

Эффекты комбинации ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина на толерантность к физической нагрузке у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

Mohamed Abdel shafy Tabl, Tarek Samy Essawy

Университет Бенхи, Бенха, Египет.

Авторы

Mohamed A. Tabl*, ассистент кафедры кардиологии, врач кардиологического отделения, Университет Бенхи, Бенха, Египет.

Tarek S. Essawy, врач отделения заболеваний грудной клетки и легких, Университет Бенхи, Бенха, Египет.

Известно, что комбинация ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина (сакубитрил/валсартан) по сравнению с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) более эффективно снижает сердечно-сосудистую смертность у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса (СНснФВ). В то же время, влияние сакубитрила/валсартана на физическую нагрузку менее изучено.

Материалы и методы. В данное наблюдательное рандомизированное исследование было включено 100 пациентов со СНснФВ. Всем пациентам был проведен тест на сердечно-легочную нагрузку (СПЕТ) в начале и через 6 месяцев после непрерывной терапии сакубитрилом/валсартаном и оптимальной терапии при СН. Переход с иАПФ/БРА на комбинацию ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина осуществлялся перед началом исследования согласно рекомендациям.

Результаты. После 6-ти месяцев после приема сакубитрила/валсартана фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) возросла с 26 ± 5 до $29,6 \pm 8\%$, пиковое потребление кислорода (VO_2) возросло с $14,6 \pm 4$ до $17,3 \pm 5,2$ мл/кг/мин, кислородный пульс возрос с $11,6 \pm 4$ до $13,6 \pm 5$ мл/кг/мин и отношение $\Delta VO_2 / \Delta$ работа возросло с $9,1 \pm 2,5$ до $10,2 \pm 1,6$ мл/мин/вт ($p=0,0001$ для всех).

Заключение. Терапия сакубитрилом/валсартаном улучшила толерантность к физической нагрузке, а также показатели потребления кислорода и ФВЛЖ в течение 6-месячного наблюдения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сакубитрил/валсартан, тест на сердечно-легочную нагрузку.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 09.07.2019 г.

Принята: 12.09.2019 г.

Effects of Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Mohamed Abdel shafy Tabl, Tarek Samy Essawy

Autors

Mohamed Abdel Shafy Tabl, MD Cardiology, Department of Cardiology, Benha University, Egypt

Tarek Samy Essawy, MD Chest and pulmonary diseases, Department of Chest and pulmonary diseases, Benha University, Egypt

Objective. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (sacubitril/valsartan) is well known to be superior over angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARBs) in terms of reducing cardiovascular mortality in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). However the impact of sacubitril/valsartan therapy on exercise capacity versus ACEI/ARBs for such patients is less tested.

Methods. This non randomized observational study enrolled 100 patients with HFrEF. All participants underwent two sets of cardiopulmonary exercise tests (CPET) at baseline and after 6 months of non interrupted sacubitril/valsartan therapy in addition to optimal anti failure medications. Bridging from ACEI/ARBs to ARNI was done at baseline according to guidelines.

Results. After 6 months, patients received sacubitril/valsartan had significant improvement in LVEF from 26 ± 5 to 29.6 ± 8 %, peak oxygen consumption (VO_2) improved from 14.6 ± 4 to 17.3 ± 5.2 mL/kg/min, oxygen pulse increased from 11.6 ± 4 to 13.6 ± 5 mL/kg/min and $\Delta VO_2 / \Delta Work$ increased from 9.1 ± 2.5 to 10.2 ± 1.6 mL/min/watt ($p=0.0001$ for all).

Conclusion. Sacubitril/valsartan therapy improved exercise tolerance, peak oxygen consumption and LVEF up to 6 months of follow-up.

Keywords: Heart failure; sacubitril/valsartan; cardiopulmonary exercise test.

Conflict of interests: none declared.

