

Периоперационная терапия комбинацией сакубитрил/валсартан у взрослых пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам: систематический обзор и метаанализ

Минаев А. В., Параскевова Д. П., Цой С. М., Медведева О. И., Бердибеков Б. Ш.

Цель. Исследование направлено на проведение систематического обзора и метаанализа исследований с целью определения эффективности и безопасности применения комбинации сакубитрил/валсартан в периоперационном периоде у взрослых пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам.

Материал и методы. Поиск исследований осуществлялся в базах данных PubMed (MEDLINE), Google Scholar и Cochrane library. Критериями включения исследований были применение комбинации сакубитрил/валсартана в периоперационном периоде у взрослых пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам "на открытом сердце" с адекватно представленными исходными показателями и данными о клинических исходах.

Результаты. Для данного систематического обзора было отобрано 7 исследований из 459 публикаций. Общее количество пациентов составило 707, из них 452 — мужчины (63,9%). Две работы описывали применение ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) при имплантации искусственного левого желудочка или пересадке сердца. По данным исследования выполнен метаанализ, который продемонстрировал, что частота развития синдрома вазоплегии после указанных операций значимо не различалась между группой АРНИ и контрольной (относительный риск 0,69; 95% доверительный интервал: 0,40-2,30; $p=0,92$). Также два исследования рассматривали результаты терапии при выполнении коронарного шунтирования, три исследования — при коррекции клапанной патологии. Во всех работах продемонстрировано улучшение тех или иных клинических показателей (фракции выброса и размеров левого желудочка, сердечного индекса, уровня натрийуретических пептидов, теста 6-минутной ходьбы и др.), а также безопасность назначения АРНИ (отсутствие значимого ухудшения функции почек и гипотонии), в т.ч. при его ранней инициации после кардиохирургического вмешательства.

Заключение. Назначение АРНИ в периоперационном периоде изучено в ограниченной и гетерогенной серии работ с небольшими объемами выборки, которые посвящены хирургической коррекции терминальной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и клапанной патологии. Терапия комбинацией сакубитрил/валсартана продемонстрировала безопасность и эффективность во всех рассмотренных группах. Для формулирования надежных рекомендаций относительно применения АРНИ в периоперационном периоде требуется проведение в дальнейшем крупных контролируемых клинических исследований.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сакубитрил/валсартан, АРНИ, периоперационный период.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Минаев А. В. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 6 (ВПС), ORCID: 0000-0001-6456-1905, Параскевова Д. П. — врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 6 (ВПС), ORCID: 0009-0002-7723-9872, Цой С. М. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 1 (ОАР), ORCID: 0000-0002-2733-0355, Медведева О. И. — д.м.н., врач детский кардиолог консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-5381-2921, Бердибеков Б. Ш. — к.м.н., н.с. отдела координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности, врач-кардиолог КХО № 14 (ОНА), ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dpparaskevova@bakulev.ru

АД — артериальное давление, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, ЗПТ — заместительная почечная терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЖС — искусственный желудочек сердца, КДР — конечный диастолический размер, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RR — относительный риск.

Рукопись получена 08.11.2024

Рецензия получена 05.12.2024

Принята к публикации 21.04.2025



Для цитирования: Минаев А. В., Параскевова Д. П., Цой С. М., Медведева О. И., Бердибеков Б. Ш. Периоперационная терапия комбинацией сакубитрил/валсартан у взрослых пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(9S):6174. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6174. EDN: NMETIK

Perioperative therapy with sacubitril/valsartan combination in adult patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis

Minaev A. V., Paraskevova D. P., Tsoi S. M., Medvedeva O. I., Berdibekov B. Sh.

Aim. To conduct a systematic review and meta-analysis of studies to determine the efficacy and safety of using sacubitril/valsartan combination in the perioperative period in adult patients undergoing cardiac surgery.

Material and methods. The search for studies was carried out in the PubMed (MEDLINE), Google Scholar and Cochrane library databases. The inclusion criteria for studies were the use of sacubitril/valsartan combination in the perioperative period in adult patients undergoing open-heart cardiac surgery with adequately presented baseline parameters and clinical outcome data.

Results. Seven studies from 459 publications were selected for this systematic review. The total number of patients was 707, of which 452 were men (63,9%). Two studies described the use of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI)

in the implantation of left ventricular assist device or heart transplant. A meta-analysis was performed on these studies, which demonstrated that the incidence of vasoplegic syndrome after these operations did not differ significantly between the ARNI group and the control group (relative risk 0,69; 95% confidence interval: 0,40-2,30; $p=0,92$). Also, two studies considered the results of therapy during coronary bypass grafting, while three studies — during the valve defect treatment. All studies demonstrated improvement in certain clinical parameters (ejection fraction and left ventricular (LV) size, cardiac index, natriuretic peptide levels, 6-minute walk test, etc.), as well as the safety of ARNI administration (no significant renal dysfunction and hypotension), including its early initiation after cardiac surgery.

Conclusion. ARNI administration in the perioperative period has been studied in a limited and heterogeneous series of studies with small sample sizes, which are devoted to surgical treatment of end-stage heart failure, coronary artery disease and valve defects. Sacubitril/valsartan combination therapy demonstrated safety and efficacy in all groups considered. Further large controlled clinical trials are required to formulate reliable recommendations regarding the use of ARNI in the perioperative period.

Keywords: heart failure, sacubitril/valsartan, ARNI, perioperative period.

Relationships and Activities: none.

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Minaev A. V. ORCID: 0000-0001-6456-1905, Paraskevova D. P.* ORCID: 0009-0002-7723-9872, Tsoi S. M. ORCID: 0000-0002-2733-0355, Medvedeva O. I. ORCID: 0000-0002-5381-2921, Berdibekov B. Sh. ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Corresponding author:
dpparaskevova@bakulev.ru

Received: 08.11.2024 **Revision Received:** 05.12.2024 **Accepted:** 21.04.2025

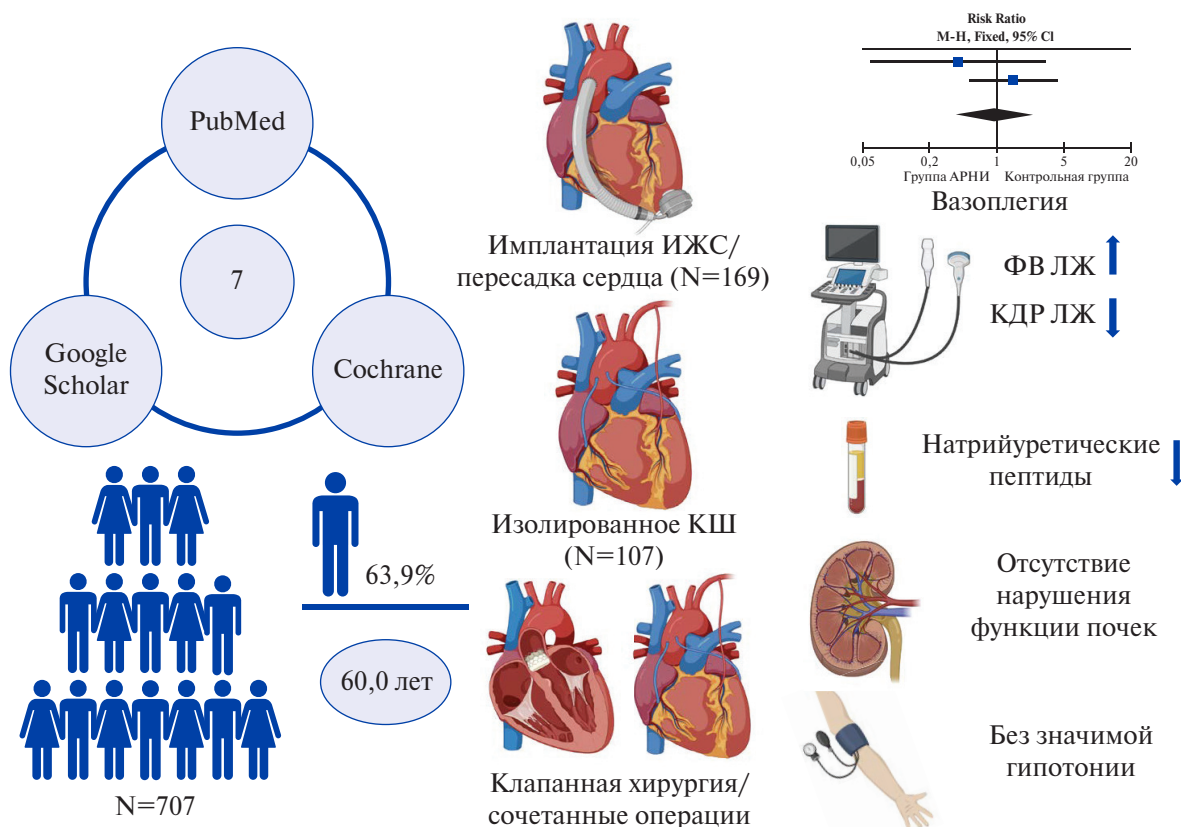
For citation: Minaev A. V., Paraskevova D. P., Tsoi S. M., Medvedeva O. I., Berdibekov B. Sh. Perioperative therapy with sacubitril/valsartan combination in adult patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(9S):6174. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6174. EDN: NMETIK

