

УДК 616.12-008.315-08:315-08:616.15
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.11-19

ПОРІВНЯННЯ РІЗНОГО ПІДХОДУ ЛІКУВАННЯ ТА ОЦІНКА РІВНЯ hs-CTNT І NT-PROBNP У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНЬОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Авдєєв В. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. Вступ. Серцево-судинні захворювання займають перше місце серед летальності населення. Хронічна серцева недостатність (ХСН) серйозно впливає на якість життя пацієнтів, соціальні та економічні аспекти.

Мета дослідження. Дослідити та порівняти різний підхід лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Також проаналізувати рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, ліву передню низхідну артерію (ЛПНА), кінцевий діастолічний діаметр лівого шлуночка (КДДЛШ) та фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ).

Матеріали та методи. Рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові визначали за допомогою електрохемілюмінесценції. Значення ЛПНА, КДДЛШ вимірювали за допомогою діагностичної кольорової доплерівської ультразвукової діагностики серця до та після лікування, а ФВЛШ розраховували шляхом формули. Розрахунки велись статистичними методами.

Результати досліджень. У дослідженні брали участь 120 пацієнтів, які були випадковим чином розподілені на групу С/В (сакубітрилу/валсартану) та В групу (валсартану), по 60 випадків у кожній. Пацієнтам у групі С/В призначали сакубітрил/валсартан. Перебуваючи в групі В їм вводили валсартан. Велись спостереження за клінічними ефектами та побічними реакціями впродовж двох тижнів. Сакубітрил/валсартан є комбінованим інгібітором рецепторів ангіотензину II та неприлізину, терапевтичним препаратом для лікування ХСН. Це дослідження спрямоване на спостереження за впливом сакубітрилу/валсартану на клінічне лікування та високочутливий рівень серцевого тропоніну Т (hs-cTnT), N-кінцевого промозкового натрійуретичного пептиду (NT-ProBNP) у сироватці крові, покращення діаметра лівого передсердя (ПДЛП) та діастолічного розміру лівого шлуночка (ДРЛШ), а також фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) у пацієнтів із ХСН.

Виявлено 53 випадки позитивного ефекту в групі С/В (сакубітрилу/валсартану) та 42 у групі В (валсартану) ($P < 0,05$). Вісім учасників продемонстрували побічні реакції у групі С/В, тоді як у 17 – у контрольній групі В ($P < 0,05$). Рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, вимірювання ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ у групі С/В до початку лікування становили (23±7) нг/мл, (143±15) пг/мл, (49±5) мм, (68±6) мм та (31±6) %; у групі В були (26±10) нг/мл, (141±12) пг/мл, (49±4) мм, (67±3) мм та (30±6) % ($P > 0,05$), тоді як у групі С/В значення знизилися після лікування до (7±4) нг/мл, (116) пг/мл, (42±4) мм, (60±7) мм та (45±4) %; у В групі до (12±7) нг/мл, (131±5) пг/мл, (46±4) мм, (64±4) мм та (36±5) % ($P < 0,05$). Спостерігалися достовірні відмінності в межах однієї групи, до і після лікування ($P < 0,05$).

Висновки. Лікування сакубітрилом/валсартаном пацієнтів з ХСН покращує їх симптоми і заслуговує на клінічне застосування. Про це також свідчить значне покращення рівня hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, а також функції лівого шлуночка.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, hs-cTnT, NT-ProBNP, діаметра лівого передсердя, діастолічного розміру лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка.

Comparison of different treatment approaches and assessment of serum hs-cTnT and NT-ProBNP levels in patients with concomitant chronic heart failure.

Avdeev V.V.

Abstract. Introduction. Cardiovascular diseases rank first among the lethality of the population. Chronic heart failure (CHF) seriously affects patients' quality of life, social and economic aspects.

The aim of the study. To investigate and compare different approaches to the treatment of patients with chronic heart failure. Serum levels of hs-cTnT and NT-ProBNP, left anterior descending artery (LADA), left ventricular end-diastole diameter (LVEDD), and left ventricular ejection fraction (LVEF) are also analyzed.



Materials and methods. Serum levels of hs-cTnT and NT-ProBNP were determined by electrochemiluminescence. The values of LADA, LVEDD were measured using diagnostic color Doppler ultrasound of the heart before and after treatment, and LVEF was calculated using a formula. The calculations were carried out by statistical methods.

