

DOI 10.24412/2311-1623-2021-31-49-56

Патогенетические и клинические аспекты применения ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Маркова Л. И., Арабидзе Г. Г.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России», Москва, Россия.

Авторы

Коваленко Елена Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России», Москва, Россия.

Ложкина Марина Витальевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России», Москва, Россия.

Маркова Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России», Москва, Россия.

Арабидзе Григорий Гурамович, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России», Москва, Россия.

В обзорной статье проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований по применению ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Затрагиваются вопросы патогенетической обоснованности использования препарата и его влияние на прогноз у больных в зависимости от фенотипа сердечной недостаточности. Представлены доказательства эффективности более раннего назначения препарата у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности после стабилизации состояния. Отражены вопросы переносимости сакубитрила/валсартана и особенности титрации дозы препарата.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, медикаментозная терапия, ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина.

Конфликт интересов: отсутствует.

Поступила: 23.03.2021

Принята: 19.06.2021

Pathological and clinical aspects of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in patients with congestive heart failure with reduced ejection fraction

Kovalenko E.V., Lozhkina M.V., Markova K.I., Arbidze G.G.

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Authors

Elena V. Kovalenko, M.D., PhD, Department of Internal Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Marina V. Lozhkina, M.D., PhD, Department of Internal Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Lyudmila I. Markova, M.D., PhD, Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Grigory G. Arbidze, M.D., PhD, Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Abstract

The current review article discusses the results of randomized clinical trials of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) in patients with congestive heart failure. We explore the pathophysiologic basis of ARNI use and its effects on prognosis in patients with various heart failure phenotypes. We present evidence that support earlier initiation of ARNI in patients with decompensated heart failure after hemodynamic stabilization. ARNI tolerance and approaches to dose titration is also discussed.

Keywords: congestive heart failure, pharmacologic therapy, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

Conflict of interest: None declared.

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертония	ССС	— сердечно-сосудистая смерть
АД	— артериальное давление	ФК	— функциональный класс
АМКР	— антагонисты минералокортикоидных рецепторов	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
БАБ	— бета-адреноблокаторы	ХСНнФВ	— хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
БРА	— блокаторы рецепторов к ангиотензину II	ХСНсФВ	— хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ДИ	— доверительный интервал	ANP	— натрийуретические пептиды А-типа
И-АПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	BNP	— натрийуретические пептиды В-типа
ЛЖ	— левый желудочек	CNP	— натрийуретические пептиды С-типа
НУП	— натрийуретические пептиды	KCCQ	— Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
НЭП	— нейтральная эндопептидаза	NTproBNP	— N-концевой пропептид натрийуретического пептида В-типа
ОЦК	— объем циркулирующей крови	NYHA	— New York Heart Association
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система	ProBNP	— предшественник натрийуретического пептида В-типа
САД	— систолическое артериальное давление		
СД	— сахарный диабет		
СКФ	— скорости клубочковой фильтрации		
СН	— сердечная недостаточность		

Медикаментозное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) остается приоритетной мировой проблемой. Распространенность ХСН в Российской Федерации превышает данный показатель в западных странах и достигает в среднем 7% в общей популяции. Уровень летальности пациентов с клинически выраженной ХСН приближается к 12%. Выделение фенотипов ХСН позволяет клиницистам дифференцировано подходить к назначению медикаментозной терапии у больных с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) и ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ). В 80–90-е годы XX века изменение представлений о патогенезе ХСН отразилось в развитии нейрогормональной теории становления и прогрессирования ХСН. На сегодняшний день основные группы препаратов, которые обязательно должны получать пациенты с ХСН, блокируют различные звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и их протективное действие доказано в основном у пациентов ХСНнФВ [1]. Последние разработки в этом направлении привели к внедрению в клиническую практику ингибитора неприлизина и рецепторов к ангиотензину сакубитрила/валсартана. Блокада эндопептидазы неприлизина увеличивает концентрации таких вазоактивных пептидов, как: натрийуретические пептиды (НУП), брадикинин, адреномедуллин. Выделяют несколько типов НУП: НУП А-типа (ANP), В-типа (BNP), С-типа (CNP), уродилатин. По биохимической структуре НУП являются полипептидами и отличаются друг от друга расположением концевых атомов углерода и азота. Наибольшее клиническое значение отводится BNP. Это обусловлено особенностями секреции и метаболизма НУП. Так, уродилатин относится к местнорегулирующим и/или аутокринным биологически активным веществам и не секретируется в кровь. Уродилатин вырабатывается клетками дистальных канальцев почек и влияет на реабсорбцию натрия. Концентрация другого НУП CNP в плазме низкая, и он быстро выводится из кровеносного русла. Синтез CNP в эндотелии сосудов усиливается под влиянием различных цитокинов, факторов роста и фактора некроза опухолей [2]. ANP в отличие от BNP менее стабилен в плазме и обладает более медленной транскрипцией генов при хроническом растяжении. Большее значение ANP имеет в физиологических условиях. ANP накапливается в большом количестве внутри клетки и при повышении преднагрузки быстро секретируется с последующей коррекцией водно-электро-