Список сокращений

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
 ДАД — диастолическое артериальное давление
 иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
 САД — систолическое артериальное давление
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СН — сердечная недостаточность
 СНснФВ — сердечная недостаточностью и сниженная фракция выброса

СРЕТ — тест на сердечно-легочную нагрузку
 ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
 ЛЖ — левый желудочек
 ЧДД — частота дыхательных движений
 CO_2 — углекислый газ
 O_2 — кислород
 PARADIGM-HF — Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure
 VO_2 — пиковое потребление кислорода

Введение

Исследование Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF), выявило что терапия сакубитрилом/валсартаном значительно снизила сердечно-сосудистую и общую смертность у пациентов со сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса (СНснФВ) по срав-

нению с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эналаприлом [1]. Напротив, существует только несколько небольших исследований, направленных на изучение улучшения толерантности к физической нагрузке у пациентов с СНснФВ [2]. В 2019 году Palau и другие провели пилотное исследование, которое продемонстрировало увеличение пикового потребления кисло-

рода (VO_2) после начала терапии сакубитрилом/валсартаном, но время наблюдения было очень коротким — всего 1 месяц, а также выборка была небольшой [3].

Тест на сердечно-легочную нагрузку (СПЕТ) является наиболее точным в оценке функциональных возможностей у пациентов с СНснФВ, а также изучает такие параметры как: VO_2 , кислородный пульс и отношение скорости потребления кислорода к работе в Вт ($\Delta VO_2/\Delta \text{работа}$) [4]. Целью данного исследования является оценка влияния терапии сакубитрилом/валсартаном на различные параметры СПЕТ при большем размере выборки и в течение более длительного периода наблюдения.

Материалы и методы

Дизайн исследования и критерии включения

Нерандомизированное наблюдательное исследование проводилось в отделении кардиологии в госпитале университета Бенхи и страховом госпитале Бенхи с февраля по август 2019 года. Исследование включало в себя 100 пациентов с СНснФВ и низкой фракцией выброса (ФВ) (<35%). Сакубитрил/валсартан в минимальной переносимой дозе был назначен 2 р/д всем пациентам. Переход с иАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) на сакубитрил/валсартан осуществлялся перед началом исследования согласно рекомендациям. Пациенты получали сакубитрил/валсартан согласно последней стратегии национального страхования Египта. Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии включения:

- симптоматическая сердечная недостаточность (СН) II–IV класса по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию;
- фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 35%, измеренная с помощью 2D эхокардиографии;
- предыдущее лечение максимально переносимой дозой иАПФ/БРА в течение не менее 4-х месяцев.

Критерии исключения:

- госпитализация по поводу СН в течение последних 2-х месяцев;
- реваскуляризация миокарда в течение последних 3-х месяцев;
- сопутствующая сердечная ресинхронизирующая терапия во время наблюдения или в течение последних 6-ти месяцев;

- систолическое артериальное давление (САД) <100 мм рт.ст.;

- расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² или уровень К+в сыворотке >5,4 мэкв/л.;

- физическая неспособность выполнить СПЕТ.

Тест на сердечно-легочную нагрузку

СПЕТ выполнялся до назначения терапии сакубитрилом/валсартаном и через 6 месяцев после.

Все СПЕТ проводились на эргометре с использованием стандартного протокола. Стандартный разогрев проводился с исходной рабочей нагрузкой, равной 10 Вт, с постепенным ее увеличением (10 Вт/60 с). Был выполнен анализ выдыхаемого кислорода (O_2), углекислого газа (CO_2) и объемов. Во время теста шла запись ЭКГ в 12-ти отведениях, пульсоксиметрия и измерение частоты сердечных сокращений. Конечной точкой была сильная одышка или усталость [5].

Момент перехода с аэробного на анаэробный метаболизм (анаэробный порог) был вычислен с помощью анализа V-уклона с использованием вентиляционных эквивалентов и конечных давлений газов (O_2 и CO_2). Взаимосвязь между минутной вентиляцией и выработкой диоксида углерода (VE/VCO_2) также использовалась в качестве меры вентиляционной эффективности. Прогнозируемый процент VO_2 представляет собой достигнутый пик VO_2 с поправкой на возраст, вес и рост, выраженный в процентах с помощью уравнений Вассермана и Хансена [6].

Статистический анализ

Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Результаты СПЕТ сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных соответственно.