Ключевые моменты

- Применение ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора в периоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах изучено в ограниченной и гетерогенной серии исследований.
- Согласно проведенному систематическому обзору, терапия комбинацией сакубитрил/валсартан в периоперационном периоде продемонстрировала безопасность и эффективность.

Key messages

- The use of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in the perioperative period in cardiac surgery has been studied in a limited and heterogeneous series of studies.
- According to the conducted systematic review, therapy with a combination of sacubitril/valsartan in the perioperative period demonstrated safety and efficacy.



Графический абстракт

Сокращения: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ИЖС — искусственный желудочек сердца, КДР — конечный диастолический размер, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

Регуляция работы сердечно-сосудистой системы и ее ключевого показателя — сердечного выброса, остаются одной из самых актуальных проблем в изучении и лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН). За последнее десятилетие значительно расширился арсенал врача-кардиолога в аспекте терапевтического ведения этой группы пациентов, и одним из препаратов, доказавших свою эффективность, является ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) [1, 2]. Вместе с тем продолжают исследования, цель которых — определение его эффектов в более узких клинических ситуациях, одной из таких ситуаций является кардиохирургическое вмешательство [3]. Однако в настоящее время использование первого представителя АРНИ — комбинации сакубитрила и валсартана — в данной группе пациентов в периоперационном периоде ограничивается только единичными одноцентровыми обсервационными клиническими исследованиями с небольшими размерами выборки [4, 5]. В свете этих недостатков мы провели систематический обзор исследований, в которых изучались безопасность и эффективность терапии комбинацией сакубитрил/валсартан, в т.ч. его влияние на течение периоперационного периода у взрослых пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам.

Методология исследования

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) в базах данных PubMed (MEDLINE), Google Scholar и Cochrane library. Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 1 августа 2024г. Для поиска исследований в базе данных PubMed (MEDLINE) и Cochrane library мы использовали следующие ключевые слова: ((sacubitril/valsartan) OR (ARNI)) AND (cardiac surgery)). Для поиска исследований в базах данных Google Scholar мы использовали следующие ключевые слова: ("sacubitril/valsartan" OR "ARNI") AND ("cardiac surgery" OR "perioperative therapy" OR "perioperative management" OR "perioperative period"). Для отбора подходящих исследований для включения в этот систематический обзор трое авторов (Д.П., Б.Б. и А.В.) независимо друг от друга изучили абстракты и полнотекстовые отчеты на соответствие критериям включения. Все разногласия относительно соответствия конкретных исследований для включения в окончательный перечень были разрешены путем обсуждения авторов.

Критерии включения и исключения. Основным критерием включения первичных исследований в систематический обзор было применение АРНИ в периоперационном периоде у взрослых пациентов, под-

вергшихся кардиохирургическим вмешательствам на "открытом сердце" с адекватно представленными исходными показателями и данными о клинических исходах. Статьи на других языках кроме английского, доклинические исследования, клинические случаи, обзоры и мнения экспертов исключались из систематического обзора.

Оценка методологического качества. Качество исследований определялось по шкале оценки качества когортных исследований Ньюкасл-Оттава [6]. Оценка исследований проводилась на основе определения следующих основных критериев: отбор исследовательских групп; сопоставимость групп; и установка интересующего исхода. Оценка систематической ошибки (risk of bias) в единственном рандомизированном клиническом исследовании проводилась в соответствии с Кокрановскими критериями оценки методологического качества (RoB 2 tool) [7].

Конечные точки исследований. Во включенных исследованиях определены гетерогенные конечные точки. Так, в двух исследованиях оценивалась терапия АРНИ при имплантации искусственного желудочка сердца (ИЖС) и пересадке сердца, общими конечными точками были летальность, необходимость проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Также оценивалась частота развития вазоплегического синдрома и необходимость подключения экстракорпоральной мембранной оксигенации [8, 9]. В других двух исследованиях у пациентов с "ишемической кардиомиопатией", которым проводилось изолированное коронарное шунтирование (КШ), общими первичными конечными точками были развитие симптомной гипотонии, изменение уровней калия и креатинина [3, 5]. В трех исследованиях терапии АРНИ у пациентов с клапанной патологией общими конечными точками были изменение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ. Также оценивалась частота развития гипотонии, изменение концентрации натрий-уретических пептидов (НУП) и изменение уровня креатинина, функция почек [4, 8, 9].

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Графически основные результаты представлены в виде "форест" диаграммы (forest plot). Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью Q-теста на основе χ^2 , а также индекса гетерогенности I^2 . Интерпретация оценки статистической гетерогенности, согласно индексу I^2 проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому $I^2=0-40\%$ соответствует незначительной гетерогенности; $30-60\%$ — умеренной гетерогенности; $50-90\%$ — значительной гетерогенности; $75-100\%$ — высокой гетерогенности. Модель случайных эффектов была принята при $P<0,1$ в тесте χ^2