литного баланса. При ХСН в условиях хронического растяжения миокарда предсердий и желудочков возрастает синтез BNP. Предшественник BNP (proBNP) синтезируется в кардиомиоцитах и в зрелых фибробластах миокарда. Под действием внутриклеточного фермента фурина proBNP расщепляется на активный BNP и биологически инертный N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NTproBNP). Молекула BNP включает 32 аминокислоты, а NTproBNP — 76. Период полувыведения этих соединений составляет для BNP — 20 мин, а для NTproBNP — около 120 мин [3]. Поэтому для исключения у пациентов ХСН, а также для оценки эффективности проводимой терапии уже установленной сердечной недостаточности (СН) рекомендуется определение уровня стабильного фрагмента предшественника более долгоживущего BNP — NT-pro-BNP. Основные эффекты ANP/BNP представлены в таблице 1 [4, 5, 6, 7].

Метаболическая деградация НУП осуществляется цинк-зависимой металлопротеазой — нейтральной эндопептидазой (neutral endopeptidase — неприлизин, NEP/НЭП). НЭП участвует также в разрушении таких вазоактивных пептидов, как АТ1, АТII, эндотелин-1, глюкагон, энкефалины, окситоцин и брадикинин. Кроме этого, неприлизин расщепляет бета-амилоид и является маркером различных форм рака. Возможность пролонгации эффектов НУП за счет предотвращения их разрушения в сочетании с уже доказанным действием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) способствовало разработке и клинической апробации группы препаратов с двойным механизмом действия — ингибиторов вазопептидаз. Однако ожидания полностью не оправдались. Так, положительные эффекты наиболее изученного препарата омапатрилата у пациентов с ХСН перекрывались высокой частотой развития ангионевротического отека [8–11]. Дальнейшие разработки в этом направлении привели к созданию новой двухкомпонентной молекулы, включающей ингибитор НЭП неприлизин и блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА) — валсартан. Выбор компонентов определялся потенциальным усилением клинического эффекта и снижением риска развития отека Квинке, который наблюдался при совместном назначении сакубитрила и и-АПФ. Результаты исследования PARADIGM-HF, опубликованные в сентябре 2014 года, наглядно показали преимущество сакубитрила/валсартана в дозе до 200 мг 2 р/сут над эналаприлом 10 мг 2 раза у больных с ХСН II–IV функционального класса

Основные эффекты натрийуретических пептидов А и В типов

Орган	Эффект
Почки	Экскреция натрия и воды, поддержание водно-электролитного баланса посредством: — подавления патологической реабсорбции воды и натрия в проксимальных канальцах из-за воздействия на антинатрийуретические факторы (ангиотензин, норадреналин); — уменьшения реабсорбции натрия и хлора в толстом колене петли Генле за счет прямого воздействия и на фоне подавления вазопрессина; — блокады натриевых каналов, снижения активности натриевого насоса, подавления цАМФ-зависимых эффектов вазопрессина, стимуляции секреции натрия в терминальных отделах нефрона. Улучшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) за счет расширения афферентной и сужения эфферентной артерии (увеличение фильтруемой фракции) и релаксации мезангиальных клеток с увеличением площади эффективной поверхности почечного фильтра.
Микроциркуляторное русло	Увеличение проницаемости эндотелия. Миграция воды и альбумина в интерстициальное пространство с уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК). Повышение посткапиллярного сопротивления и давления в микрососудах.
Сердце	Улучшение диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) как у здоровых людей, так и у больных с ХСН за счет подавления цГМФ с изменением внутриклеточного метаболизма кальция, снижением давления и объема в конце систолы, увеличением конечной систолической эластичности миокарда. Увеличение частоты синусового ритма и ускорение синоатриальной и внутрисердечной проводимости за счет влияния на собственные рецепторы NPR-A и NPR-C. Хроно- и батмотропный эффекты обусловлены подавлением симпатических и усилением вагусных влияний на миокард. Ингибирование пролиферативной и функциональной активности фибробластов. Снижение прогрессирования патологического ремоделирования миокарда.
Артерии	Вазодилатация за счет подавления симпатического тонуса, стимуляции выработки оксида азота и ослабление эффектов ангиотензина-II (более чувствительны аорта, почечные, легочные, эпикардальные коронарные артерии). Подавление роста и пролиферации гладкомышечных клеток.
Вены	Релаксация вен в меньшей степени, чем артерий. Эффект проявляется при более высоких концентрациях, например, при ХСН.
РААС	Физиологический антагонизм в отношении ренина, ангиотензина-II, альдостерона.
Вегетативная нервная система	Антагонистическое влияние на симпатическую нервную систему (изучалось влияние в основном ANP).
Влияние на липидный и углеводный обмены	Активация липолиза. Снижение инсулинорезистентности. Стимуляция перехода белой жировой ткани в бурую жировую ткань. Воздействие на секрецию инсулина через АТФ-зависимые калиевые каналы.