Results. Our study involved 120 patients who were randomly assigned to group C/B (sacubitril/valsartan) and group B (valsartan), 60 cases each. Patients in the C/B group were treated with sacubitril/valsartan; While in group B, they were given valsartan. Clinical effects and adverse reactions were monitored for two weeks. Sacubitril/valsartan is a combined angiotensin II and neprilysin receptor inhibitor; a therapeutic drug for the treatment of CHF. This study aims to monitor the effects of sacubitril/valsartan on clinical management and high-sensitivity serum cardiac troponin T (hs-cTnT), N-terminal pro-cerebral natriuretic peptide (NT-ProBNP), improvement of left atrial diameter (ILAD) and left ventricular diastolic size (LVDS), and left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with CHF.

There were 53 cases of positive effect in the C/B group (sacubitril/valsartan) and 42 in the B group (valsartan) ($P < 0.05$). Eight participants showed adverse reactions in the C/B group, while 17 showed adverse reactions in the B control group ($P < 0.05$). Serum Hs-cTnT and NT-ProBNP measurements of LADA, LVEDD and LVEF in the C/B group before initiation of treatment were (23 ± 7) ng/ml, (143 ± 15) pg/ml, (49 ± 5) mm, (68 ± 6) mm and (31 ± 6) %; Group B had (26 ± 10) ng/mL, (141 ± 12) pg/mL, (49 ± 4) mm, (67 ± 3) mm, and (30 ± 6) % ($P > 0.05$), while in group C/B the values decreased after treatment to (7 ± 4) ng/mL, (116 ± 5) pg/mL, (42 ± 4) mm, (60 ± 7) mm, and (45 ± 4)%; in group B up to (12 ± 7) ng/ml, (131 ± 5) pg/ml, (46 ± 4) mm, (64 ± 4) mm and (36 ± 5) % ($P < 0.05$). There were significant differences within the same group, before and after treatment ($P < 0.05$).

Conclusions. Treatment with sacubitril/valsartan in patients with CHF improves their symptoms and deserves clinical use. It is also evidenced by a significant improvement in serum hs-cTnT and NT-ProBNP levels, as well as left ventricular function.

Key words: chronic heart failure, hs-cTnT, NT-ProBNP, left atrial diameter, left ventricular diastolic size, left ventricular ejection fraction.

Вступ

Зі зростанням старіння населення захворюваність і смертність від хронічної серцевої недостатності (ХСН) має тенденцію до зростання, і при п'ятирічній виживаності близько 50% це є серйозною загрозою для здоров'я людини [1,2]. ХСН є термінальною стадією більшості захворювань міокарда. Такий стан виникає в результаті різних форм пошкодження кардіоміоцитів, і воно змінює структуру кардіоміоцита, що призводить до ремоделювання серця і в кінцевому підсумку пригнічує функцію перекачування крові серця. Задихка, набряк і швидка стомлюваність є основними характеристиками клінічного синдрому [3,4].

Хронічна серцева недостатність тривалий період у першу чергу асоціювалася з порушенням скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка, що є проявом систолічної та діастолічної дисфункції. З огляду на сучасні уявлення про патофізіологію синдрому хронічної серцевої недостатності (ХСН), систолічна дисфункція розглядається як один з етіологічних факторів поряд зі змінами товщини та дилатації стінок міокарда і структури діастолічного наповнення, тобто всього, що входить в поняття ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) [5,6].

У наші часи використовується термін «діастолічна дисфункція». Діастола порушується

також при систолічній СН і вважається більш стресовою з подальшим погіршенням непереносимості фізичних навантажень і визначає прогноз і порушення систолічного скорочення, тому СН є загальним утворенням з обома фенотипами [7,8].

Ознаки діастолічної дисфункції міокарда виявляються у людей з практично з будь-якими захворюваннями серця. Так, у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) трапляється в 50–90 % випадків і тісно корелює зі ступенем підвищення артеріального тиску (АТ) та наявністю АГ. Поширеність ДДЛШ у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД) без клінічних проявів вад серця виявляється в 75% випадків. Поєднання ЦД типу 2 з АГ збільшує частоту виявлення ознак ДДЛШ [9].

Сакубітріл/валсартан вперше був згаданий у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо гострої та хронічної систолічної серцевої недостатності у 2016 році. Який уявляє собою комбінацію блокатора рецепторів ангіотензину (валсартан) і інгібітора неперилізіну (сакубітріл) [10].

