГ, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), проведение пробы 6-минутной ходьбы. Оценивались индексы Charlson, массы тела, обструкции дыхательных путей, одышки и работоспособности (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea and Exercise capacity – BODE), суммарной оценки коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation – SCORE), результаты шкалы

оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН [3] и опросника для больных, страдающих заболеваниями органов дыхания, госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) [4].

При поступлении в стационар для коррекции проявлений ХСН больным 1-й группы назначался валсартан, мочегонные (торасемид, гидрохлортиазид), блокатор минералокортикоидных рецепторов – эплеренон в терапевтических дозировках; пациентам 2-й группы также назначались мочегонные (торасемид, гидрохлортиазид), эплеренон в сопоставимых с 1-й группой дозировках, вместо валсартана был назначен препарат валсартан+сакубитрил в дозировке 50 мг 2 раза в сутки. Стартовая доза препарата составляла 50 мг 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). В случае нормальной переносимости и отсутствии тенденции к гипотензии проводилась коррекция дозировки до 100 мг 2 раза в сутки. Также пациентам назначались кардиоселективные β -адреноблокаторы (БАБ). Заметим, что в последние годы произошел пересмотр традиционных представлений о месте и роли БАБ при ХОБЛ. В настоящий момент кардиоселективные БАБ (биспролол, метопролол) успешно применяются у коморбидных больных ХСН и ХОБЛ. В нашем исследовании пациентам назначался биспролол в терапевтической дозировке под контролем симптомов ХОБЛ (диспноэ, снижение толерантности к физическим нагрузкам, кашель). Для лечения ХОБЛ отдавалось предпочтение к использованию комбинации длительно действующих антихолинергиков и длительно действующих β_2 -агонистов.

Результаты и их обсуждение. В 1-й группе достоверных отличий в динамике уровня NT-proBNP не выявлено. При оценке данного показателя внутри группы у пациентов с ФВ >40% и <40% достоверных отличий также не выявлено. Во 2-й группе спустя 6 месяцев отмечалась достоверно значимая положительная динамика уровня NT-proBNP. При оценке данного показателя в подгруппе с ФВ >40% *достоверность отличий* также *была значимая* ($p < 0,05$). В подгруппе с ФВ <40% отмечалась более выраженная положительная динамика в виде уменьшения значения NT-proBNP на 40% (рис. 1). Можно предположить, что проводимая терапия у пациентов 2-й группы оказывала большее влияние на пациентов с менее благоприятным прогнозом.

Проба 6-минутной ходьбы продемонстрировала через 6 месяцев положительную динамику. В обеих группах зарегистрирован статистически значимый прирост проходимой дистанции ($p < 0,05$), рисунок 2.

В обеих группах отмечалось уменьшение количества баллов по ШОКС. Так, в 1-й группе среднее значение через 6 месяцев составило 6 у. е., во второй – 5 у. е. В среднем на фоне лечения в обеих группах отмечалось уменьшение количества набранных баллов на 1 у. е.

Проводимая терапия у пациентов 1-й группы практически никак не влияла на основные эхокардио-