(ФК) по New York Heart Association (NYHA) и низкой фракцией выброса (ХСНнФВ, критерий включения ФВ ЛЖ $\leq 35\%$). На момент рандомизации свыше 90% больных получали бета-адреноблокаторы (БАБ), лишь около 55% пациентов — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (54,2% в основной группе и 57% в группе контроля), 80% — диуретики. Пациенты участвовали в исследовании, если при скрининге уровень NT-проBNP составлял ≥ 600 пг/мл или ≥ 400 пг/мл у больных, которые госпитализировались по поводу ХСН за последние 12 месяцев. В исследование было включено 10 513 пациентов. Рандомизировано 9419 человек, из них примерно 34% имели сопутствующий сахарный диабет (СД). Большинство наблюдаемых (около 70%) были отнесены ко II ФК. Медиана наблюдения составила 27 месяцев. Исследование завершено досрочно на фоне явного преимущества сакубитрила/валсартана над эналаприлом. Основные результаты исследования представлены в таблице 2 [12].

При рассмотрении таблицы видно, что прием сакубитрила/валсартана приводил к достоверному снижению риска сердечно-сосудистой смерти (ССС), госпитализации в связи с ухудшением те-

чения ХСН, а также смерти от любых причин по сравнению с эналаприлом. Ухудшение качества жизни через 8 месяцев терапии было достоверно менее выражено в группе сакубитрила/валсартана. При анализе результатов Канзасского опросника по кардиомиопатиям (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) среднеквадратичное отклонение в группе исследуемого препарата уменьшилось на $2,99 \pm 0,36$, а в группе сравнения на $4,63 \pm 0,36$ ($p < 0,001$).

Переносимость препарата была сопоставимой с эналаприлом. Несмотря на более частое развитие артериальной гипотонии на фоне сакубитрила/валсартана (у 14% пациентов), чем в группе эналаприла (у 9,2% пациентов), это не послужило причиной отказа от дальнейшего приема препарата и не привело к нарушению почечного кровотока. Напротив, на фоне приема эналаприла значимо чаще наблюдалось нарушение функции почек, что отразилось повышением уровня сывороточного креатинина и явилось причиной отмены препарата. Итоги исследования PARADIGM-HF показали более высокую эффективность совместной блокады неприлизина и рецепторов к ангиотензину II по сравне-

Таблица 2

Результаты исследования PARADIGM-HF

Показатель	Сакубитрил/валсартан n=4187		Эналаприл n=4212		Относительный риск (ОР) (95 % доверитель- ный интервал (ДИ))	p
	Абсолютные значения	%	Абсолютные значения	%		
Основная комбинированная конечная точка						
Смерть от сердечно-сосудистых причин или первая госпитализация из-за ухудшения течения ХСН	914	21,8	1117	26,5	0,80 (0,73–0,87)	< 0,001
Смерть от сердечно-сосудистых причин	558	13,3	693	16,5	0,80 (0,71–0,89)	< 0,001
Первая госпитализация из-за декомпенсации ХСН	537	12,8	658	15,6	0,79 (0,71–0,89)	< 0,001
Вторичная конечная точка						
Смерть от любой причины	711	17	835	19,8	0,84 (0,76–0,93)	< 0,001