Результаты

Средний возраст исследуемой популяции — 59,8±3 года. Женщины составили 15% популяции. Согласно классификации СНснФВ по NYHA, большинство пациентов относились к II и III классам (60% и 38%), тогда как только два пациента (2%) — к IV классу. Средняя ФВ ЛЖ составила 26±5%. Среднее САД и диастолическое артериальное давление (ДАД) составили 116±13 и 72±2 мм рт.ст., соответственно. Начальная доза сакубитрила/валсартана составила (49/51 мг) у 31% пациентов,

Таблица 1

Начальные демографические данные

Начальные демографические данные	
Возраст, годы, среднее±СО	59,8±3
Женский пол, (%)	15 (15%)
САД, мм рт.ст., среднее±СО	116±13
ДАД, мм рт.ст., среднее±СО	72±2
Частота сердечных сокращений, удары/мин, среднее±СО	66±12
Гипертензия, (%)	52 (52%)
Сахарный диабет (%)	33 (33%)
СКФ расчетная, мл/мин/1,73 м ² , среднее±СО	67,5±24,1
ФВЛЖ (%), среднее±СО	26±5
II класс по NYHA, (%)	60 (60%)
III класс по NYHA, (%)	38 (38%)
IV класс по NYHA, (%)	2 (2%)
Начальная доза сакубитрила/валсартана 24/26 мг	69 пациентов
Начальная доза сакубитрила/валсартана 49/51 мг	31 пациент

однако у большинства пациентов (69%) она была ниже (24/26 мг) (таблица 1).

Тест на сердечно-легочную нагрузку и ФВЛЖ

Результаты СРЕТ показали значительное увеличение пикового потребления O_2 (VO_2) с $14,6±4$ до $17,3±5$ мл/кг/мин ($p<0,0001$). Было также зарегистрировано значительное увеличение предполагаемого VO_2 в процентах (10,9%) $53,8±14,1$ до $64,7±17,8$ ($p<0,0001$), а также значительное увеличение кислородного пульса с $11,5±3,0$ до $13,4±4,3$ мл/удары ($p<0,0007$). Кроме того, наблюдалось значительное увеличение в отношении $\Delta VO_2/\Delta$ работа с $34,1±6,3$ до $31,7±6,1$ ($p=0,005$). Все результаты СРЕТ представлены в таблице 2.

Во время наблюдения значительно снизилось САД с $116±13$ до $109±1$ мм рт.ст. ($p<0,0001$), но не являлось ограничением для терапии сакубитрилом/валсартаном ни в одном случае. Средняя

ФВЛЖ выросла с $26±5$ до $29,7±7\%$ ($p<0,0001$), и конечный объем ЛЖ возрос с $26±5$ до $29,7±7\%$ ($p<0,0001$), а также левожелудочковый конечный систолический объем снизился с $152±53$ до $146±62$ мл ($p=0,002$).

Результаты СРЕТ и ФВЛЖ, стратифицированные по максимальной переносимой дозе сакубитрила/валсартана

Сорок один пациент получал максимально высокую переносимую дозу сакубитрила/валсартана от 49/51 до 97/103 мг 2 р/д (группа 1), 59 пациентов получали максимально низкую переносимую дозу от 24/26 до 49/51 мг р/д (группа 2).

Во время наблюдения, в группе 1 было отмечено статистически значимое увеличение VO_2 ($15,43±2,2$ против $12,34±2,5$ мл/кг/мин в группе 2; $p=0,0008$). В группе 1 также зарегистрировано значительное увеличение ФВЛЖ $31,2±2\%$ против $28,1±3\%$ в группе 2 ($p<0,001$) и незначительное уменьшение САД — $115±53$ против $116±1$ мм рт.ст. для группы 2 ($p=0,07$) (Рис. 1).