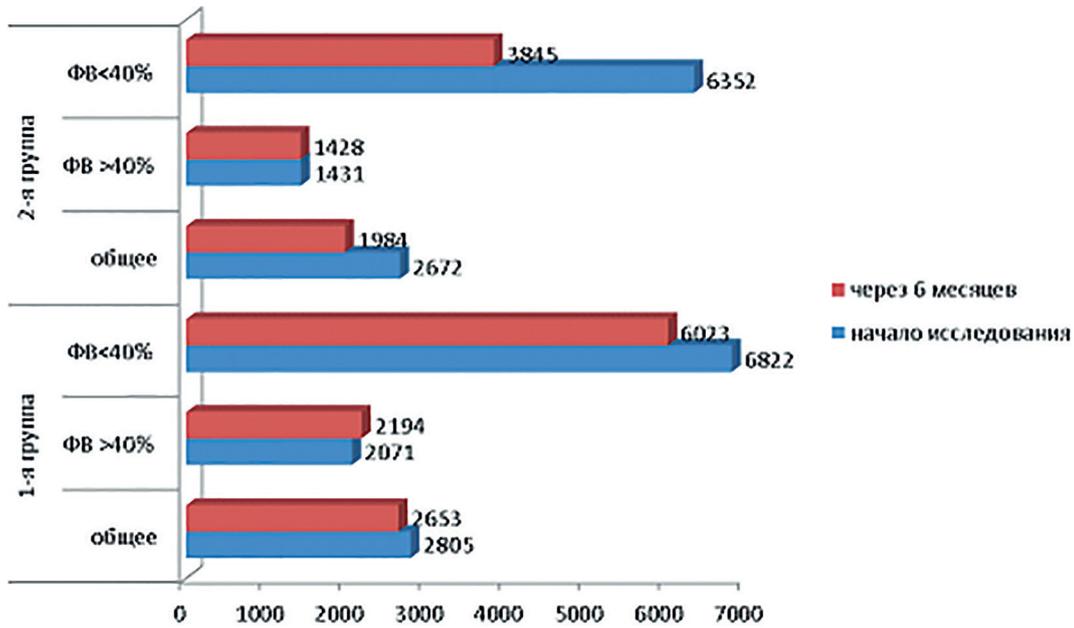


Рис. 1. Динамика уровня NT-proBNP, пг/мл

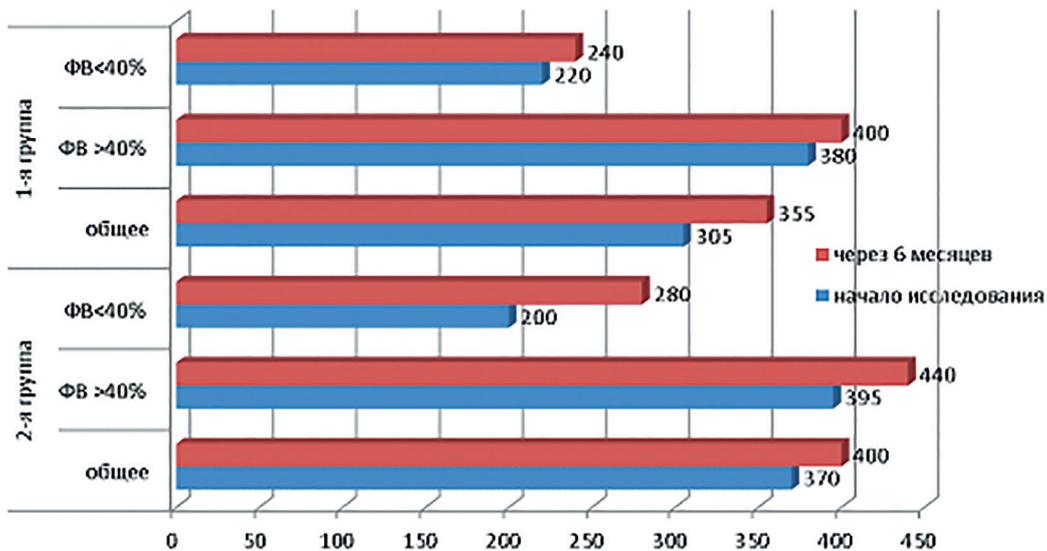


Рис. 2. Результаты пробы 6-минутной ходьбы на момент включения в исследование и через 6 месяцев

графические показатели, не было зафиксировано достоверных изменений в какую-либо сторону. У пациентов 2-й группы наблюдалась другая картина. Отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров ЛЖ, повышения ФВ в среднем на 4%, уменьшения размеров ЛП и снижения давления в ЛА. Данный результат свидетельствует о преимуществе проводимой терапии ангиотензиновых рецепторов неприлизин ингибитора (АРНИ) у пациентов 2-й группы (табл. 1).

Результаты ФВД в динамике достоверных отличий в обеих группах не имели. Ни в одной из групп величи-

ны жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях бронхиальной стенки и паренхимы легкого у обследуемых пациентов. В 1-й группе, несмотря на уменьшение влияния на общую картину средних показателей блоков «симптомы», «активность» и «влияние болезни» опросника госпиталя Святого Георгия, отмечалось незначительное повышение среднего значения общего показателя, что говорит о негативной тенденции у пациентов данной группы (табл. 2). Во 2-й группе отмечалось статистически значимое

Таблица 1

ЭхоКГ-показатели обследуемых лиц на момент включения в исследование и через 6 месяцев, Ме [LQ; HQ]