У нашому дослідженні ми порівняли лікування сакубітрілом/валсартаном з лікуванням валсартаном, поєднали загальне лікування пригніченням неперилізіну та блокатором ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

спостерігали клінічні ефекти, проаналізували рівні hs-cTnT та NTProBNP у сироватці крові та виміряли значення ЛПНА, КДДЛШ, ФВЛШ, щоб з'ясувати, чи можуть сакубітрил/валсартан покращити рівні hs-cTnT та NTProBNP у сироватці крові та функцію лівого шлуночка.

Мета дослідження

Удосконалити підхід лікування та визначити і проаналізувати основні маркери, параметри серцевої діяльності у пацієнтів із супутньою хронічною серцевою недостатністю.

Матеріали та методи

Стан функції кровообігу вивчався у 120 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), діагностованих та знайдених на лікуванні основного захворювання у від-

діленні анестезіології та інтенсивної терапії комунального некомерційного підприємства «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» закарпатської обласної ради. На основі критеріїв включення та виключення вони були розділені на групу С/В (сакубітрилу/валсартану) та групу В (валсартану), по 60 випадків у кожній. Основні захворювання та причина серцевої недостатності пацієнтів подані в таблиці 1. Вихідні дані були отримані від пацієнтів до початку лікування (табл. 1). Пацієнтам обох груп проводили інтенсивну терапію за локальним протоколом, розробленим відповідно до діючого протоколу МОЗ України. За демографічними та антропометричними показниками обстежені пацієнти не відрізнялися. Всім пацієнтам була надана письмова інформована згода.

Таблиця 1

Вплив сакубітрилу/валсартану на ХСН (вихідні дані пацієнтів двох груп)

Змінні	Група С/В (n=60)	Група В (n=60)	Значення P
Вік, роки	70.53±7.05	70.00±7.51	0.834
Чоловіки, (%)	46 (76.67)	42 (70.00)	0.409
NYHA класифікація, n (%)			
II	11 (18.33)	14 (23.33)	0.500
III	25 (41.67)	21 (35.00)	0.453
IV	24 (40.00)	25 (41.67)	0.853
Основні захворювання, n (%)			
Гіпертонія	42 (70.00)	40 (66.67)	0.882
Діабет	33 (55.00)	37 (61.67)	0.514
Ниркова недостатність	18 (30.00)	14 (23.33)	0.492
Аритмія	12 (20.00)	9 (15.00)	0.529
Гіперліпідемія	10 (16.67)	14 (23.33)	0.364
Гіперурикемія	18 (30.00)	16 (26.67)	0.764
Хронічні захворювання легенів	6 (10.00)	4 (6.67)	0.773
Інші захворювання	4 (6.67)	6 (10.00)	0.772
Причина серцевої недостатності, n (%)			
Ішемічна хвороба серця	41 (68.33)	44 (76.67)	0.078
Дилатаційна кардіоміопатія	9 (15.00)	7 (11.67)	0.591
Гіпертонічна хвороба серця	8 (13.33)	6 (10.00)	0.570
Клапанні вади серця	2 (3.33)	3 (1.67)	0.648
Систолічний тиск	139.60±10.78	140.82±10.77	0.740
Діастолічний тиск	83.24±9.38	83.35±9.79	0.972
Частота серцевих скорочень, ударів у хв	86.65±17.97	92.24±14.94	0.390



Продовження табл. 1

Концентрація калію, ммоль/л	4.32±0.54	4.19±0.58	0.472
Рівень креатиніну, мкмоль/л	103.21±26.0	104.82±26.4	0.859
Медикаментозний статус інгібіторів АПФ	42 (70.00)	40 (66.67)	0.695
Інгібітори АПФ	10 (16.67)	12 (20.00)	0.637
Еналаприл	6 (10.00)	5 (8.33)	0.752
Фозиноприл	2 (3.33)	4 (6.67)	0.675
Раміприл	1 (1.67)	2 (3.33)	1.000
Периндоприл	1 (1.67)	1 (1.67)	1.000
Інгібітори ангіотензину II	32 (53.33)	28 (46.67)	0.468
Валсартан	16 (26.67)	13 (21.67)	0.522
Лозартан	10 (16.67)	8 (13.33)	0.609
Телмісартан	4 (6.67)	6 (10.00)	0.509
Ірбесартан	2 (3.33)	1 (1.67)	1.000
Основні лікарські засоби, n (%)			
Бета-адреноблокатори	54 (90.00)	56 (93.33)	0.989
Метопролол	48 (80.00)	52 (86.67)	0.695
Бісопролол	6 (10.00)	4 (6.67)	
Антагоністи альдостерону	60 (100.00)	60 (100.00)	0.835
Спіронолактон	60 (100.00)	60 (100.00)	
Петльові діуретики	60 (100.00)	60 (100.00)	0.835
Фуросемід	42 (70.00)	47 (78.33)	0.835
Торасемід	18 (30.00)	13 (21.67)	
Дигіталіс	48 (80.00)	52 (86.67)	0.801
Дигоксин	48 (80.00)	52 (86.67)	
Протидіабетичні засоби	33 (55.00)	37 (61.67)	0.720
Гіперхолестеремія	10 (16.67)	14 (23.33)	0.454
Препарати, що знижують урати	18 (30.00)	16 (26.67)	0.649
Інші препарати	6 (10.00)	4 (6.67)	0.709