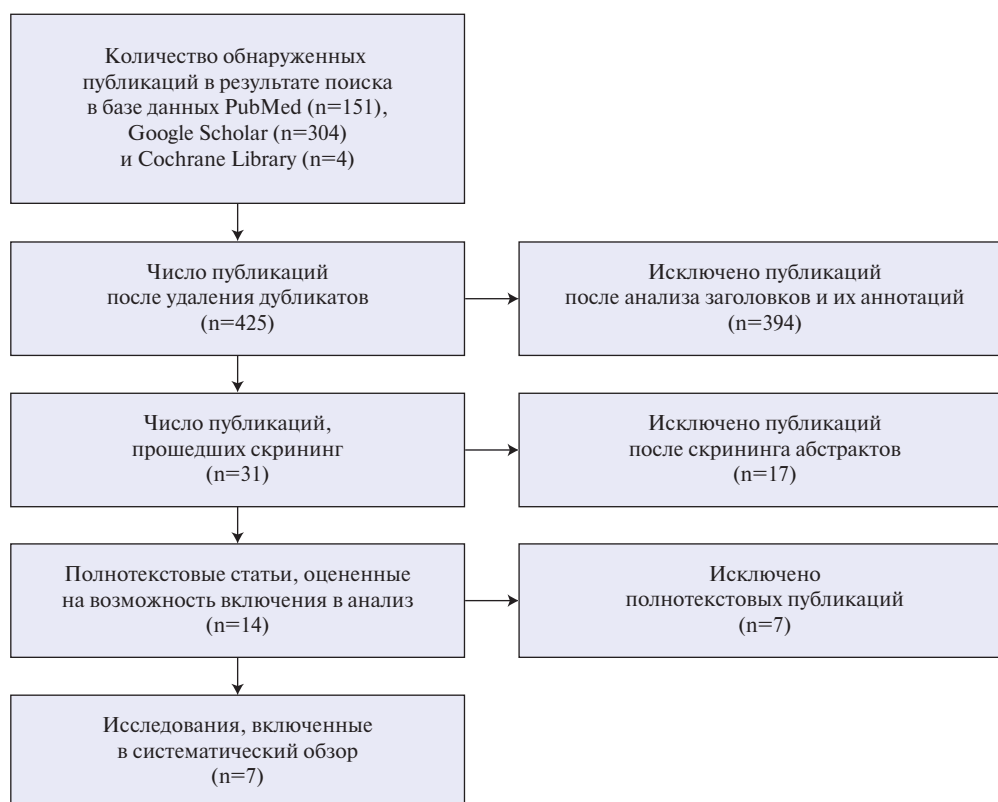


Рис. 1. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований.

и $I^2 > 40\%$, модель фиксированного эффекта при $P \geq 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40\%$. Выраженность эффекта оценивали с помощью относительного риска (RR) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$. Оценка публикационного смещения не проводилась, учитывая ограниченное число включенных в метаанализ исследований.

Результаты

Результаты поиска литературы. В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed (MEDLINE), Google Scholar и Cochrane Library всего найдено 459 публикаций. Число публикаций после удаления дубликатов составило 425. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовала 31 публикация. Полнотекстовый скрининг прошли 14 публикаций. Основной причиной не-включения публикаций в окончательный анализ после полнотекстового скрининга являлось несоответствие поставленной цели и критериям включения. Таким образом, окончательно в данный систематический обзор были включены 7 исследований. Процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 1.

Общая характеристика исследований. Общее количество включенных в систематический обзор пациентов составило 707, из них 452 — мужчины (63,9%). Средний возраст пациентов составил 60,0 лет. Данные

о дизайне исследования, конечных точках, исходных характеристиках пациентов, в т.ч. метода оперативного вмешательства, обобщены в таблицах 1 и 2.

Во всех исследованиях исходным показанием к назначению АРНИ была СН, при этом в большинстве исследований ФВ ЛЖ была $< 40\%$, в исследовании Peng W, et al. проводился сравнительный анализ подгрупп с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и $< 50\%$ [9], а в исследовании Hoshino J, et al. ФВ ЛЖ в среднем составила 55% [8], однако в последней работе следует отметить, что большинство больных оперировались по поводу клапанной болезни сердца, в т.ч. по поводу тяжелой митральной регургитации.

В исследованиях, которые были включены в наш анализ, пациентов подвергали различным хирургическим вмешательствам. Учитывая крайне гетерогенные группы, с целью проведения дальнейшего анализа исследований мы разделили пациентов в зависимости от характера хирургического вмешательства. Так, в первой группе пациентов были выполнены имплантация ИЖС или пересадка сердца, во второй группе больных с ишемической кардиомиопатией — изолированное КШ, и, наконец, в третьей группе — хирургические вмешательства по поводу клапанной болезни сердца или сочетанное вмешательство по поводу клапанной болезни и ишемической болезни сердца (ИБС). Характеристики конечных точек в зависимости от типа оперативного вмешательства представлены в таблице 3.

Таблица 1

Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Автор, год	Дизайн	Пациенты (n)	Длительность наблюдения	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки
Dominguez JM, 2020 [10]	Ретроспективное исследование	96	Госпитальный период (19-49 дней)	Возраст старше 18 лет, выполнение ОТС	Детский возраст, противопоказания к выполнению ОТС	Госпитальная смертность, потребность в ЭКМО, ЗПТ, дисфункция трансплантата
Haider L, 2021 [11]	Ретроспективное исследование	73	30 дней	Возраст старше 18 лет, выполнение ОТС или имплантации ИЖС	Детский возраст, противопоказания к выполнению ОТС и имплантации ИЖС	30-дневная летальность, развитие вазоплегического синдрома, продолжительность пребывания в ОРИТ, ИВЛ, КТП норэпинефрином, необходимость проведения ЗПТ, мезентериальная или периферическая ишемия, кровотечение, инфекционные осложнения
Peng W, 2022 [9]	Обсервационное исследование	59	28 дней	Возраст >18 лет, начало терапии АРНИ в течение 7 дней до и 7 дней после операции, ФВ ЛЖ <50% или ФВ ЛЖ >50% и BNP >35 пг/мл и/или NT-proBNP >125 пг/мл, сопутствующее структурное заболевание сердца и/или диастолическая дисфункция, клиника СН	Госпитальная смерть, терапия АРНИ <28 дней после операции, отсутствие ЭхоКГ до и после терапии АРНИ	Первичные конечные точки: изменение ФВ ЛЖ и КДР ЛЖ; Вторичные конечные точки: изменение уровня креатинина, азота мочевины крови
Narayan P, 2022 [5]	Проспективное обсервационное исследование	30	6 мес.	Пациенты, перенесшие первичное, изолированное, плановое КШ без ИК с ФВ ЛЖ <40%	Пациенты с известной почечной недостаточностью	Первичные конечные точки: изменения уровней калия, креатинина и мочевины; возникновение гипотонии в течение периода наблюдения 6 мес. Вторичная конечная точка: улучшение ФВ ЛЖ
Zheng J, 2023 [4]	Ретроспективное одноцентровое исследование	259	6 мес.	Пациенты, не принимающие АРНИ, подвергшиеся операции по поводу клапанной патологии сердца с ХСН согласно рекомендациям ЕОК по СН от 2016г	Клапанная патология на фоне ИБС, требующей реваскуляризации миокарда, тяжелая аритмия, ОСН, кардиогенный шок, ЗПТ, печеночная недостаточность	Улучшение ФК СН по NYHA, возникновение гипотонии, изменение уровней NT-proBNP, креатинина. Изменение эхокардиографических показателей: СВ, ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, размеров ЛП
Hoshino J, 2024 [8]	Проспективное обсервационное исследование	113	34 мес.	Возраст >18 лет, прием иАПФ/БРА до операции, перенесенная операция по поводу клапанной патологии, патологии коронарных артерий	Гипотония (САД <95 мм рт.ст.) и/или клинически значимая гипотония до операции, гиперкалиемия (K >5,4 ммоль/л), диализ, пациенты, потребность усиленной гипотермии во время ИК	Первичные конечные точки: изменение концентрации ANP, активности ренина плазмы после начала приема АРНИ. Вторичные конечные точки: необходимость отмены АРНИ из-за побочных реакций, изменение концентраций NT-proBNP и BNP, нарушение функции почек и впервые возникшая ПОФП