нию с и-АПФ эналаприлом у пациентов с ХСНнФВ [12]. Позднее, в августе 2018 года на Европейском конгрессе кардиологов озвучены данные исследования TRANSITION с участием 1124 пациентов (из них было рандомизировано 1002) с ХСНнФВ (средняя ФВ ЛЖ—29%), средний возраст составил 67 лет. Свыше половины пациентов были II ФК. Исследование продемонстрировало, что более раннее назначение после декомпенсации сердечной недостаточности (СН) сакубитрила/валсартана во время госпитализации является эффективным и безопасным и существенно не отличается от инициации приема препарата в ближайшие 2 недели после выписки из стационара. Свыше 86% пациентов из группы госпитального назначения продолжили прием препарата до 10 недель и 45% из них достигли целевой дозы 200 мг 2 р/сут. Сопоставимые результаты наблюдались и в группе более позднего, амбулаторного начала приема—88,8% (p=0,262) принимали препарат до окончания исследования, целевую дозу достигли 50,4% (p=0,092). Препарат хорошо переносился. Эпизоды гиперкалиемии и гипотонии в группе раннего приема сакубитрила/валсартана регистрировались в 0,6% и 0,8% случаев соответственно, в группе амбулаторного назначения у 0,4% (p=1,0) и 0,4% (p=0,6866) пациентов, соответственно [13]. Схожие результаты получены

и в проекте PIONEER-HF, представленные на конгрессе Американской ассоциации кардиологов в ноябре 2018 года [14]. В исследование включались пациенты с ФВ ЛЖ≤40% и признаками декомпенсации СН, уровнем систолического артериального давления (САД)≥100 мм рт.ст. в течение последних 6 часов при отсутствии симптомной гипотензии, потребности в увеличении доз внутривенных диуретиков или внутривенных вазодилататоров в течение последних 6 часов и внутривенных инотропных препаратов в течение 24 часов до рандомизации. Одним из критериев включения был повышенный уровень NT-proBNP≥1600 пг/мл или BNP≥400 пг/мл. У большинства пациентов в анамнезе имелась артериальная гипертензия (АГ): в группе сакубитрила/валсартана у 87,3%; в группе эналаприла у 83,7% наблюдаемых. Инфаркт миокарда перенесли лишь 6,1% пациентов основной группы и 7,9% пациентов группы сравнения. Сопутствующий сахарный диабет (СД) наблюдался примерно у 19% участников (у 18% пациентов в группе сакубитрила/валсартана и у 20,2% пациентов в группе эналаприла), хроническая болезнь почек (ХБП)—у 28% пациентов (29,5% пациентов в группе сакубитрила/валсартана и у 27,2% пациентов в группе эналаприла). Период наблюдения составил 8 недель. Средние геоме-

Таблица 3

Средние геометрические значения NT-proBNP в исследовании PIONEER-HF

Этапы наблюдения	Группы наблюдения					
	Сакубитрил/валсартан			Эналаприл		
	п, количество больных	Средние геометрические значения, пг/мл	ДИ	п, количество больных	Средние геометрические значения, пг/мл	ДИ
Исходно	397	2972	(2700, 3273)	394	2536	(2306, 2788)
1 неделя	366	1704	(1525, 1903)	368	1944	(1747, 2164)
2 неделя	373	1733	(1540, 1951)	361	2028	(1819, 2261)
4 неделя	372	1546	(1368, 1746)	358	1982	(1769, 2221)
8 неделя	358	1232	(1076, 1411)	356	1595	(1406, 1810)

трические значения NT-proBNP на этапах лечения представлены в таблице 3 [15].

