Н.А. ДЖАИАНИ, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

ИННОВАЦИОННАЯ СТРАТЕГИЯ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ **НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Статья посвящена инновационному препарату для лечения хронической сердечной недостаточности - комбинации ингибитора неприлизина сакубитрила и антагониста рецепторов ангиотензина II первого типа валсартана (сакубитрил/ валсартан). Приведены результаты исследований, в которых сочетание сакубитрил/валсартан продемонстрировало эффективность у больных как с артериальной гипертензией, так и с сердечной недостаточностью. Показаны преимущества комбинации сакубитрил/валсартан по сравнению с другими препаратами, влияющими на компоненты ренинангиотензин-альдостероновой системы, с позиций безопасности и эффективности у больных с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, неприлизин, комбинация сакубитрил/валсартан.

N.A. JAIANI, MD. Prof.

Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University of the Ministry of Health of Russia INNOVATIVE STRATEGY IN THERAPY OF CARDIAC INSUFFICIENCY

The article is devoted to the innovative drug to treat chronic cardiac insufficiency - a combination of sakubitril neprilysin inhibitor and first type angiotension II receptor antagonist valsartan (sacubitril/valsartan). Study results are provided in which a combination of sacubitril/valsartan demonstrated effectiveness in patients with arterial hypertension as well as with cardiac insufficiency. Advantages of a combination of sacubitril/valsartan as compared to other drugs affecting components of renninangiotension-aldosteron system from the point of view of safety and effectiveness in patients with cardiac insufficiency are

Keywords: cardiac insufficiency, rennin-angiotensin-aldosteron system, neprilysin, combination sacubitril/valsartan.

омпонентом эффективной терапии, снижающей сердечно-сосудистую смертность и улучшающей прогноз больных с сердечной недостаточностью (СН), являются препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оказывающей значимое влияние на патогенез СН. В настоящее время в данной терапии фокус смещается на систему деградации натрийуретических пептидов (НУП). Ферментом, способствующим деградации натрийуретического пептида, является нейтральная эндопептидаза (НЭП) [1]. НЭП широко представлены в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, кардиомиоцитах, эпителиальных клетках почечных канальцев, а также в фибробластах, устойчиво обнаруживаются в легочной ткани, головном мозге, сердце и кишечнике. НЭП участвуют в инактивации не только НУП, но и таких эндогенных вазоактивных пептидов, как брадикинин и адреномедуллин, а также эндотелин-1 и ангиотензин II (AT II). Установлено, что селективные ингибиторы НЭП предотвращают деградацию НУП in vitro и in vivo, а также повышают их биологическую активность. Кроме того, ингибиторы НЭП способны увеличивать энзиматическую конверсию большого эндотелина (big endothelin) в активную форму эндотелин-1 [2].

Неприлизин представляет собой НЭП, которая разрушает несколько эндогенных вазоактивных пептидов, включая НУП, брадикинин и адреномедуллин [3-5]. При СН повышенное содержание эндотелина, аргинин-вазопрессина и катехоламинов способствует стимулированию синтеза и высвобождения НУП. Как известно, НУП обладают защитными свойствами в отношении сердечно-сосудистой системы [1]. НУП снижают активность РААС, тормозят пролиферативные процессы [6, 7], способствуют блокированию высвобождения альдостерона, обладают натрийуретическим эффектом и снижают тонус сосудов [8, 9].

К НУП относят предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и эндотелиальный натрийуретический пептид типа С (СНУП) [10, 11]. ПНУП и МНУП образуются в основном в кардиомиоцитах. Пусковым механизмом для синтеза ПНУП и ВНУП является повышение напряжения миокардиальной стенки [12–14]. СНУП образуется в клетках эндотелия и почечных канальцев. ПНУП выделяется кардиомиоцитами в виде активного гормона, а МНУП – как прогормон (proBNP1-108) [15]. ПНУП и МНУП снижают тонус симпатической нервной системы, усиливают проницаемость вен, вызывая перемещение жидкой части плазмы во внесосудистое пространство. МНУП действует на проксимальные и дистальные канальцы нефрона, при этом максимальный натрийуретический эффект осуществляется на уровне дистальных отделов нефрона [16].

Триггером для синтеза СНУП клетками эндотелия является выброс цитокинов и эндотелий-зависимых агонистов (ацетилхолин) [17–20]. Для СНУП также характерны выраженные кардиовазальные эффекты: снижение сердечного выброса, уменьшение давления наполнения левого желудочка, вазодилатация. При этом воздействие на почки у СНУП минимальное [11, 18]. Однако у СНУП наиболее выраженный антифиброзный эффект по сравнению с другими НУП.