До початку лікування не було статистично значущих відмінностей у вихідних даних пацієнтів у двох групах, $P > 0,05$.

Критерії включення були такі:

- 1) вік >60 років;
- 2) точний діагноз ХСН класу II–IV, із ФВЛШ 40%;
- 3) припинити застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) принаймні на 36 годин;
- 4) відсутність пухлин або аутоімунних захворювань;
- 5) підписали інформовану згоду на лікування.

Критерії виключення були такими:

- 1) гостра серцева недостатність;

2) серйозні захворювання печінки, нирок або інших важливих органів;

3) серцева недостатність, спричинена анемічною хворобою серця, легеневою серцею, гіпертиреозною кардіопатією, вродженою та ідіопатичною кардіоміопатією, клапанними вадами серця, вродженими вадами серця, злоякісною пухлиною та гострим інфарктом міокарда;

4) систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень <55 уд/хв,

5) гіперкаліємія;

6) психічні захворювання;

7) неналежне дотримання лікування;

8) алергічна або інша побічна реакція на лікарські засоби, що використовуються в цьому дослідженні.

9) відсутність письмової згоди пацієнта.

До початку цього дослідження медикаментозний статус інгібіторів АПФ або БРА більше 36 годин знаходився в таблиці 1. Залежно від їх стану, всім пацієнтам призначали загальні методи лікування, такі як антагоністи альдостерону, дигіталіс та петльові діуретики, як показано в таблиці 1. На додаток до цих загальних методів лікування, пацієнтам у групі С/В призначали сакубітрин/валсартан перорально по 50 мг двічі на добу; у той час як пацієнти в групі В отримували валсартан перорально по 80 мг один раз на добу.

Через 2 тижні спостерігалися клінічні ефекти та будь-які побічні реакції, аналізувалися рівні hscTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, а в обох досліджуваних групах вимірювали ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ. Клінічні критерії оцінки лікування включали наступне:

1) виражений і помітний вплив на симптоми задишки, набряків і відсутності втоми, поліпшення серцевої функції двох класів або відновлення до класу I за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація);

2) очевидне поліпшення симптомів задишки, набряків і втоми, серцева функція покращилася на один клас, але не досягла I класу NYHA;

3) відсутність позитивного або негативного впливу на симптоми задишки, набряків і втоми, відсутність будь-яких позитивних або негативних змін у серцевій функції, які можуть потребувати госпіталізації.

Ці критерії були відзначені як класифікаційні назви «значний ефект», «ефект» і «відсутність ефекту» відповідно.

Частота виникнення побічних реакцій визначалася ангіоневротичним набряком, артеріальною гіпотензією, гіперкаліємією та тяжкою нирковою недостатністю. Пацієнтам вимірювали артеріальний тиск два рази на добу. У всіх пацієнтів було взято 4 мл крові в пробірках з розділюючим гелем. Кров відстоювали протягом 10 хвилин, а потім центрифугували протягом 10 хвилин при 3000 об/хв. Концентрації рівнів калію та креатиніну в крові визначали іонно-селективним електродним методом та ферментативним методом відповідно. Рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові визначали за допомогою елек-

трохемілюмінесценції. Крім того, значення ЛПНА, КДДЛШ вимірювали за допомогою діагностичної кольорової доплерівської ультразвукової діагностики серця (CX50, Philips, Нідерланди) до та після лікування, а ФВЛШ розраховували шляхом ділення об'єму крові, що викачується з лівого шлуночка за удар (ударний об'єм), на об'єм крові, зібраної в лівому шлуночку наприкінці діастолічного наповнення (кінцевий діастолічний об'єм).