Таблица 1. Продолжение

Автор, год	Дизайн	Пациенты (n)	Длительность наблюдения	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки
Nurzhanova M, 2024 [3]	Рандомизированное открытое контролируемое исследование	77	6 мес.	Пациенты старше >40 лет с ФВ ЛЖ <45% и II-IV ФК по NYHA на ранней стадии после КШ	Повышенная чувствительность к сакубитрилу, иАПФ, БРА или любому компоненту АРНИ; САД <100 мм рт.ст., СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² ; уровень калия >5,4 ммоль/л; анамнез ангионевротического отека; тяжелое заболевание легких; анамнез перипартальной КМП или КМП, связанной с противоопухолевой терапией; тяжелое заболевание печени, цирроз, холестаз; двусторонний стеноз почечных артерий; гемодинамически значимые ВПС, за исключением вторичной МР	Первичные конечные точки: ухудшение функции почек (снижение расчетной СКФ $\geq 25\%$), гиперкалиемия ($\geq 5,5$ ммоль/л), симптоматическая гипотензия (САД <100 мм рт.ст.) и ангионевротический отек или любое другое нежелательное явление, предположительно связанное с приемом АРНИ. Вторичные конечные точки: качество жизни по опроснику (MLHFQ), изменения уровня NT-proBNP и теста 6-минутной ходьбы

Сокращения: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ВПС — врожденный порок сердца, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЗПТ — заместительная почечная терапия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фактора, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИЖС — искусственный желудочек сердца, ИК — искусственное кровообращение, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КМП — кардиомиопатия, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, КТП — кардиотоническая поддержка, КШ — коронарное шунтирование, ЛП — левое предсердие, МР — митральная регургитация, НД — нет данных, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сердечный выброс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭхоКГ — эхокардиография, ANP — предсердный натрийуретический пептид, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association Functional Classification.

Терапия АРНИ при имплантации ИЖС и пересадке сердца

Проанализированы исследования Dominguez JM, et al. [10] и Haider L, et al. [11], включившие 96 и 73 пациента, соответственно. В первую работу были включены пациенты, перенесшие ортотопическую трансплантацию сердца (ОТС), в т.ч. после имплантации ИЖС (8,3%) [10]. При этом 14 пациентов (14,6%) получали терапию комбинацией сакубитрил/валсартан. В другое исследование были включены 73 пациента с различными вариантами кардиомиопатий, которым выполнена ОТС (74,0%) или имплантация ИЖС (26,0%), при этом в данном исследовании 22 пациента (30,1%) получали терапию сакубитрил/валсартан [9]. В обоих исследованиях главной целью являлась оценка связи назначения АРНИ с развитием синдрома послеоперационной вазоплегии, который определялся как необходимость высокой дозы вазопрессорной поддержки (норэпинефрин >0,5 мкг/кг/мин) для поддержания среднего артериального давления (АД) >65 (70) мм рт.ст. длительностью >24 (48) ч после операции. В исследовании Haider L, et al. группа АРНИ сравнивалась как с общим количеством па-

циентов, принимавших другие препараты, так и с пациентами, не принимавшими медикаменты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Последняя группа включена в наш мета-анализ. Общее количество случаев развития вазоплегии в обоих исследованиях составило 30 пациентов (23,8%), при этом в группе АРНИ частота составила 36,1%, в контрольной группе — 18,9%. По результатам метаанализа продемонстрировано, что частота развития вазоплегии значимо не различалась между рассмотренными группами (RR 0,69; 95% ДИ: 0,40-2,30; $p=0,92$). Тест на неоднородность не был значимым, $p=0,24$, $I^2=29\%$ (рис. 2).

Другими конечными точками в исследованиях являлись госпитальная (или 30-дневная) летальность, потребность в ЗПТ, экстракорпоральной поддержке кровообращения, которые статистически не различались между группами АРНИ и контрольной. Обе работы указывают на более высокие дозы норэпинефрина, характерные для группы АРНИ, достигающие 0,6-1,0 мкг/кг/мин ($p>0,05$). Также в обеих работах подчеркнута связь развития вазоплегии с неблагоприятными исходами. При этом Dominguez JM, et al. в результате многофакторного

Таблица 2
Общая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

Автор, год	Группа (n)	Возраст, лет	Мужчины, n (%)	Исходный диагноз, n (%)	Тип оперативного вмешательства, n (%)	ФВ ЛЖ, %	СИ, л/мин/м ²	Доза сакубитрил/валсартана, мг/сут.	Предоперационная терапия, n (%)	Послеоперационная терапия, (%)	BNP (NT-proBNP), пг/мл	ФК NYHA, n (%)
Dominguez JM, 2020 [10]	АРНИ (14)	57 (46-63)	11 (79)	ИКМП 6 (43)	ОТС 14 (100)	НД	2,15 (1,78-2,85)	163±32	АРНИ, ББ 14 (100)	НД	НД	Intermacs I/II 1 (7), Intermacs III/IV 9 (64)
	Контроль (82)	55 (44-63)	52 (63)	ИКМП 26 (32)	ОТС 82 (100)	НД	2,2 (1,85-2,6)	НД	иАПФ/БРА 43 (55), ББ 43 (52), БКК 3 (4)	НД	НД	Intermacs I/II 26 (32), Intermacs III/IV 43 (52)
Haider L, 2021 [11]	Вазоплегия (+) (25)	53,3±12,3	23 (92%)	ИКМП 12 (48) ДКМП 6 (24) ГКМП 2 (8)	ОТС 19 (76), импл. ИЖС 6 (24)	ФВ <35% — 20 (80%)	НД	НД	АРНИ 10 (40) иАПФ/БРА 7 (28) ББ 13 (52) Норэпинефрин 5 (20)	НД	НД	НД
	Вазоплегия (-) (48)	50,9±11,5	42 (87,5%)	ИКМП 16 (33,3) ДКМП 17 (35,4) ГКМП 3 (6,3)	ОТС 35 (72,9), импл. ИЖС 13 (27,1)	ФВ <35% — 45 (93,8%)	НД	НД	АРНИ 12 (25) иАПФ/БРА 24 (50) ББ 25 (52) Норэпинефрин 7 (15)	НД	НД	НД
Peng W, 2022 [9]	СНсФВ (28)	57,3±12,8	19 (67,9)	Клапанная патология 26 (92,9), ИБС 7 (25,0)	Протезирование клапана 15 (25,4), КШ 13 (22), пластика клапана 9 (15,2), Bentall 8 (13,6), ТИАК 4 (6,8), сочетанные операции 10 (17)	≥50%	НД	Поддерживающая доза 200 мг/сут. у 5 (17,8), 100 мг/сут. у 18 (64,2), 50 мг/сут. у 5 (17,8)	АРНИ 100% минимум за 7 дней до операции, петлевые диуретики 27 (96,4), ББ 13 (46,4), дигоксин 10 (35,7), спиронолактон 2 (7,1)	АРНИ, петлевые диуретики, ББ, дигоксин, спиронолактон	BNP 189,0 [65,0-688,0]	II 12 (42,8), III 13 (46,4), IV 3 (10,7)
	СНнФВ (31)	55,3±12,9	25 (80,6)	Клапанная патология 19 (61,3), ИБС 20 (64,5)		<50%	НД	Поддерживающая доза 200 мг/сут. у 5 (16,1), 150 мг/сут. у 1 (3,2), 100 мг/сут. у 19 (61,2), 50 мг/сут. у 6 (19,3)	АРНИ 100% минимум за 7 дней до операции, петлевые диуретики 29 (93,5), ББ 22 (70,9), спиронолактон 10 (32,2)		BNP 470 [152,0-782,0]	II 4 (12,9), III 21 (67,7), IV 6 (19,3)

