

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Опыт применения валсартана/сакубитрила у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

**А.В. ПРИКОЛОТА - к.мед.н., доцент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО ,
Е.С.МИХАЙЛИЧЕНКО - к.мед.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2,
О.А.ПРИКОЛОТА - к.мед.н., доцент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО,
И.А.ГОЛОДНИКОВ - К.мед.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2**

**Избранные вопросы терапии. Посвящена памяти профессора А.И. Дядыка
7 июня 2024**

Актуальность

- **фибрилляция предсердий (ФП) наиболее распространенная аритмия (2,3–3,4% в целом)**
 - **распространенность ФП удвоится к 2050 г.**

- ФП приводит к значимому повышению:**
- **риска ТЭО (тромбоэмболических осложнений)**
 - **сердечно-сосудистой и общей смертности**

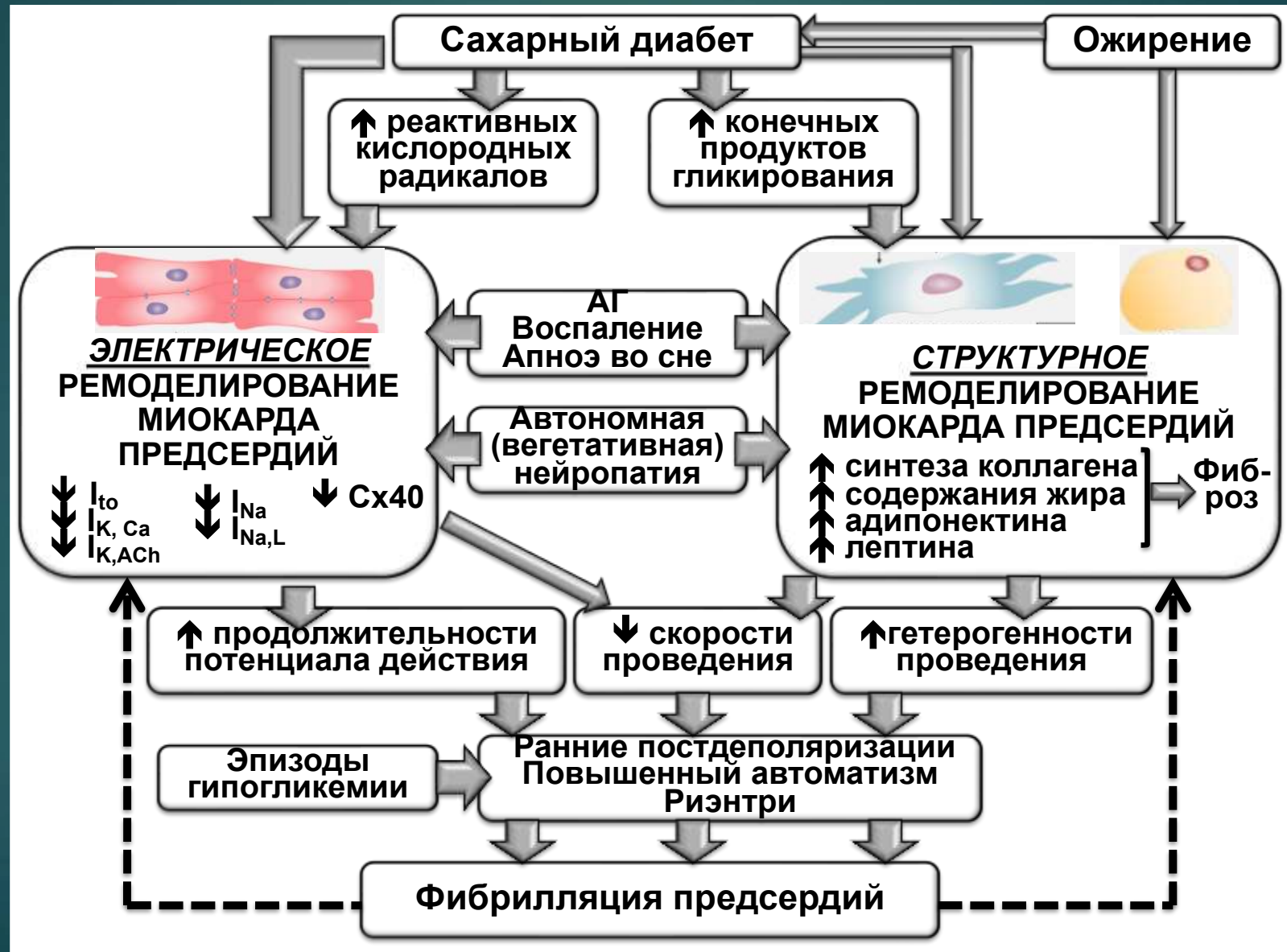
СД любого типа – независимый фактор риска развития ФП: чем больше продолжительность диабета и хуже его компенсация, тем значительно повышается риск развития ФП