Дані вимірювань були представлені як середнє значення $\pm$ SD, а аналіз коваріації (ANCOVA) і t-критерія Стюдента були використані для аналізу відмінностей між двома групами. Дані нумерації були представлені у вигляді співвідношень, а для аналізу відмінностей між двома групами використовувався тест хі-квадрат. Усі дані були проаналізовані за допомогою статистичного пакету для соціальних наук (SPSS) версії 17.0 (SPSS, Inc., Чикаго, США); $P < 0,05$ було визнано статистично значущим.

Результати досліджень

Оцінка терапевтичних ефектів, побічних реакцій: як показано в таблиці 2, у групі С/В (сакубітрин/валсартану) було зафіксовано 53 випадки ефекту - значний ефект 18 випадків, ефект 35 випадків, 7 випадків без ефекту та 42 випадки у групі В (валсартану) - значний ефект 4 випадки, ефект 38 випадків, відсутність ефекту 18 випадків. Позитивно ефективна частота клінічного лікування в групі С/В становила 88,33 % порівняно з 70,00 % у групі В. Ця різниця була статистично достовірною ($P < 0,05$). У восьми учасників (артеріальна гіпотензія – сім випадків, тяжка ниркова недостатність – один випадок) спостерігалися побічні реакції у групі С/В, тоді як у групі В – 17 випадків (артеріальна гіпотензія – сім випадків, гіперкаліємія – три випадки, тяжка ниркова недостатність – сім випадків). Частота виникнення побічних реакцій у групі С/В порівняно з групою В становила 13,33 % та 28,33 % відповідно; різниця також була статистично значущою ($P < 0,05$). Вісім учасників (серцева функція погіршилася в шести випадках, гострий інфаркт міокарда – два випадки, тяжка ниркова недостатність – один випадок, інсульт – нуль) в групі С/В, тоді як у групі В було 17 випадків (серцева функція погіршилася 15 випадків, гострий інфаркт міокарда – один випадок, тяжка ниркова недостатність – сім випадків, інсульт – 0 випадків).



Таблиця 2

Ефект від лікування двох груп

Результати	С/В група (n = 60)	В (n = 60)	Значення Р
Лікувальна дія, n (%)	53 (88.33) *	42 (70.00)	< 0.05
Значний ефект	18 (30.00)	4 (6.67)	
Ефект	35 (58.33)	38 (63.33)	
Відсутність ефекту	7 (11.66)	18 (30.00)	
Побічна реакція, n (%)	8 (13.33) *	17 (28.33)	< 0.05
Ангіоневротичний набряк	0 (0.00)	0 (0.00)	
Артеріальна гіпотензія	7 (11.67)	7 (11.67)	
Гіперкаліємія	0 (0.00)	3 (5.00)	
Тяжка ниркова недостатність	1 (1.67)	7 (11.67)	
Погіршення серцевої функції	6 (10.00)	15 (25.00)	
Гострий інфаркт міокарда	2 (3.33)	1 (1.67)	
Тяжка ниркова недостатність	1 (1.67)	7 (11.67)	
Інсульт	0 (0.00)	0 (0.00)	

Порівняно з групою В (валсартану) після лікування позитивний ефективний показник клінічного лікування групи С/В (сакубітрил/валсартан) був вищим, а побічна реакція – нижчою. * $P < 0,05$.

Визначення рівнів hs-cTnT та NT-ProBNP сироватки крові до та після лікування: Як показано в таблиці 3, рівні hs-cTnT та NT-ProBNP сироватки крові в групі С/В до початку лікування становили (23±7) нг/мл та (143±15) пг/мл відповідно; однак рівні в групі В становили (26±10) нг/мл та (141±12) пг/мл, відповідно. Статистично значущої різниці в цих рівнях між двома групами не виявлено ($P < 0,05$). На

протипагу цьому, рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові у групі С/В знижувалися після лікування до (7±4) нг/мл та (116±5) пг/мл відповідно, а в групі В – до (12±7) нг/мл та (131±5) пг/мл, відповідно. Відмінності між двома групами були статистично значущими ($P < 0,05$). Також спостерігалися достовірні відмінності в межах однієї групи до і після лікування ($P < 0,05$), як показано у таблиці 3.