Таблица 2. Продолжение

Автор, год	Группа (n)	Возраст, лет	Мужчины, n (%)	Исходный диагноз, n (%)	Тип оперативного вмешательства, n (%)	ФВ ЛЖ, %	СИ, л/мин/м ²	Доза сакубитрил/валсартана, мг/сут.	Предоперационная терапия, n (%)	Послеоперационная терапия, (%)	BNP (NT-proBNP), пг/мл	ФК NYHA, n (%)
Nagaoka P, 2022 [5]	–	59,8±9,01	26 (86,7)	ИКМП	КШ без ИК	<40%	НД	Исходно средняя доза 100 мг, 193±36,5 на 6 нед. и 176±56,8 мг к 6 мес.	иАПФ у 30 (100)	АРНИ, ББ	НД	НД
Zheng J, 2023 [4]	Исследуемая (172)	65,1±7,5	73 (42,4)	МС 53 (30,8), МР 75 (43,6), АС 66 (39,5), АР 68 (39,5), ТР 58 (33,7)	Хирургическая коррекция АК 42 (23,8), МК 55 (32,0), ТК 5 (2,9), комбинированная 71 (41,27)	37,92±4,68	5,0 [3,5-6,0]	Начальная 24/26 мг, увеличение до 97/103 мг в зависимости от АД	иАПФ/БРА, АМКР, ББ, диуретики	АРНИ, АМКР, ББ, диуретики	NT-proBNP 1399 [775-2814]	II 25 (14,5), III 133 (77,3), IV 14 (8,2)
	Контрольная (87)	66,0±7,1	49 (56,3)	МС 33 (37,9), МР 38 (43,7), АС 40 (46,0), АР 32 (36,8), ТР 30 (34,5)	Хирургическая коррекция АК 23 (26,4), МК 21 (24,1), ТК 2 (2,3), комбинированная 41 (47,1)	36,90±5,91	5,0 [4,1-5,5]	Не получали	иАПФ/БРА, АМКР, ББ, диуретики	иАПФ/БРА, АМКР, ББ, диуретики	NT-proBNP 1028 [769-2307]	II 11 (12,6), III 68 (78,2), IV 8 (9,2)
Hoshino J, 2024 [8]	Исследуемая (63)	70,1±9,3	42 (66,7)	Клапанные болезни 36 (57,1), ИБС 16 (25,4), другие 8 (14,3)	По поводу клапанной патологии 38 (60,3), КШ 2 (3,2), сочетанные операции 17 (27,0), хирургия корона аорты 6 (9,5)	56,2±10,7	НД	Начальная доза 24/26 мг/сут., при хорошей переносимости дозу увеличивали до 97/103 мг/сут. через 1 нед., далее до 97/103 мг 2 раза в сут.	иАПФ/БРА 63 (100), спиронолактон 19 (30,2), фуросемид 29 (46,0), толвапан 10 (15,9)	АРНИ 100%, спиронолактон, фуросемид, терапия СН	ANP >40	НД
	Контрольная (50)	65,7 ±10,9	32 (64)	Клапанные болезни 30 (60,0), ИБС 10 (20,0), другие 6 (12,0)	По поводу клапанной патологии 30 (60,0), КШ 5 (10,0), сочетанные операции 10 (20,0), хирургия корона аорты 10 (20,0)	55,0±13,0	НД	Не получали	иАПФ/БРА 50 (100), спиронолактон 13 (26,0), фуросемид 26 (52,0), толвапан 6 (12,0)	Фуросемид, спиронолактон, толвапан, терапия СН (без АРНИ)	НД	НД

Таблица 2. Продолжение

Автор, год	Группа (n)	Возраст, лет	Мужчины, n (%)	Исходный диагноз, n (%)	Тип оперативного вмешательства, n (%)	ФВ ЛЖ, %	СИ, л/мин/м ²	Доза сакубитрил/валсартана, мг/сут.	Предоперационная терапия, n (%)	Послеоперационная терапия, (%)	BNP (NT-proBNP), пг/мл	ФК NYHA, n (%)
Nurzhanova M, 2024 [3]	Ранняя инициация АРНИ	63,2±7,1	28 (71,7)	ИКМП	КШ	39,2±4,7	НД	Начальная доза сакубитрила/валсартана (24/26 мг или 49/51 мг два раза в день)	иАПФ 6 (15,3), БРА 8 (20,5), ББ 35 (89,7), АМКР (71,7), диуретики 22 (56,4)	НД	1109 [588-1530]	II 2 (5,1), III 36 (92,3)
	Поздняя инициация АРНИ	62,0±9,0	30 (78,9)			39,3±4,6	НД		иАПФ 9 (25), БРА 6 (15,7), ББ 30 (78,9), АМКР 27 (71,1), диуретики 16 (42,1)	НД	1123 [495-1880]	II 6 (15,7), III 29 (76,3), IV 1 (2,6)

Сокращения: АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АР — аортальная регургитация, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АС — аортальный стеноз, ББ — бета-блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фактора, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИХС — искусственный желудочек сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, МС — митральный стеноз, НД — нет данных, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, СИ — сердечный индекс, СН — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНФВБ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ТК — трикуспидальный клапан, ТК — трикуспидальная регургитация, ТС — трикуспидальный стеноз, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, АНР — предсердный натрийуретический пептид, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association Functional Classification.

анализа выделили единственный независимый предиктор ее развития — повышенный уровень креатинина крови ($p=0,04$). Интерес представляет и другой вывод Haider L, et al. — применение блокаторов РААС ассоциировано со снижением смертности в общей группе (отношение шансов (ОШ) 0,11; 95% ДИ: 0,02-0,55; $p=0,009$ для АРНИ и ОШ 0,20; 95% ДИ: 0,06-0,69; $p=0,011$ для других блокаторов РААС) [11]. Таким образом, в представленных исследованиях продемонстрировано отсутствие влияния назначения АРНИ на развитие вазоплегии и других неблагоприятных событий, а также снижение госпитальной летальности на фоне терапии препаратами группы блокаторов РААС.

АРНИ у пациентов при выполнении КШ

В двух исследованиях Narayan P, et al. [5] и Nurzhanova M, et al. [3] были включены пациенты с "ишемической кардиомиопатией", которым проводилось изолированное КШ. В исследование Narayan P, et al. было включено 30 пациентов, которые подверглись КШ без искусственного кровообращения, в то время как в работе Nurzhanova M, et al. в анализ было включено 80 пациентов, перенесших КШ. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследования, представлены в таблице 2. В обоих исследованиях первичной конечной точкой являлся аспект безопасности и переносимости АРНИ после операции. В исследовании Narayan P, et al. терапия АРНИ в низких дозах (сакубитрил 24 мг/валсартан 26 мг) была инициирована в послеоперационном периоде сразу после гемодинамической стабилизации пациентов и в дальнейшем проводилась титрация дозы препарата в период амбулаторного наблюдения (6 мес.) до умеренной дозы препарата 100 мг (сакубитрил 49 мг/валсартан 51 мг перорально) два раза в день [5]. В течение 6 мес. артериальная гипотония, потребовавшая снижения дозы (сакубитрил 24 мг/валсартан 26 мг) возникла у трех больных (10%), у двоих пациентов АРНИ был отменен, основные причины отмены АРНИ представлены в таблице 3. Следует отметить, что несмотря на то, что уровни креатинина и калия к 6 мес. находились в пределах референсных значений, их уровни статистически значимо повысились по сравнению с исходным уровнем и сроком 6 нед. после операции (табл. 3).

В исследовании Nurzhanova M, et al. пациенты были рандомизированы в группу ранней (после стабилизации гемодинамики) и поздней (от 2 до 4 нед.) инициации АРНИ после КШ [3]. В целом частота артериальной гипотензии, в т.ч. частота отмены АРНИ вследствие нежелательных явлений, частота ухудшения функции почек и гиперкалиемия в обеих группах была низкой и статистически значимо не различалась между группами ранней и поздней инициации АРНИ (табл. 3).