- **Риск развития ФП у лиц с СД ежегодно увеличивается примерно на 3 %; чем выше гликированный гемоглобин (HbA1C), тем это повышение больше**
- **ФП и СД являются факторами риска развития ХСН, и ухудшают ее течение**

Патофизиология СД и ФП



Особенности патогенеза ФП при СД 2 типа



Лечебная тактика: «Upstream» терапия

Обладает доказанной в РКИ **самостоятельной способностью уменьшать риск развития ФП и снижать вероятность возникновения ее рецидивов**

Имеет благоприятные метаболические и многообразные органопротекторные эффекты при СД, а также способность снижать общую и сердечно-сосудистую смертность

- ▶ **ингибиторы АПФ / сартаны / АРНИ?**
- ▶ **АМР**
- ▶ **β -АБ**
- ▶ **Статины (аторвастатин)**
- ▶ **иНГЛТ-2 (при СД и ХБП/ХСН)**

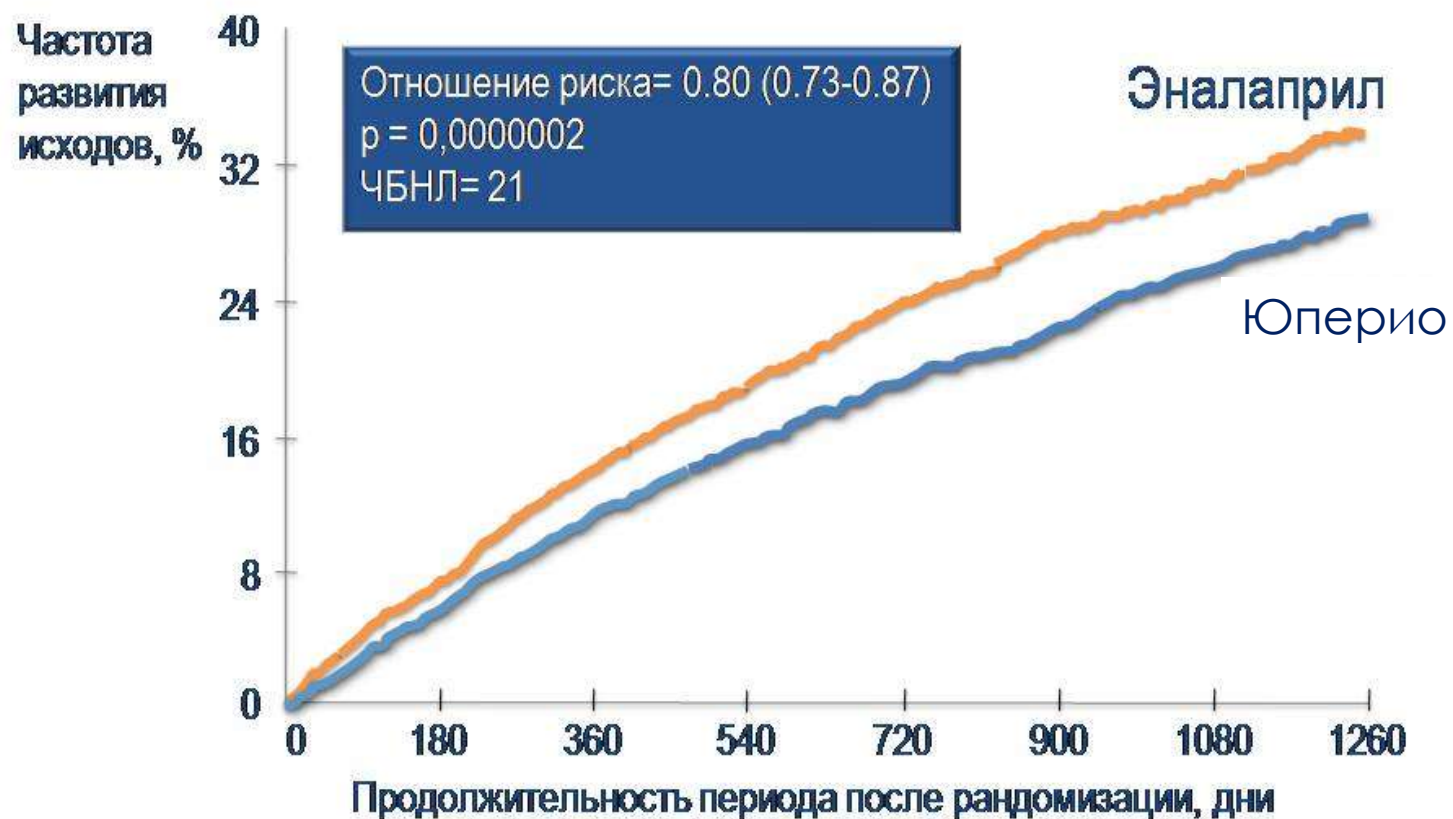
АРНИ

- ▶ АРНИ – «ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор».
- ▶ В отечественной аптечной сети имеется единственный представитель этого класса – **комбинация представителя сартанов валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила** (Юперо).
- ▶ **сакубитрил, является ингибитором неприлизина, фермента, присутствующего в различных тканях организма.**
- ▶ неприлизин участвует в лизисе более 50 вазоактивных пептидов, в т.ч. **натрийуретические пептиды, брадикинин, ангиотензин-(1-7), глюкагон, глюкагоно-подобный пептид-1, В-цепь инсулина, вазоактивный интестинальный пептид** и прочие
- ▶ АРНИ был разработан для **одновременного блокирования двух механизмов, участвующих в развитии и прогрессировании ХСН с низкой ФВ ЛЖ:** активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уменьшения чувствительности к натрийуретическим пептидам.