Как видно из таблицы, прием сакубитрила/валсартана в течении 1-й недели уже приводил к значимому снижению уровня NT-proBNP на 43%, что указывает на преимущества более раннего назначения препарата с целью повышения эффективности лечения в условиях стационара. К завершению этапа наблюдения величина NT-proBNP сократилась на 46,7%. Отношение средних геометрических значений уровня NT-proBNP, полученных на 4-й и 8-й неделях наблюдения к исходному значению составило 0,53 в группе сакубитрил-валсартана по сравнению с 0,75 в группе эналаприла (отношение изменений сакубитрил-валсартан против эналаприла 0,71; 95% ДИ от 0,63 до 0,81; $p < 0,001$). На фоне приема сакубитрила-валсартана произошло достоверное снижение относительного риска комбинированной клинической конечной точки, включавшей в себя смерть, повторную госпитализацию из-за сердечной недостаточности, имплантацию устройств механической поддержки ЛЖ, внесение в лист ожидания на трансплантацию сердца, потребность во внутривенном введении диуретиков, увеличение дозы диуретиков более чем на 50%, необходимость в назначении дополнительных препаратов для лечения ХСН, на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ от 0,37 до 0,79, $p = 0,001$). Положительная динамика композитного показателя в основном обусловлена значительно меньшим числом повторных госпитализаций по поводу ХСН в группе сакубитрила-валсартана — 35 (8%) против 61 (13,8%) в группе эналаприла. Досрочно завершили участие в исследовании из-за нежелательных побочных эффектов 51 (11,5%) пациент на фоне приема сакубитрила/валсартана и 45 (10,1%) пациентов в группе эналаприла. Основными причинами преждевременной отмены препаратов явились развитие симптомной гипотензии (по 11 пациентов в группах наблюдения), острого почечного повреждения (у 6 больных на фоне приема эналаприла и у 3 в группе сакубитрила/валсартана), гиперкалиемии (у 4 в группе эналаприла и 2 пациентов в основной группе), ангионевротического отека в группе эналаприла у 6 пациентов. В процессе 8-ми недельной терапии нежелательные реакции в группах наблюдения отмечались с сопоставимой частотой. В группе сакубитрила/валсартана у большего количества больных регистрировалась гиперкалиемия (у 51—11,6% пациентов против 41—9,3% пациентов в группе эналаприла; ОР — 1,25; 95% ДИ от 0,84 до 1,84)

и симптоматическая гипотония (у 66 (15,0%) пациентов против 56 (12,7%) пациентов в группе эналаприла; ОР — 1,18; 95% ДИ от 0,85 до 1,64). Однако ухудшение функции почек (у 60 (13,6%) пациентов на сакубитриле/валсартане против 65 (14,7%) пациентов на эналаприле; ОР — 0,93; 95% ДИ от 0,67 до 1,28) и случаи ангионевротического отека (у 1 (0,2%) пациента на сакубитриле/валсартане и у 6 (1,4%) пациентов на эналаприле; ОР — 0,17; 95% ДИ от 0,02 до 1,38) выявлялись чаще в группе эналаприла [13,14]. Результаты, полученные в исследовании PIONEER-HF, свидетельствуют в пользу по возможности более раннего перевода пациентов, находящихся в условиях стационара с декомпенсацией СН, на терапию сакубитрила/валсартана после стабилизации гемодинамики. На основании доказательной базы сакубитрил/валсартан рекомендуется применять вместо иАПФ/БРА у пациентов с ХСНФВ и сохраняющимися симптомами СН несмотря на оптимальную терапию иАПФ/БРА, БАБ и АМКР для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти. Переводить пациентов со сниженной ФВЛЖ, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, на терапию сакубитрилом/валсартаном желательно в начальной дозе 24/26 мг 2 р/сут с иАПФ/БРА после стабилизации гемодинамики. Правило использования сакубитрила/валсартана, которое применялось в представленных исследованиях, включает инициацию терапии не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы и-АПФ в стартовой дозе 49/51 мг 2 р/сут при САД 120 и более мм рт.ст. и 24/26 мг 2 р/сут. при САД от 100 и более, но менее 120 мм рт.ст. с последующей еженедельной титрации дозы до целевой 97/103 мг 2 р/сут с учетом САД [14,15].

Менее оптимистичный эффект сакубитрила/валсартана получен у пациентов ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ). В исследовании PARAGON-HF было включено 4822 пациентов с ХСНсФВ II–IV ФК (ФВ ЛЖ не менее 45%). Длительность наблюдения в среднем составила 57 месяцев. Пациенты группы сравнения получали валсартан (целевая доза 160 мг 2 р/сут.). К завершению исследования сакубитрил/валсартан (целевая доза 97/103 мг 2 р/сут.) приводил к недостоверному снижению первичной комбинированной конечной точки, включающей смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу ХСН, на 13% (ОР — 0,87; 95% ДИ от 0,75 до 1,01; $p = 0,06$). Функциональный класс по NYHA улучшился у 15,0% пациентов в группе сакубитрила-валсартана и у 12,6% пациентов в груп-