Таблиця 3

Рівні hs-cTnT і NT-ProBNP у сироватці крові до і після лікування (пг/мл), $\bar{x} \pm s$

Групи	n	hs-cTnT (нг/мл) До лікування	hs-cTnT (нг/мл) Після лікування	Р Значення	NT-ProBNP (пг/мл) До лікування	NT-ProBNP (пг/мл) Після лікування	Значення Р
Група С/В	60	23±7	7±4	<0.05	143±15	116±5	< 0.05
Група В	60	26±10	12±7	<0.05	141±12	131±5	< 0.05
Значення Р		0.092	0.001		0.670	0.006	

Порівняно з групою валсартану після лікування, рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові в групі С/В (сакубітрил/валсартану) були нижчими, $P < 0,05$. Порівняно з групою С/В (сакубітрил/валсартану) до початку лікування, клінічне лікування могло покращити рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові у групі С/В, $P < 0,05$ та те саме у групі В (валсартану).

Вимірювання значення ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ до та після лікування: до початку лікування вимірювання ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ становили (49±5) мм, (68±6) мм та (31±6) % у групі С/В та (49±4) мм, (67±3) мм та (30±6) % у

групі В відповідно. Статистично значущої різниці в цих значеннях між двома групами не виявлено ($P > 0,05$). Вимірювання ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ у групі С/В знизилися після лікування до (42±4) мм, (60±7) мм та (45±4) мм від-

повідно, а в групі В до (46 ± 4) мм, (64 ± 4) мм та $(36 \pm 5)\%$ відповідно. Відмінності між двома групами були статистично значущими

($P < 0,05$). Також спостерігалися значні відмінності в межах однієї групи, до і після лікування ($P < 0,05$), як показано у таблиці 4.

Таблиця 4

Вимірювання ЛПНА, КДДЛШ і ФВЛШ до та після процедур, $x \pm s$

Група	n	ЛПНА (mm) До лікування	ЛПНА (mm) Після лікування	Значення Р	КДДЛШ (mm) До лікування	КДДЛШ (mm) Після лікування	Значення Р	ФВЛШ (%) До лікування	ФВЛШ (%) Після лікування	Значення Р
Група С/В	60	49 ± 5	42 ± 4	< 0.05	68 ± 6	60 ± 7	< 0.05	31 ± 6	45 ± 4	< 0.05
Група В	60	49 ± 4	46 ± 4	< 0.05	67 ± 3	64 ± 4	< 0.05	30 ± 6	36 ± 5	< 0.05
Значення Р		0.893	0.013		0.579	0.048		0.749	0.749	

Після лікування, порівняно з групою В (валсартану), показники ЛПНА, КДДЛШ у групі С/В (сакубітрілу/валсартану) явно знизилися, а ФВЛШ значно покращився, $P < 0,05$. У порівнянні з групою В до початку лікування, клінічне лікування може покращити вимірювання ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ у групі С/В, $P < 0,05$.

Обговорення результатів. ХСН є формою клінічного синдрому, основними характеристиками якого є задишка, набряки та втома. Це викликано стійким пошкодженням міокарда, що призводить до зниження функції серцевого насоса, що серйозно впливає на якість життя пацієнтів. Дослідження показали, що використання спільного тесту hs-cTnT та NT-ProBNP має значення для клінічної діагностики та прогнозу для пацієнтів із ХСН. [11]

Hs-cTnT є одним із білків зв'язку скорочення збудження кардіоміоцитів. Завдяки своїй чутливості, специфічності, відтворюваності та нижчому порогу виявлення, ніж традиційний серцевий тропонін Т (cTnT), він став золотим стандартом діагностики пошкодження міокарда [12,13] і позитивно пов'язаний зі ступенем пошкодження міокарда [14]. При виникненні серцевої недостатності насосна функція серця знижується, викликаючи ішемію міокарда за рахунок зниження перфузії коронарних артерій. Для компенсації частота серцевих скорочень швидко збільшується. Це в кінцевому підсумку призводить до пошкодження кардіоміоцитів, які виділяють hs-cTnT в кров. Що ще важливіше для його ролі як аналізу, рівень hs-cTnT позитивно корелює з тяжкістю захворювання [15,16] таким чином, що можна виміряти рівень серцевої недостатності та визначити прогноз [17,18].