РКИ PARADIGM-HF

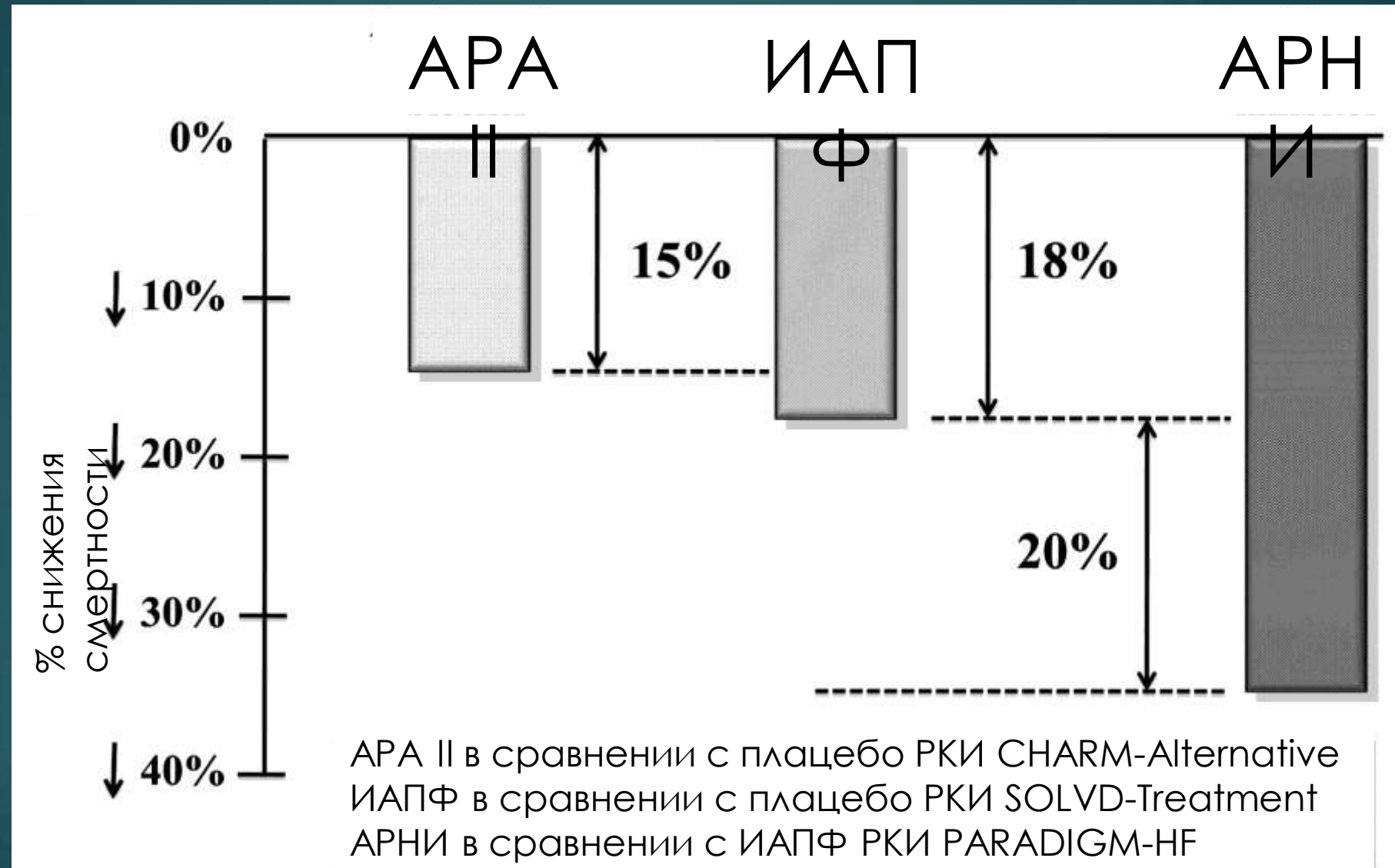
Результаты исследования PARADIGM-HF

Основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты первой госпитализации по поводу утяжеления СН



McMurray J.J. et al. N Engl J Med. 2014 Aug 30. [Epub ahead of print]

ВЛИЯНИЕ ИАПФ/АРА II/АРНИ НА СМЕРТНОСТЬ



Дизайн исследования

53 больных с пароксизмальной ФП (на фоне ИБС и ХСН) и СД 2 типа, возраст от 62,4 (13,7) лет.

- ФК ХСН II и ФК III, ФВ < 50%
- Средняя давность СД 11,7 (3,9) лет

У всех больных стандартные подходы к изменениям образа жизни, современная кардиопротекторная, антитромботическая, противоаритмическая и сахароснижающая (метформин, СМ, иНГЛТ-2, инсулин) терапия