пе валсартана (ОР — 1,45; 95 % ДИ от 1,13 до 1,86). Эпизоды гипотензии и ангионевротического отека чаще развивались в группе сакубитрила-валсартана. Однако частота отмены препарата из-за гипотензии в группах наблюдения не отличалась, и редкие случаи ангионевротического отека не приводили к нарушению проходимости дыхательных путей или смерти. Ухудшение функции почек встречалось у 1,4% пациентов, получающих сакубитрил/валсартан, и 2,7% пациентов группы сравнения (ОР — 0,5; 95% ДИ от 0,33 до 0,77). На фоне приема валсартана также чаще регистрировалась гиперкалиемия. При анализе результатов в 12-ти подгруппах наблюдения исследователи пришли к выводу о большей эффективности сакубитрила/валсартана у женщин и пациентов с более низкой ФВ ЛЖ. Так, снижение первичной конечной точки по сравнению с валсартаном в подгруппе с ФВ ЛЖ менее или равной медиане 57% составило 22% (ОР — 0,78; 95% ДИ от 0,64 до 0,95), а у женщин 27% (ОР — 0,73; 95% ДИ от 0,59 до 0,90). Польза от применения сакубитрила-валсартана была обусловлена уменьшением госпитализации по поводу СН.

Литература/References

- Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., et al. Clinical recommendations of the OSSH. Heart failure: chronic and acute decompensated. Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58(S6): 1–157 (8–164). Russian [Мареєв В. Ю., Агєєв Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6): 1–157 (8–164)]. DOI: 10.18087 / cardio. 2475 // 1.
- Lumsden N., Khambata R., Hobbs A. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2010;16(37): 4080–4088.
- Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6 (3): 261–268.
- Guo L., Alli A., Eaton D., Bao H. ENAC is regulated by natriuretic peptide receptor-dependent cGMP signaling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(7): F930–F937. Doi: 10.1152/ajprenal.00638.2012
- Bettowski J., Wójcicka G. Regulation of renal tubular sodium transport by cardiac natriuretic peptides: two decades of research. *Med Sci Monit*. 2002;8(2): RA39–RA52.
- Shi S., Vellaichamy E., Chin S., Smithies O., Navar L., Pandey K. Natriuretic peptide receptor A mediates renal sodium excretory responses to blood volume expansion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285(4): F694–F702. doi: 10.1152/ajprenal.00097.2003
- Khirmanov V. N. Natriuretic peptides — a family of regulators of the circulatory system. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2017; 1:3–25. Russian [Хирманов В. Н. Натрийуретические пептиды — семейство регуляторов системы кровообращения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017;1:3–25. doi: 10.17116/kardio201710123–25.
- Mangiafico S., Costello-Boerrigter L., Andersen I. et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur. Heart J*. 2012;34 (12): 886–893, doi:10.1093/eurheartj/ehs262
- Cruden N. L., Fox K. A., Ludlam C. A. et al. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*, 2004, 44: 913–918.
- Packer M., Califf R., Konstam M. et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106:920–926.
- Kostis J., Packer M., Black H. et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs Enalapril (OCTAVE) trial. *Am. J. Hypertens*. 2004.; 17:103–111.
- McMurray J., Packer M., Akshay S. et al. Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor—Neprilysin

Положительная динамика функционального класса по NYHA и функции почек при применении сакубитрила-валсартана у женщин и мужчин не различалась, тогда как улучшение качества жизни по KCCQ было менее выраженным у женщин, чем у мужчин. Разницы в развитии побочных эффектов между подгруппами женщин и мужчин не наблюдалось. [16,17].

Таким образом, введение в клиническую практику сакубитрила/валсартана расширило возможности медикаментозной коррекции ХСНнФВ. Начало терапии сакубитрилом/валсартаном или замена им и-АПФ при декомпенсации СН можно рассмотреть в ранние сроки после стабилизации состояния пациента. Особое внимание при этом следует обращать на уровень артериального давления, креатинина, электролитов. У пациентов со склонностью к гипотонии рекомендуется титрация дозы препарата, начиная с 24/26 мг 2 р/сут.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

- Inhibitor] with ACEI (Angiotensin-Converting—Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *N Engl J Med* 2014;371:993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
13. Pascual-Figal D., Wachter R., Senni M. et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Failure* 2018; 5: 327–336. DOI: 10.1002/ehf2.12246
 14. Velazquez E., Morrow D., DeVore A. et al. Rationale and design of the comParison Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *American Heart Journal* 2018;198:145–151. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.004>
 15. Velazquez E., Morrow D., DeVore A. et al. Angiotensin—neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2019; 380:539–548 DOI: 10.1056/NEJMoa1812851
 16. Solomon S., Rizkala A., et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7): 471–482. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.013.
 17. Solomon S., McMurray J., Anand I. et. Al. Angiotensin—Neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17): 1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.