В обоих исследованиях вторичной конечной точкой являлся аспект эффективности терапии АРНИ на течение хронической СН после КШ. Так, в работе

Таблица 3

Клиническая характеристика применения АРНИ

Автор, год	Группы (N)	Артериальная гипотензия	НУП	ФВ ЛЖ	КДР ЛЖ	Функция почек	Отмена или снижение дозы АРНИ	КТП
Dominguez JM, 2020 [10]	АРНИ (14)	НД (развитие вазоплегии в 7%)	НД	НД	НД	ЗПТ — 1 (7%)	НД	Максимальная доза норэпинефрина 0,6 (0-0,29) мкг/кг/мин
	Контроль (82)	НД (развитие вазоплегии в 17%)	НД	НД	НД	ЗПТ — 10 (12%)	НД	Максимальная доза норэпинефрина 0,34 (0,07-0,7) мкг/кг/мин
Haider L, 2021 [11]	Вазоплегия (+) (25)	НД	НД	НД	НД	ЗПТ — 17 (68,0%)	НД	НД
	Вазоплегия (-) (48)	НД	НД	НД	НД	ЗПТ — 14 (29,2%)	НД	НД
Peng, 2022 [9]	СНсФВ (28)	НД	НД	Существенно не изменилась (p=1,0)	Уменьшение на 10,4 мм (p=0,004)	Концентрация креатинина значительно не изменилась за все время наблюдения в обеих группах (p=0,268)	Не отменялся	НД
	СНнФВ (31)	НД	НД	Увеличение на 10,7% (p<0,001)	Уменьшение на 10,8 мм (p=0,001)			
Narayan P, 2022 [5]	–	4 (13,3%)	НД	30,8±5,2 (до операции), 41,6±9,6 (через 6 нед.), 44,0±8,5 (через 6 мес.), p ₁₋₂ <0,0001, p ₂₋₃ =0,001	НД	Увеличение уровня креатинина и калия через 6 мес. в пределах референсных значений (p=0,02 и p=0,003)	3 пациента (10%) снизили дозу АРНИ 24 26 мг из-за гипотензии; 2 пациента прекратили прием: 1 пациент из-за гипотензии и 1 пациент из-за финансовых ограничений	НД
Zheng J, 2023 [4]	АРНИ (172)	САД снизилось на 13,13±23,98 мм рт.ст. в группе АРНИ и на 1,81±10,89 мм рт.ст. в контрольной группе (p<0,001); ДАД снизилось на 8,28±17,79 мм рт.ст. в группе АРНИ и на 2,3±11,41 мм рт.ст. в контрольной группе (p=0,005)	Снижение НУП на 902,0 (-2226,0, -269,5) пг/мл в группе АРНИ и на 535,0 (-1738, -70) пг/мл в контрольной (p=0,029)	Увеличение ФВ ЛЖ на 11,14±0,16% в группе АРНИ и на 7,15±11,18% в контрольной (p=0,004)	Уменьшение КДР ЛЖ на 3,58±9,21 мм в группе АРНИ и на 0,27±14,44 мм в контрольной (p=0,026)	Концентрация креатинина и СКФ значительно не изменились за все время наблюдения в обеих группах (p=0,807)	НД	НД
	Контроль (87)						НД	
Hoshino J, 2024 [8]	–	Симптомная гипотензия у 10 (15,9) пациентов в группе АРНИ, в контрольной группе эпизодов симптомной гипотензии не было	В группе АРНИ уровень ANP значительно увеличился к третьему дню (p=0,0142); BNP и NT-proBNP значительно не менялись	НД	НД	Концентрация креатинина и СКФ значительно не изменились за все время наблюдения в обеих группах (p=0,146 и p=0,518, соответственно)	Отмена АРНИ у 13 пациентов (20,6%), из них: 10 (15,9%) из-за гипотонии, 3 (4,7%) из-за почечной дисфункции, гиперкалиемии и головокружения	НД

Таблица 3. Продолжение

Автор, год	Группы (N)	Артериальная гипотензия	НУП	ФВ ЛЖ	КДР ЛЖ	Функция почек	Отмена или снижение дозы АРНИ	КТП
Nurzhanova M, 2024 [3]	Ранняя инициация АРНИ (37)	1 (2,7%)	NT-proBNP: 1439 пг/мл до операции; 554 пг/мл после операции (p<0,001)	НД	НД	Ухудшение функции почек — 1 (2,7%), гиперкалиемия — 3 (8,1%)	1 пациент (2,5%) сыпь	НД
	Поздняя инициация АРНИ (36)	1 (2,7%)	NT-proBNP 1389 пг/мл до 1004 пг/мл после (p=0,7)	НД	НД	Ухудшение функции почек — 3 (8,3%), гиперкалиемия — 3 (8,1%)	2 пациента (5,2%) головокружение	НД

Сокращения: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗПТ — заместительная почечная терапия, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КТП — кардиотоническая поддержка, НД — нет данных, НУП — натрийуретический пептид, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ANP — предсердный натрийуретический пептид, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

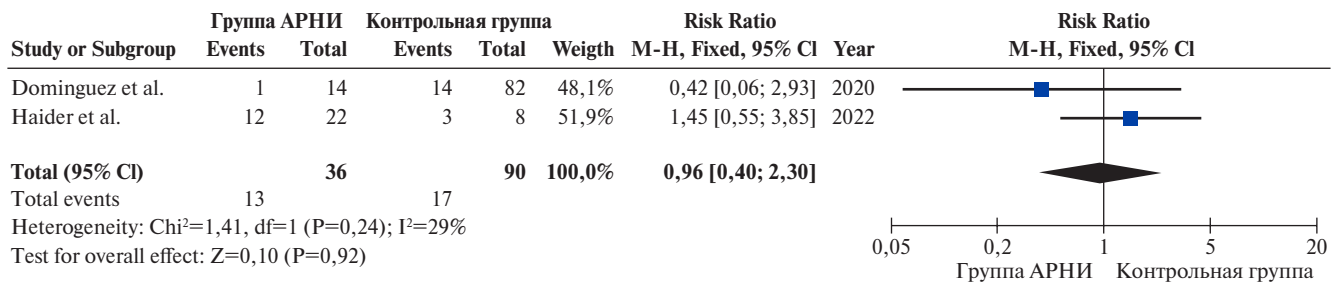


Рис. 2. "Форест" диаграмма RR развития синдрома вазоплегии при назначении АРНИ и в контрольной группе.

Сокращение: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор.

Narayan P, et al. выявлено значительное улучшение ФВ ЛЖ как через 6 нед. после КШ (с $30,8 \pm 5,2\%$ до $41,6 \pm 9,3\%$), так и к 6 мес. после операции ($44,0 \pm 8,47\%$). В исследовании Nurzhanova M, et al. было показано снижение уровня N-концевого промозгового НУП (NT-proBNP) к 6 мес. в обеих группах, однако статистически значимое снижение уровня NT-proBNP отмечалась лишь в группе ранней инициации АРНИ (p<0,001). Кроме того, через 6 мес. в обеих группах отмечалось значительное улучшение качества жизни согласно опроснику MLHFQ, однако разница в улучшении показателей качества жизни снова была более выраженной также в группе ранней инициации (-16, p<0,001) по сравнению с поздней инициацией АРНИ (-9, p<0,026) после КШ. Наконец, в обеих группах отмечалось статистически значимое улучшение результатов теста 6-мин ходьбы (p<0,001). Таким образом, согласно результатам вышеуказанных исследований, у пациентов с ишемической кардиомиопатией, подвергшихся КШ, терапия АРНИ после операции, в т.ч. ее ранняя инициация после вмешательства, является безопасной, хорошо переносимой и эффективной стратегией терапии в дополнение к хирургическому лечению.