Обсуждение

Традиционно СРЕТ использовался для отбора кандидатов для трансплантации сердца у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). С недавних пор СРЕТ начал использоваться для стратификации риска и оценки стратегий лечения [5]. СРЕТ является ценным методом диагностики у пациентов с СН [7]. В исследовании **PARADIGM-HF** сакубитрил/валсартан снижали смертность и количество госпитализаций у пациентов с СНснФВ по сравнению с эналаприлом. Тем не менее, до сих пор мало известно о том, как сакубитрил/валсартан влияет на сердечно-легочную функцию [1]. Только некоторые исследования показали увеличение толерантности к физической нагрузке после начала

Таблица 2

Результаты теста на сердечно-легочную нагрузку в начале и спустя 6 месяцев

Параметры СРЕТ	В начале	Через 6 месяцев	p
VO_2 , мл/кг/мин, среднее±СО	14,6±4	17,3±5	<0,0001
Предполагаемое VO_2 , %, среднее±СО	53,8±14,1	64,7±17,8	<0,0001
Кислородный пульс (мл/удар)	11,5±3,0	13,4±4,3	0,0007
Пиковое респираторное дыхательное отношение (РДО), среднее±СО	1,12±0,09	1,13±0,09	0,45
Пиковая работа, Вт, среднее±СО	70±22	88±29	<0,0001
$\Delta VO_2/\Delta$ работа, мл/мин/Ватт, среднее±СО	9,2±1,5	10,1±1,8	0,0001
Пиковая вентиляция, л/мин, среднее±СО	48,7±12,7	59,3±18,9	<0,0001
Пиковый дыхательный объем, л, среднее±СО	1,57±0,43	1,75±0,53	0,009
Пиковая частота дыхательных движений (ЧДД), ЧДД/мин, среднее±СО	30,5±6,7	33,3±7,2	0,006
VE/VCO_2 уклон, среднее±СО	34,1±6,3	31,7±6,1	0,005

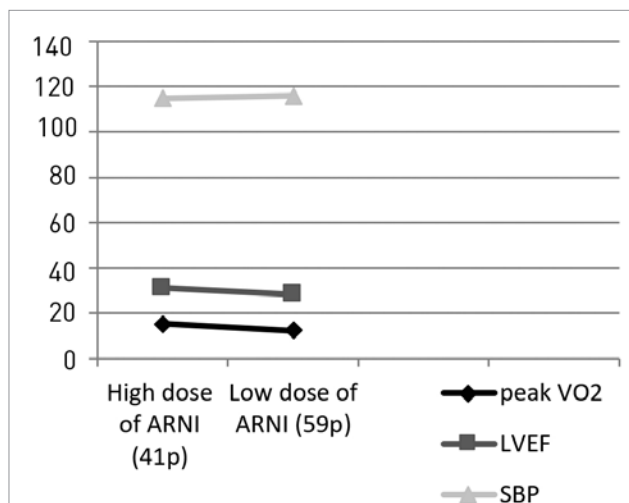


Рис. 1. Результаты CPET теста. ФВЛЖ и АД стратифицированные по максимально переносимой дозе сакубитрила/валсартана: снизу — высокая доза ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина; низкая доза ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина; справа — VO₂, ФВЛЖ, САД

терапии сакубитрилом/валсартаном у пациентов с СНснФВ [2].

В исследовании Palau и другие показали увеличение VO₂ у пациентов с СНснФВ после начала терапии сакубитрилом/валсартаном, в основном маленькими дозами. Исследование было ограничено очень коротким периодом наблюдения — 1 месяц и ограниченной выборкой — 33 пациента [3].

В настоящем исследовании мы изучали большую выборку (100 пациентов) в течение более длительного периода времени (6 месяцев), а также использовали более высокие дозы сакубитрила/валсартана до 97/103 мг 2 р/д у 41 % пациентов. Наблюдалось заметное улучшение всех параметров CPET во время терапии сакубитрилом/валсартаном в результате увеличения VO₂ (от 14,6±4 до 17,3±5 мл/кг/мин), вторично по отношению к улучшению работы сердца (таблица 2). Похожие результаты были получены Vitale G. и другими — увеличение VO₂ (+17% по отношению к начальному значению) и VE/VCO₂ (-7% по отношению к начальному значению) за время наблюдения, они заключили, что терапия сакубитрилом/валсартаном ассоциировалась с значительным улучшением толерантности к физической нагрузке, VO₂, вентиляторной эффективности через 6,2 месяца наблюдения [7].