Показатель	1-я группа		р	2-я группа		р
	начало исследования	через 6 месяцев		начало исследования	через 6 месяцев	
КДР ЛЖ, см	5,5 [5,1; 6]	5,5 [5,1; 5,9]	$_{1-2}>0,05$	5,8 [5,3; 6,6]	5,6 [5,2; 6,2]	$_{3-4}<0,05$
КСР ЛЖ, см	4 [3,7; 4,4]	4 [3,7; 4,4]	$_{1-2}>0,05$	4,4 [3,7; 5,4]	4,2 [3,6; 5]	$_{3-4}<0,05$
ФВ ЛЖ, %	49 [42; 51]	49 [42,5; 54]	$_{1-2}>0,05$	46,5 [37,5; 53]	50,5 [42,5; 54]	$_{3-4}<0,05$
ТЗС ЛЖ, диаст см	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	$_{1-2}>0,05$	1,1 [1; 1,2]	1,1 [1; 1,2]	$_{3-4}>0,05$
ТМЖП ЛЖ, см	1,2 [1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	$_{1-2}>0,05$	1,1 [1; 1,2]	1,1 [1; 1,2]	$_{3-4}>0,05$
ЛП, см	4,6 [4; 5]	4,6 [4; 5]	$_{1-2}<0,05$	4,6 [4,2; 5,5]	4,5 [4,1; 5,2]	$_{3-4}<0,05$
ПЖ, см	3 [2,9; 3,5]	3,1 [2,9; 3,5]	$_{1-2}<0,05$	3,2 [2,9; 3,7]	3,2 [3; 3,6]	$_{3-4}>0,05$
ПП, см	4,4 [4; 4,8]	4,4 [4; 4,9]	$_{1-2}>0,05$	4,5 [4,2; 5,2]	4,5 [4,2; 5,2]	$_{3-4}>0,05$
ДЛА, мм рт. ст.	40 [36; 47]	40 [35; 45]	$_{1-2}<0,05$	45 [38,5; 46]	35 [30; 40]	$_{3-4}<0,05$

Примечание: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ДЛА – давление в легочной артерии.

Таблица 2

Динамика показателей опросника госпиталя Святого Георгия обследуемых пациентов на момент включения в исследование и через 6 месяцев, балл (Ме [LQ; HQ])

Показатель	1-я группа		р	2-я группа		р
	начало исследования	через 6 месяцев		начало исследования	через 6 месяцев	
Симптомы	72,5 [64,2; 74,6]	71,7 [60,7; 77,2]	$_{1-2}>0,05$	68,1 [62; 74,3]	66,4 [60,7; 70,2]	$_{3-4}<0,05$
Активность	12,6 [12,5; 12,6]	12,5 [12,5; 12,6]	$_{1-2}>0,05$	12,6 [12,2; 12,6]	12,5 [12,1; 12,6]	$_{3-4}<0,05$
Влияние болезни	23,6 [21,6; 24,9]	23,5 [22,3; 24,9]	$_{1-2}>0,05$	24 [22,7; 22,9]	24 [22,8; 24,5]	$_{3-4}>0,05$
Общий показатель	27,8 [26,9; 29,1]	28,1 [26,9; 29,1]	$_{1-2}>0,05$	27,8 [26,4; 29]	27 [26,2; 28,3]	$_{3-4}<0,05$

снижение влияния блоков «симптомы» и «активность» и, как следствие, снижение общего показателя. Таким образом, можно говорить об интегральном улучшении качества жизни со стороны бронхолегочной системы у пациентов 2-й группы.

У пациентов 1-й группы отсутствовала динамика почти по всем показателям опросника EQ-5D-5L (табл. 3). Отмечалось незначительное увеличение показателя ВАШ, однако, несмотря на статистическую достоверность, говорить о значимом клиническом улучшении не представляется возможным. У пациентов 2-й группы отмечалась положительная динамика по таким пунктам, как «подвижность», «привычная по-

вседневная деятельность» и ВАШ. Полученные результаты подтверждают предыдущие этапы наблюдения. У пациентов данной группы отмечается положительная лабораторная динамика в виде уменьшения уровня NT-proBNP, значительного прироста ФВ ЛЖ, снижения давления в ЛА, что в итоге улучшает самочувствие больного, повышает толерантность к переносимым физическим нагрузкам и, как следствие, отражается в результатах опросника, касающихся активности пациента.

На момент включения в исследование медиана индекса BODE у пациентов 1-й группы составила 4 у. е., через 6 месяцев – 3 у. е. ($p<0,05$), во 2-й группе

Таблица 3

Динамика показателей опросника качества жизни (EQ-5D-5L) обследуемых пациентов на момент включения в исследование и через 6 месяцев, балл (Ме±SD)

Показатель	1-я группа		р	2-я группа		р
	начало исследования	через 6 месяцев		начало исследования	через 6 месяцев	
Подвижность	2±0,76	2±0,82	$_{1-2}>0,05$	3±0,82	2±0,65	$_{3-4}<0,05$
Уход за собой	1±0,45	1±0,54	$_{1-2}>0,05$	1±0,42	1±0,39	$_{3-4}>0,05$
Привычная повседневная деятельность	2±0,72	2±0,82	$_{1-2}>0,05$	3±0,78	2±0,66	$_{3-4}<0,05$
Боль/дискомфорт	1±0,71	2±0,63	$_{1-2}>0,05$	2±0,8	2±0,65	$_{3-4}>0,05$
Тревога/депрессия	1±0,54	1±0,64	$_{1-2}>0,05$	1±0,69	1±0,58	$_{3-4}>0,05$
ВАШ	45±7,79	46±7,55	$_{1-2}<0,05$	42±7,56	50±7,15	$_{3-4}<0,05$