NT-proBNP використовується для діагностики ХСН ESC з 2005 року [19]. Це 76-амінокислотний сегмент N-кінцевого пептидного гормону, що виділяється в основному шлуночковим міокардом при навантаженні, що виникає в результаті розщеплення промоз-

кового натрійуретичного пептиду (proBNP) [20,21]. NT-ProBNP є більш надійним для діагностики ХСН через його стабільність, відсутність біологічної активності, хорошу специфічність і чутливість. Він також не піддається впливу повсякденної діяльності та постуральних змін і має тривалий період напіввиведення, що забезпечує зручний період для тестування. Нещодавні звіти показали, що рівень NT-ProBNP у сироватці крові може бути використаний для оцінки серцевої функції у пацієнтів та прогнозу [22].

Комбінація інгібіторів АПФ та антагоністів альдостерону без протипоказань була рекомендована пацієнтам із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду [23]. Незважаючи на те, що пацієнти із серцевою недостатністю лікуються оптимізованими інгібіторами АПФ та антагоністами альдостерона, прогнозується майже на 50% більше випадків ХСН до 2030 року [24]. Це свідчить про те, що існує нагальна потреба у вивченні нових терапевтичних препаратів та нових мішеней втручання для лікування цього стану.

Сакубітріл/валсартан є комбінованим блокатором рецепторів ангіотензину II та інгібітором неприлізину. При серцевій недостатності напруга стінки лівого шлуночка буде збільшуватися зі збільшенням серцевого тиску або об'ємного навантаження, а це напружує кардіоміоцити [25]. Це, в свою чергу, викликає підвищену секрецію натрійуретичного пептиду та активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) через нейрогуморальну та ендокринну регуляцію. Неприлізин є ключовим ферментом у



деградації біоактивного натрійуретичного пептиду, який може сприяти натрійурезу та розширенню судин. Він широко поширений, головним чином у проксимальних ниркових канальців, але також розподілений у кардіоміоцитах, гладком'язових клітинах і нейтрофілах, а також у клітинах ендотелію судин. Розвиток серцевої недостатності також невіддільний від надмірної активації РААС, яка здатна посилювати запальні реакції і призвести до апоптозу кардіоміоцитів і, в кінцевому підсумку, до ремоделювання серця [26]. Крім того, він може підвищувати рівень біологічно активного натрійуретичного пептиду [27]. Завдяки інгібуючій дії сакубітрилу на не-прилізин, зменшенню деградації натрійуретичного пептиду та інгібування РААС валсартаном – блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), комбінований ефект двох препаратів може розширити судини, сприяти натрійурезу, ще більше пригнічувати ремоделювання серця і, нарешті, покращити виживаність пацієнтів із серцевою недостатністю [28].

Крім інших симптомів, пацієнти з ХСН часто страждають від хронічного кашлю, викликаного хронічним застоєм легенів або набряком легень, що обмежує застосування препаратів ігібаторів АПФ. Саме з цієї причини для контрольної групи був обраний препарат БРА, який не викликав дратівливого сухого кашлю.

Це дослідження показує, що терапевтичний вплив сакубітрилу/валсартану, комбінації блокатора рецепторів ангіотензину та інгібітора не-прилізину, на клінічне лікування ХСН був значно більшим, а побічні реакції меншими, ніж при застосуванні лише валсартану. Ми також показали рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, а також вимірювання ЛПНА та КДДЛШ у двох групах, що значно перевищують норму. ФВЛШ був набагато нижчим за

норму до початку лікування. Однак після лікування рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові у двох групах значно знизилися, вимірювання ЛПНА, КДДЛШ знизилися, а ФВЛШ значно покращився. Це вказує на те, що застосування сакубітрилу/валсартану та валсартану як загального лікування пацієнтів із ХСН може значно знизити рівень hs-cTnT у сироватці крові та NT-ProBNP, як наслідок значно покращити вимірювання ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ, припускаючи, що зниження рівня NT-ProBNP може бути пов'язане з покращенням структури серця, що також може покращити ФВЛШ. Крім того, рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, показники ЛПНА, КДДЛШ також значно знизилися, а ФВЛШ значно покращився у тій же групі після лікування. Покращення групи сакубітрилу/валсартану було більш очевидним зі значними відмінностями, які повністю показали, що лікування ХСН сакубітрилом/валсартаном було більш ефективним, ніж валсартан.