АРНИ при коррекции клапанной патологии (в том числе с ИБС)

В трех исследованиях Peng W, et al. [9], Zheng J, et al. [4] и Hoshino J, et al. [8] были включены пациенты, которым проводилось оперативное лечение по поводу клапанной патологии. В исследование Peng W, et al. [9] было включено 59 пациентов, получавших терапию сакубитрил/валсартаном в течение 7 дней до и минимум 28 дней после операции. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$, n=28, и $< 50\%$, n=31). В исследованиях Zheng J, et al. [4] и Hoshino J, et al. было включено 259 и 113 пациентов, соответственно. В обоих исследованиях пациенты были поделены на 2 группы — исследуемая и контрольная. Исследуемая группа получала терапию АРНИ (только в послеоперационном периоде), контрольная — нет. Пациентам исследования Hoshino J, et al. помимо операций по поводу клапанной патологии были выполнены также операции по поводу ИБС и патологии корня аорты [8].

Общими конечными точками трех исследований стали изменение концентрации креатинина крови, изменение эхокардиографических показателей (ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ), изменение уровней НУП (табл. 1).

В исследовании Peng W, et al. терапия АРНИ была назначена всем 59 пациентам [9]. Доза препарата варьировалась в зависимости от переносимости, развития артериальной гипотонии (частота развития артериальной гипотонии не указывается). Помимо АРНИ пациенты получали петлевые диуретики, бета-блокаторы, дигоксин и спиронолактон. К концу периода наблюдения, который составил 28 дней, в группе пациентов с ФВ ЛЖ <50% отмечалось статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ ($p<0,001$). Одновременно в двух исследованиях (Peng W, et al. [9], Zheng J, et al. [4]) наблюдалось статистически значимое уменьшение КДР ЛЖ у пациентов, принимавших АРНИ. В работе Zheng J, et al. также продемонстрировано значимое увеличение ФВ ЛЖ ($p=0,004$) и снижение концентрации НУП в исследуемой группе по сравнению с контрольной ($p=0,029$) [4].

В двух исследованиях Zheng J, et al. [4] и Hoshino J, et al. [8] было отмечено статистически значимое снижение АД в исследуемых группах. В работе Zheng J, et al. на фоне значимого снижения систолического АД и диастолического АД ($p<0,001$ и $p=0,005$, соответственно) клинических проявлений гипотонии не отмечалось, соответственно, препарат не отменялся [4]. Тогда как в работе Hoshino J, et al. в 15,9% случаев АРНИ был отменен в исследуемой группе из-за развития клинически значимой гипотонии ($p=0,0142$) [8]. Во всех трех исследованиях не было отмечено статистически значимых изменений уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (табл. 3) [4, 8, 9]. Таким образом, применение препарата АРНИ в периоперационном периоде по поводу клапанной патологии у взрослых пациентов с СН оказалось безопасным и эффективным.

Обсуждение

В 2024г отметили 10 лет появления в кардиологической практике препарата АРНИ, а именно, сакубитрил/валсартана. Тогда впервые за десятилетия в группе пациентов с СН с низкой ФВ (СНнФВ) новый препарат в исследовании PARADIGM-HF произвел настоящий триумф, поскольку превзошёл "золотой стандарт" сравнения, а именно эналаприл, в отношении жестких конечных точек [12]. Так, в течение медианы наблюдения 27 мес., терапия АРНИ ассоциировалась со значимым снижением риска первичной конечной точки в виде смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН (RR 0,80; 95% ДИ: 0,73-0,87; $p<0,001$). Кроме того, по сравнению с эналаприлом, терапия АРНИ также снизила риск смерти от всех причин на 20% ($p<0,001$) и риск госпитализации по поводу СН на 21% ($p<0,001$).

С момента вхождения АРНИ в нашу рутинную практику лечения больных с СНнФВ исследователи не оставляют попыток расширить его показания. Данный препарат изучался у пациентов с СН с со-

храненной ФВ (СНсФВ) ЛЖ [13], с острой СН, с СН после инфаркта миокарда, при артериальной гипертензии и в детском возрасте [14]. Однако в большинстве случаев ожидаемого положительного результата так и не произошло, поскольку в вышеуказанных когортах больных не удалось продемонстрировать положительное влияние АРНИ на развитие жестких конечных точек. Так, в крупном рандомизированном клиническом исследовании PARAGON-HF, включавшем 4822 пациентов с хронической СНсФВ ЛЖ, несмотря на улучшение функционального класса СН по Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) в 15% случаев в группе сакубитрил/валсартана vs 12,6% в группе валсартана, не получено разницы в отношении сердечно-сосудистой смертности (RR 0,95; 95% ДИ: 0,79-1,16) [13].

Вместе с тем продолжают исследования, целью которых является определение эффекта терапии АРНИ в более узких клинических ситуациях, одной из которых является периоперационный период кардиохирургических пациентов [15]. В ряде ранних работ были описаны негативные эффекты непрерывного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА) у пациентов, подвергающихся КШ и клапанной хирургии. Так, в исследовании Tuman KJ, et al., 1995г было продемонстрировано статистически значимое снижение общего периферического сосудистого сопротивления ($p=0,0002$) и более массивная вазопрессорная терапия ($p=0,0001$) у пациентов после операции, исходно принимавших иАПФ. Однако в числе других независимых факторов риска назначения двух и более вазопрессоров выделены застойная СН, снижение ФВ ЛЖ, продолжительность искусственного кровообращения, возраст, повторный характер операции и опиоидная анестезия [16]. Позже, в работе Aroga P, et al., 2008 было показано повышение риска развития острого почечного повреждения после операции у пациентов, длительное время принимавших иАПФ или БРА ($p=0,0006$). Вместе с тем общая распространенность острого почечного повреждения составляла >40%, что не является характерным для более современных исследований [17]. В ряде других работ также присутствуют указания на более высокую частоту развития послеоперационной гипотонии, вазоплегии, общей морбидности и летальности у пациентов, непрерывно принимавших иАПФ [18, 19]. В связи с этим в рекомендациях EACTS (European Association for Cardio-Thoracic surgery) от 2017г по периоперационной медикаментозной терапии у взрослых пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, отмечена необходимость прекращения приема блокаторов РААС перед кардиохирургическими операциями [20]. Однако по данным последних крупных обсервационных исследований периоперационный прием блока-

торов РААС не ассоциирован с развитием неблагоприятных событий, кроме того, может быть связан с улучшением выживаемости в раннем послеоперационном периоде [21, 22]. В недавних рекомендациях EACTS 2024г отмечено, что прием иАПФ/БРА должен быть рассмотрен в периоперационном периоде у взрослых пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам. Пациентам с СН должна быть рассмотрена терапия блокаторами РААС в низких дозах после операции в зависимости от стабильности гемодинамики и почечной функции [23].

Всего в мире накоплено небольшое количество работ, посвященных оценке СН в периоперационном периоде [24, 25]. Была отмечена роль СНнФВ в развитии неблагоприятных исходов после вмешательства, в других исследованиях была обнаружена связь между наличием исходной диастолической дисфункции и развитием острой послеоперационной СН и повышением госпитальной летальности. Степень тяжести СН может меняться в течение всего периоперационного периода, в т.ч. во время операции, поэтому оценка как диастолической, так и систолической функции на всех этапах периоперационного периода имеет важное значение. С другой стороны, назначение АРНИ при СНнФВ регламентировано действующими клиническими рекомендациями [25], в то время как использование препарата (как и других блокаторов РААС) при СНсФВ остается предметом изучения.