Последнее время изучалось прогностическое значение CPET у пациентов с СНснФВ, особенно в сочетании с другими заболеваниями [5]. Swank и другие продемонстрировали, что на каждом 6 % увеличения VO₂ соответствует 8 % снижения сер-

дечно-сосудистой смертности или госпитализации в связи с СН (p<0,001) [8]. Arena и другие продемонстрировали ухудшение выживаемости в течение года от сердечно-сосудистых заболеваний (83,1 % против 99,2%; p<0,0001) и увеличение сердечно-сосудистых госпитализаций (50,6 % против 84,6%; p<0,0001) у пациентов с VE/VCO₂ уклоном ≥34 [9].

Анализ Vardeny и других в исследовании **PARADIGM-HF** продемонстрировал, что более низкие дозы сакубитрила/валсартана обладают сходным действием с эналаприлом; однако пациенты, принимающие низкие дозы, имели более высокий риск первичных конечных событий [10].

В данном исследовании пациенты, принимающие более высокие дозы, продемонстрировали улучшение параметров CPET по сравнению с пациентами, принимающими более низкие дозы. У 41 пациента, получающего сакубитрил/валсартан в дозах от 49/51 до 97/103 мг, VO₂ увеличился до 15,43±2,2 по сравнению с 12,34±2,5 мл/кг/мин у 59 пациентов, получавших более низкие дозы — от 24/26 до 49/51 мг (p=0,0008). В связи с этим ФВЛЖ была выше у пациентов, получавших более высокие дозы — 31,2±2% против 28,1±3% (p<0,001) и незначительно сниженное САД 115±53 против 116±1 мм рт.ст. (p=0,07) (см. рис. 1).

Ограничения исследования

Важным ограничением текущего исследования является небольшой размер выборки. Однако ни одна другая работа с большим размером выборки не изучало параметры CPET у пациентов с СНснФВ. Данное наблюдательное исследование не имело контрольной группы. В конечном итоге, в исследование было включено только 2 пациента IV классом СН по NYHA, и большинство пациентов имели II и III классы по NYHA во время приема препаратов.

Очевидно, необходимы дальнейшие исследования по этой теме.

Заключение

Терапия сакубитрилом/валсартаном улучшила толерантность к физической нагрузке у пациентов с СНснФВ в течение 6-месячного наблюдения. Более высокие дозы соответствовали лучшим показателям толерантности к физической нагрузке и ФВЛЖ.

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

Литература / References

1. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M., Rizkala A.R. et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371:993–1004.
2. Sgorbini L., Rossetti A. and Galati A. Sacubitril/valsartan: Effect on walking test and physical capability. *Cardiology.* 2017; 138, 17–20.
3. Palau P., Mollar A., Dominguez E., Sanchis, J., Bayés-Genís, A., Núñez, J. Early Sacubitril/valsartan-driven benefit on exercise capacity in heart failure with reduced ejection fraction: A pilot study. *Rev. Esp. Cardiol.* 2019; 72, 167–169.
4. Myers J., Gullestad L. The role of exercise testing and gas-exchange measurement in the prognostic assessment of patients with heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.* 1998; 13, 145–155.
5. Corrà U., Agostoni P.G., Anker, S.D., Coats A.J.S., Crespo Leiro M.G., de Boer R.A. et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20, 3–15.
6. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., Stringer W., Whipp B.J. Normal Values. In *Principles of Exercise Testing and Interpretation*, 4-th ed.; Weinberg, R., Ed.; Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2005. — pp. 160–182.
7. Vitale G., Romano G., Di Franco A., Caccamo G., Nugara C., Ajello L et. Al. Early Effects of Sacubitril/Valsartan on Exercise Tolerance in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (2), 262.
8. Swank A.M., Horton, J., Fleg, J.L., Fonarow, G.C., Keteyian, S., Goldberg, L., et al. HF-ACTION Investigators. Modest increase in peak VO_2 is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: Results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ. Heart Fail.* 2012; 5, 579–585.
9. Arena R., Myers J., Aslam S.S., Varughese E.B., Peberdy M.A. Peak VO_2 and VE/VCO_2 slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. *Am. Heart J.* 2004; 147, 354–360.
10. Vardeny O., Claggett B., Packer M., Zile M.R., Rouleau J., Swedberg K. et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: The PARADIGM-HF trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18, 1228–1234.