Висновки

У результаті дослідження встановлено, що лікування сакубітрилом/валсартаном пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю покращує їх симптоми: знижує задишку, нормалізує артеріальний тиск, зменшує набряки та знижує втому, тому заслуговує на клінічне застосування. Напруга стінки лівого шлуночку знижується і покращується його функція, уповільнюється апоптоз кардіоміоцитів і, в кінцевому підсумку, це призводить до пригнічення ремоделювання серця, що веде до покращення виживаності пацієнтів із серцевою недостатністю. Про це також свідчить значне покращення рівня hs-cTnT та NT-ProBNP, а також ЛПНА, КДДЛШ і ФВЛШ у сироватці крові після отриманого лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aleksandrova EB, Sidorenko BA. Brain natriuretic peptide for early diagnosis of chronic heart failure in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologija* 2012; 52:27-32.
2. Ji CL, Nomi A, Li B, Shen C, Song BC, Zhang JG. Increased plasma soluble fractalkine in patients with chronic heart failure and its clinical significance. *Int Heart J* 2019; 60: 701-7.
3. Loretta Fala. Entresto (Sacubitril/Valsartan): first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor FDA approved for heart failure. *Am Health Drug Benefits* 2016; 3: 78-82.
4. Tian H-P, Sun Y-H, He L, Yi YF, Gao X, Xu DL. Singlestranded DNA-binding Protein 1 abrogates cardiac fibroblast proliferation and collagen expression induced by angiotensin II. *Int Heart J* 2018; 59: 1398-408.
5. Tennøe AH, Murbræch K, Andreassen JC, Fretheim H, Garen T, Gude E et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction Predicts Mortality in Patients With Systemic Sclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018. 72(15). 1804–1813. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.068

6. Nagueh SF. Classification of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure Diagnosis and Prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018. 31(11), 1209–1211. doi: 10.1016/j.echo.2018.09.011
7. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Poyatos S, Vidal B & Stiges M. Differential clinical implications of current recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018. 31(11), 1203–1208. doi: 10.1016/j.echo.2018.08.011
8. Prasad SB, Lin AK, Guppy-Coles KB, Stanton T, Krishnasamy R, Whalley GA. Diastolic dysfunction assessed using contemporary guidelines and prognosis following myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018. 31(10), 1127–1136. doi: 10.1016/j.echo.2018.05.016
9. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sørensen T, Jensen JS, Cheng S et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2017. 135(5), 426–439. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825
10. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J* 2015; 36: 434-9.
11. Yong-hao WU, Wei-hao W, Hai-yun LIN, Le-hua D. Value of combined detection of NT-proBNP and hs-cTnT in patients with chronic cardiac insufficiency. *Chin Mod Med* 2017; 24: 37-9.
12. Sanuki Y, Sonoda S, Muraoka Y, et al. Impact of high-sensitivity cardiac troponin elevation in relation to diagnostic invasive intravascular imaging for the assessment of coronary artery disease. *Int Heart J* 2019; 60: 601-7.
13. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2011; 97: 823-31.
14. Garbern JC, Gauvreau K, Blume ED, Singh TP. Is myocarditis an independent risk factor for post-transplant mortality in pediatric heart transplant recipients? *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002328.
15. Von Lueder TG, Krum H. New medical therapies for heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 730-40.
16. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131: 54-61.
17. Beatty AL, Ku IA, Robert H, DeFilippi CR, Schiller NB, Whooley MA. High-sensitivity cardiac troponin T and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 763-9.
18. Koenig W, Breitling LP, Hahmann H, Wüsten B, Brenner H, Rothenbacher D. Cardiac troponin T measured by a high-sensitivity assay predicts recurrent cardiovascular events in stable coronary heart disease patients with 8-year follow-up. *Clin Chem* 2012; 58: 1215-24.
19. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2012; 110: 870-6.
20. Park JK, Park EA, Lee W, et al. Baseline MRA predicts the treatment response to vasodilator udenafil in patients with secondary Raynaud's phenomenon. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl 86): S-167.
21. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med* 2018; 283: 530-43.
22. Holl MJ, van den Bos EJ, van Domburg RT, Fouraux MA, Kofflard MJ. NT-proBNP is associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation presenting to the emergency department. *Clin Cardiol* 2018; 41: 400-5.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-327.
24. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 606-19.
25. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 401-14.
26. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
27. Chirinos JA, Sweitzer N. Ventricular-arterial coupling in chronic heart failure. *J Card Fail Rev* 2017; 3: 12-8.
28. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 333-40.