Мы провели систематический обзор всех существующих на данный момент работ, посвященных применению АРНИ в периоперационном периоде. Всего в наш анализ было включено 7 исследований, которые характеризовались крайней гетерогенностью критериев включения, методов хирургического лечения и конечных точек. С целью проведения дальнейшего анализа и обсуждения, мы разделили пациентов в зависимости от характера хирургического вмешательства. В целом в исследованиях с включением пациентов, перенесших ОТС или имплантацию ИЖС, продемонстрировано отсутствие влияния назначения АРНИ на развитие вазоплегии и других неблагоприятных событий. В 2024г был опубликован систематический обзор Gilón L, et al., в данный анализ было включено лишь 3 небольших обсервационных исследования [26]. При анализе не было выявлено различий между группой отмены АРНИ перед операцией (ОТС или имплантация ИЖС) и группой инициации или продолжения терапии АРНИ перед операцией в отношении час-

тоты госпитальной и 30-дневной смертности. Кроме того, не было выявлено разницы в частоте послеоперационной вазоплегии (ОШ 0,77; 95% ДИ: 0,23-2,98). В нашем исследовании также проведен метаанализ, по результатам которого не обнаружена статистически значимая разница в частоте развития вазоплегии (RR 0,69; 95% ДИ: 0,40-2,30; $p=0,92$).

В группе пациентов с ишемической СНнФВ показано, что терапия АРНИ после операции, в т.ч. ее ранняя инициация после вмешательства, является безопасной (в отношении влияния на функцию почек), хорошо переносимой (в отношении частоты симптомной гипотензии) и эффективной (в отношении улучшения ФВ ЛЖ, уменьшения НУП и улучшения качества жизни) стратегией терапии в дополнение к хирургическому лечению. Наконец, в группе пациентов, подвергшихся клапанной хирургии сердца, терапия АРНИ продемонстрировала свою эффективность и безопасность в периоперационном периоде.

Ограничения исследования. Во-первых, в наш систематический обзор и метаанализ включено ограниченное число небольших исследований. Во-вторых, критерии включения и исключения исследований в большинстве случаев различались, кроме того, отличался и тип хирургического вмешательства. Наконец, включенные обсервационные исследования восприимчивы к влиянию конфаундеров и систематической ошибки отбора. Все вышеуказанные данные не позволяют сформулировать полноценные рекомендации относительно применения АРНИ в периоперационном периоде и требуют проведение в дальнейшем крупных контролируемых клинических исследований.

Заключение

В соответствии с проведенным систематическим обзором на основании небольших обсервационных исследований показано, что терапия АРНИ после операции, в т.ч. ее ранняя инициация после вмешательства, является безопасной, хорошо переносимой стратегией терапии СН в периоперационном периоде, кроме того, в ряде исследований она была ассоциирована с уменьшением объема ЛЖ и улучшением ФВ ЛЖ, что, несомненно, приводило к улучшению результатов хирургического лечения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Berdibekov BSh, Bulaeva NI, Golukhova EZ. Perioperative medical therapy in adult patients undergoing cardiac surgery. *Creative Cardiology*. 2023;17(1):34-49 (In Russ.) Бердибеков Б.Ш., Булаева Н.И., Голухова Е.З. Периоперационная медикаментозная терапия у взрослых пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам. *Креативная кардиология*. 2023;17(1):34-49. doi:10.24022/1997-3187-2023-17-1-34-49.
2. Greenberg B. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition (ARNI) in Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2020;2(2):73-90. doi:10.36628/ijhf.2020.0002.
3. Nurzhanova M, Musagaliyeva A, Zhakypova R, et al. Use of sacubitril/valsartan early after CABG. *Open Heart*. 2024;11(1):e002492. doi:10.1136/openhrt-2023-002492.
4. Zheng J, Wu Q, Li Q, et al. Benefits of sacubitril/valsartan use in patients with chronic heart failure after cardiac valve surgery: a single-center retrospective study. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18(1):138. doi:10.1186/s13019-023-02252-y.
5. Narayan P, Kumar S, Kapoor L. Sacubitril-Valsartan in Patients with Ischemic Cardiomyopathy Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting-Is It Safe? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;70(7):575-8. doi:10.1055/s-0042-1742685.

6. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, et al. The methodological quality assessment tools for pre-clinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med*. 2015;8(1):2-10. doi:10.1111/jebm.12141.
7. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366: 14898. doi:10.1136/bmj.14898.
8. Hoshino J, Saito S, Shibasaki I, et al. Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibitor Suppresses Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation After Cardiac Surgery Using Cardiopulmonary Bypass. *Circ J*. 2024;88(9):1406-15. doi:10.1253/circj.CJ-23-0879.
9. Peng W, Li X, Lin Y. Application and evaluation of sacubitril/valsartan in patients with cardiac insufficiency during perioperative period of cardiac surgery. *Exp Ther Med*. 2022;24(2):504. doi:10.3892/etm.2022.11431.
10. Domínguez JM, García-Romero E, Pàmies J, et al. Incidence of vasoplegic syndrome after cardiac transplantation in patients treated with sacubitril/valsartan. *Clin Transplant*. 2020;34(8):e13994. doi:10.1111/ctr.13994.
11. Haider L, Hugon-Vallet E, Constantin JP, et al. ARNI Pre-Operative Use and Vasoplegic Syndrome in Patients Undergoing Heart Transplantation or Left Ventricular Assist Device Surgery. *Med Sci (Basel)*. 2021;10(1):2. doi:10.3390/medsci10010002.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
14. Shaddy R, Burch M, Kantor PF, et al. Sacubitril/Valsartan in Pediatric Heart Failure (PANORAMA-HF): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Trial. *Circulation*. 2024;150(22): 1756-1766. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066605.
15. Minaev AV, Astrakhantseva TO. Heart failure in adults with congenital heart disease: actual topics of diagnostic and treatment. *Creative Cardiology*. 2019;13(2):147-58. (In Russ.) Минаев А.В., Астраханцева Т.О. Сердечная недостаточность у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца: современные принципы диагностики и лечения. *Креативная кардиология*. 2019;13(2):147-58. doi:10.24022/1997-3187-2019-13-2-147-158.
16. Arora P, Rajagopal S, Ranjan R, et al. Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1266-73. doi:10.2215/CJN.05271107.
17. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1995;80(3):473-9. doi:10.1097/0000539-199503000-00007.
18. Disque A, Neelankavil J. Con: ACE Inhibitors Should Be Stopped Prior to Cardiovascular Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(3):820-2. doi:10.1053/j.jvca.2016.01.016.
19. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):5-33. doi:10.1093/ejcts/ezx314.
20. Antoniak DT, Walters RW, Alla VM. Impact of Renin-Angiotensin System Blockers on Mortality in Veterans Undergoing Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(10):e019731. doi:10.1161/JAHA.120.019731.
21. Seese L, Sultan I, Wang Y, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor exposure on coronary artery bypass grafting. *J Card Surg*. 2020;35(1):58-65. doi:10.1111/jocs.14385.
22. Jeppsson A, Rocca B, Hansson EC, et al. 2024 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2024;10:ezae355. doi:10.1093/ejcts/ezae355.
23. Golukhova EZ, Aleksandrova SA, Berdibekov BSh. Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in non-ischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4776. (In Russ.) Голухова Е.З., Александрова С.А., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4776. doi:10.15829/1560-4071-2021-4776.
24. Minaev A, Podzolkov V, Danilov T, et al. Improved Surgical Outcomes in Adults with Congenital Heart Disease and Decompensated Heart Failure: The Role of Perioperative Medical Optimization. *Am J Case Rep*. 2023;24:e939230. doi:10.12659/AJCR.939230.
25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.
26. Gilón L, Dávila V, Muñoz Ó, et al. Clinical outcomes associated with the use of sacubitril/valsartan in the perioperative period of patients undergoing cardiac surgery: a systematic review. *REC: CardioClinics*. 2024;59(3):169-76. doi:10.1016/j.rccl.2024.01.004.