– 3 и 3 у. е. соответственно ($p < 0,05$). При анализе составляющих данного индекса, влияющих на итоговое значение, почти полностью отсутствовала динамика по ОФВ₁ и шкале одышки. При этом отмечалась положительная динамика пробы 6-минутной ходьбы, а параметр «масса тела» практически никак не влиял на исход. Таким образом, положительная динамика может быть объяснена в наибольшей степени динамикой пробы 6-минутной ходьбы.

Заключение. Замена в комплексной терапии больных ХСН и ХОБЛ блокаторов рецепторов к ангиотензину (валсартан) на АРНИ валсартан/сакубитрил показала значимо лучшие результаты. Отмечалось более выраженное уменьшение уровня NT-proBNP, особенно у пациентов с ФВ <40%, что говорит о воздействии на патогенетические механизмы, связанные с формированием и прогрессированием ХСН. Положительный эффект терапии подтверждался уверенным приростом ФВ у данной когорты больных, что в значительной степени влияет на повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни. Уменьшение полости ЛП и снижение давления в ЛА говорит о регрессе не только левожелудочковой, но и правожелудочковой недостаточности, что косвенно свидетельствует о влиянии на патогенетические механизмы формирования ХСН при ХОБЛ. Улучшение качества жизни у пациентов 2-й группы на основании положительной динамики блоков «симптомы», «актив-

ность» опросника SGRQ и «подвижность», «привычная повседневная деятельность» и ВАШ опросника EQ-5D-5L также показывает преимущество применения валсартана/сакубитрила и повышает приверженность пациентов к назначенной терапии.

Несмотря на то, что использование комбинации валсартан/сакубитрил не было изучено в отношении больных, страдающих ХОБЛ, в больших рандомизированных исследованиях, исследование, проведенное нами, свидетельствует о преимуществе использования АРНИ в комплексной терапии коморбидных больных, страдающих ХСН и ХОБЛ.

Литература

1. Кароли, Н.А. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / Н.А. Кароли [и др.] // Тер. архив. – 2008. – № 3. – С. 20–24.
2. Лазебник, Л.Б. Полиморбидность в гериатрической практике: количественная и качественная оценка / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, Л.И. Ефремов // Клин. геронтология. – 2012. – № 1 (2). – С. 36–42.
3. Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2017. – № 18 (1). – С. 3–40.
4. Парфёнов, С.А. Современные направления профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву / С.А. Парфёнов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – № 63. – С. 1–7.
5. De Miguel, J. The association between COPD and heart failure risk: a review / J. De Miguel, J. Chancafe, R. Jiménez // Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. – 2013. – Vol. 8. – P. 305–312.

O.A. Kalimulin, A.V. Koltsov, V.V. Tyrenko, S.G. Bologov, V.I. Odin, E.N. Tsygan

Experience in the use of angiotensin receptor neprilysin inhibition in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease

Abstract. The results of evaluating the effectiveness of the use of an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (valsartan / sacubitrile) in addition to standard therapy in comorbid patients suffering from chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease are presented. It was revealed that the combination of valsartan / sacubitrile has a more pronounced therapeutic effect than the separate use of valsartan. At the same time, the level of the N-terminal cerebral natriuretic peptide decreases, especially in patients with a left ventricular ejection fraction of less than 40%, which indicates the effect on the pathogenetic mechanisms associated with the formation and progression of chronic heart failure. The effectiveness of the recommended combination of valsartan / sakubitrile is confirmed by a significant increase in the ejection fraction of the left ventricle of patients suffering from chronic heart failure, which significantly affects the increase in exercise tolerance and improving the quality of life. Improving the quality of life is confirmed by the positive dynamics of the «symptoms», «activity» blocks of the questionnaire for patients suffering from respiratory diseases, St. George's hospital and «mobility», «usual daily activities» of the quality of life questionnaire, which also shows the advantage of using valsartan / sakubitril and increases patient commitment to prescribed therapy. A decrease in the cavity of the left atrium and a decrease in pressure in the pulmonary artery indicates not only an improvement in the function of the left chambers of the heart, but also of the right ventricle.

Key words: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, natriuretic peptides, neprilysin, valsartan, sacubitril, questionnaire of St. George's Hospital, questionnaire for quality of life.

Контактный телефон: 8-911-246-83-47; e-mail: vmeda-nio@mil.ru