Группа А 19 больных
В/С 100 мг/сут → 400 мг/сут

Группа Б 34 ,больных
Лосартан 50 мг/сут → 150 мг/сут

Длительность наблюдения 11,3 ± 5,2 месяцев

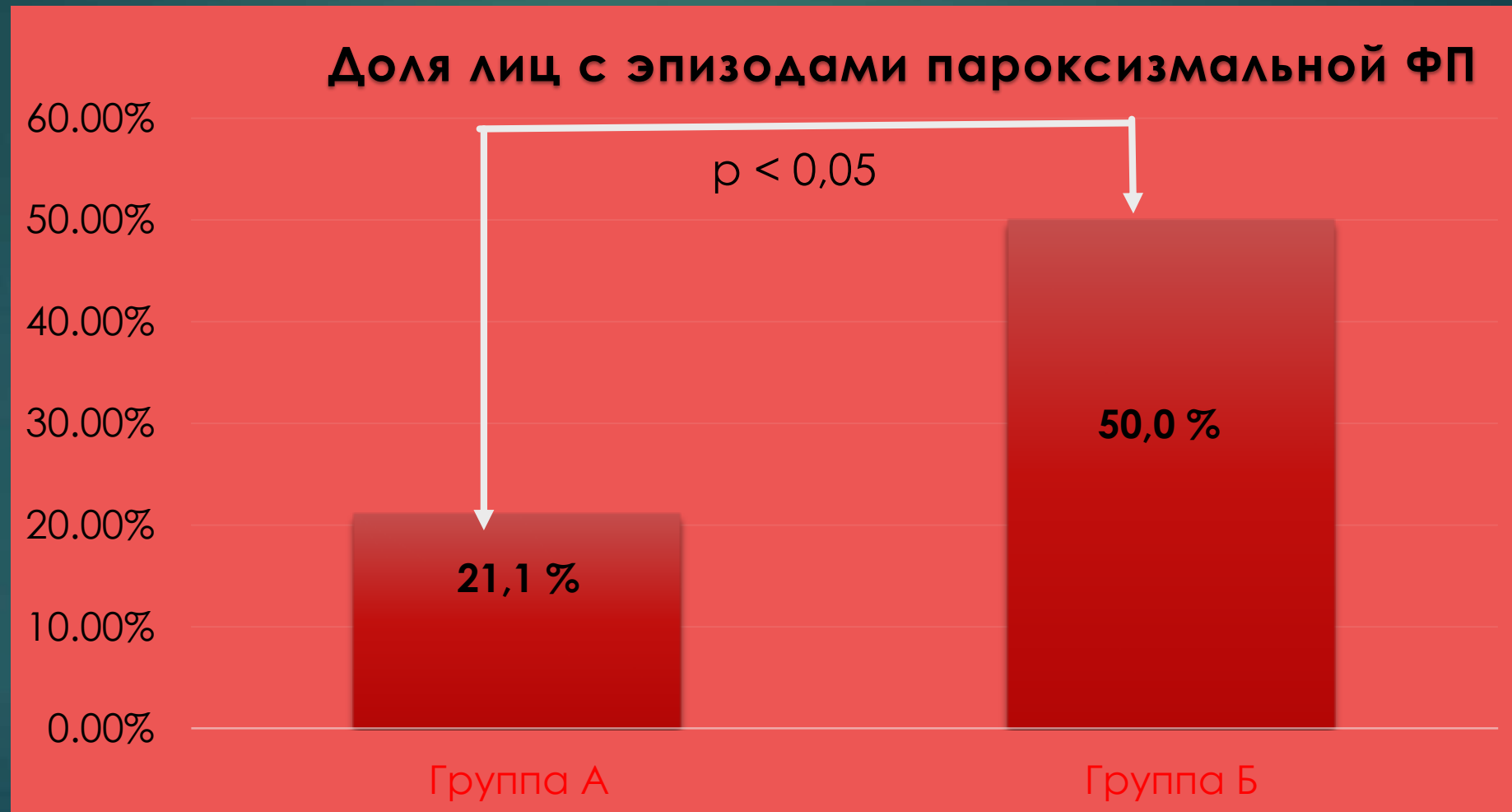
Оценивалось:

- Переносимость;
- влияние лечение на клинико-лабораторные и инструментальные параметры;
- количество эпизодов пароксизмальной ФП в течение последних 5ти месяцев перед завершением наблюдения (по данным анамнеза, ЭКГ и ХМ ЭКГ)

Результаты

Показатели	1 группа	2 группа	p
ДФК ХСН	-1,1 (0,1)	-0,8 (0,2)	< 0,001
ДФВ ЛЖ, %	4,5 (2,1)	3,39 (0,72)	0,03
Δ индекса объема ЛП, мл/м²	-3,12 (1,48)	-2,41 (0,29)	0,04
Δ отношения E/e'	-3,2 (0,2)	-2,3 (0,3)	< 0,001
Δ HbA1C, %	-0,8 (0,3)	-0,6 (0,2)	< 0,01

Результаты



Результаты

Для установления связи между исходными особенностями наблюдавшихся больных, и результатами лечения, были выделены 41 (63,1%), у которых за время наблюдения не было эпизодов пароксизмальной ФП

Была проведена статистическая обработка с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона

Не было связи (все $p > 0,05$)
между отсутствием рецидивов
ФП и:

- полом
- ФК ХСН
- ИМТ
- СКФ
- Приемом β -АБ, статинов и антитромботических средств

Установлено наличие связи между
отсутствием рецидивов ФП и:

- возрастом < 65 лет ($\chi^2 = 8,9$, $p < 0,05$),
- давностью СД 2 типа < 10 лет ($\chi^2 = 10,2$, $p < 0,05$),
 - $HbA1C \leq 7\%$ ($\chi^2 = 8,4$, $p < 0,05$),
- индексом объема ЛП < 35 мл/м² ($\chi^2 = 9,4$, $p < 0,05$),
 - приемом В/С ($\chi^2 = 13,9$, $p < 0,01$)
 - приемом ИНГЛТ-2 ($\chi^2 = 11,3$, $p < 0,01$)

Переносимость лечения

- ▶ **У всех больных лечение удовлетворительно переносилось**
- ▶ **Побочные эффекты были умеренно выражены и не требовали отмены препаратов**
- ▶ **Повышение уровней креатинина и/или калия на $\leq 30\%$ от исходного отмечено у 5 пациентов (26,0 %) в группе А и у 7 (20,6 %) – в группе Б**

Заключение

Применение В/С у пациентов с ХСН в сочетании с СД 2 типа:

- ▶ было связано с более низкой частотой рецидива ФП
- ▶ удовлетворительно переносилось
- ▶ оказывало более значимую благоприятную динамику в отношении:
 - ❖ ФК ХСН
 - ❖ ФВ ЛЖ
 - ❖ индекса объема ЛП
 - ❖ диастолической функции ЛЖ
 - ❖ уровней HbA1C

Литература

- ▶ Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. 2018; 58 (6S): 8-158. doi:10.18087/cardio.2475
- ▶ 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European journal of heart failure. 2021; 42 (36): 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- ▶ American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2020 // Diabetes Care. 2020; 43(1): S111–S134. DOI: 10.2337/dc20-s010
- ▶ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации // Сахарный диабет. 2020; 23(S2): 4–102.
- ▶ 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. GPJ Cosentino, V. Aboyans, C.J. Bailey [et al.] // European Heart Journal. 2019; 00: 1-69.
- ▶ Jhund P.S., Fu M., Bayram E. et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF // Eur Heart J. 2015; 36 (38): 2576–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv330. Epub 2015 Jul 31
- ▶ Simpson J., Jhund P.S., Cardoso J.S. et al. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF // J Am Coll Cardiol. 2015; 66 (19): 2059–2071. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.878
- ▶ Gori M., Volterrani M., Piepoli M. et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi): Clinical studies on a new class of drugs // Int J Cardiol. 2017; 226: 136–140. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.083
- ▶ Solomon S.D., Claggett B., Packer M. et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartan Relative to a Prior Decompensation: The PARADIGM-HF Trial // JACC Heart Fail. 2016; 4(10): 816–822. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.05.002. Epub 2016 Jul 6
- ▶ Desai A.S., Solomon S.D., Shah A.M. et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial // JAMA. 2019; 322(11): 1077–1084. DOI: 10.1001/jama.2019.12843
- ▶ Januzzi J.L. Jr, Prescott M.F., Butler J. et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction // JAMA. 2019; 322(11): 1085–1095. DOI: 10.1001/jama.2019.12821
- ▶ Chandra A., Lewis E.F., Claggett B.L. et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial // JAMA Cardiol. 2018; 3(6): 498–505. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0398.
- ▶ van Wijk S.W., Ramos K.S., Brundel B. Cardioprotective role of heat shock proteins in atrial fibrillation: From mechanism of action to therapeutic and diagnostic target. Int J Mol Sci. 2021; 22: 442. doi: 10.3390/ijms22010442
- ▶ Brundel B., Li J., Zhang D. Role of HDACs in cardiac electropathology: Therapeutic implications for atrial fibrillation. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020; 1867: 118459. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.03.006
- ▶ Nattel S., Heijman J., Zhou L., Dobrev D. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: A translational perspective. Circ Res. 2020; 127: 51–72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316363