Таким образом, кардиопротективные свойства НУП при СН крайне важны. Показано, что при артериальной гипертонии (АП) наблюдается дефицит НУП, приводящий к нарушению натрийуреза; при хронической сердечной недостаточности (ХСН) также наблюдается дисбаланс гормонов системы НУП [21-28]. Поэтому синтез ингибиторов НЭП – значимый шаг в фармакотерапии сердечнососудистых заболеваний, в частности СН. В ранее проведенных исследованиях изучалась комбинация ингибитора НЭП с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Несомненно, блокада синтеза АТ II, обладающего выраженным сосудосуживающим, пролиферативным действием, активирующим симпато-адреналовую систему, способствующего задержке натрия, - главный механизм действия ингибиторов АПФ, являющихся стандартом в терапии СН [29-31].

Установлено, что селективные ингибиторы НЭП предотвращают деградацию НУП in vitro и in vivo, а также повышают их биологическую активность

Сравнение эффективности комбинированного препарата омапатрилата (ингибитора АПФ / ингибитора НЭП) и ингибиторов АПФ проводилось в нескольких многоцентровых исследованиях. В исследовании IMPRESS (Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial) [32], в котором принимали участие 573 пациента с XCH (NYHA II-IV, фракцией выброса (ФВ) < 40%), эффективность омапатрилата в дозе 40 мг/сут сравнивалась с эффективностью лизиноприла в дозе 20 мг/сут. Через 12 нед. толерантность к физическим нагрузкам одинаково возросла в обеих группах пациентов. После 6 мес. лечения отмечалась положительная, но не значительная тенденция в пользу омапатрилата в достижении комбинированных конечных точек смертности и госпитализации у пациентов с ХСН.

В более крупном исследовании OVERTURE (Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) [33], в которое было включено 5770 пациентов с ХСН (NYHA II-IV, ФВ <30%), омапатрилат назначался в дозе 40 мг/сут, препарат сравнения эналаприл – по 10 мг 2 р/сут. После периода наблюдения (14,5 мес.) не выявлено достоверных отличий эффективности двух схем терапии. Однако

в группе лечения омапатрилатом наблюдалось уменьшение риска сердечно-сосудистых смертельных исходов и госпитализации. У пациентов с исходным систолическим АД >140 мм рт. ст. и ХСН был продемонстрирован хороший терапевтический эффект, но в группе пациентов с исходным АД <120 мм рт. ст. было отмечено значительное количество (>40%) гипотензивных состояний и головокружений.

Таким образом, оба клинических исследования засвидетельствовали некую позитивную тенденцию, но не показали каких-либо значительных преимуществ над ингибиторами АПФ.

Крупномасштабное исследование OCTAVE (Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial) [34], проводимое у 25 302 больных АГ, показало более выраженное снижение систолического АД у пациентов в группе омапатрилата по сравнению с контрольной группой принимающих эналаприл. Кашель с одинаковой частотой регистрировался в обеих группах, однако случаи ангионевротического отека чаще отмечались в группе лечения омапатрилатом (2,17% по сравнению с 0,68% в контрольной группе).

Со времени публикации результатов указанных испытаний значимым прорывом в кардиологии явились итоги исследования другой комбинации с ингибитором НЭП препарата, содержащего ингибитор неприлизина сакубитрил и антагонист AT II первого типа валсартан (комбинация сакубитрил/валсартан). Как известно, блокаторы рецепторов АТ (БРА) II первого типа являются альтернативой ингибиторам АПФ по данным результатов крупномасштабных исследований [35-37]. БРА II не влияют на метаболизм кининов в отличие от ингибиторов АПФ, поэтому потенциально имеют меньший риск развития ангионевротических осложнений. Комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина сакубитрила (AHU377) и БРА валсартана, был разработан для минимизации риска развития тяжелого ангионевротического отека [38, 39].

Триггером для синтеза СНУП клетками эндотелия является выброс цитокинов и эндотелий-зависимых агонистов (ацетилхолин). Для СНУП также характерны выраженные кардиовазальные эффекты: снижение сердечного выброса, уменьшение давления наполнения левого желудочка, вазодилатация

Сочетание сакубитрил/валсартан продемонстрировало эффективность у больных как с АГ, так и с СН. В крупном исследовании у больных АГ (n = 1328) препарат в дозах 200–400 мг показал преимущество в гипотензивном эффекте перед валсартаном в дозах 160–320 мг в виде дополнительного снижения АД на 5/3 и 6/3 мм рт. ст. [40]. Гипотензивный эффект комбинации сакубитрил/валсартан сопровождался более выраженным снижением

пульсового АД: на 2,25 и 3,32 мм рт. ст. соответственно в дозах 200 и 400 мг, что в настоящее время рассматривается как положительный прогностический фактор по влиянию на жесткость сосудистой стенки и сердечнососудистые исходы. Переносимость у больных АГ была хорошей, случаев ангионевротического отека не было отмечено. В исследовании PARAMOUNT сравнивали сакубитрил/валсартан с группой валсартана у 685 пациентов с XCH II-IV функциональных классов (ФК) (NYHA) и сохраненной ФВ (45% и более) [41]. Сакубитрил/валсартан титровали до 200 мг 2 р/сут, а валсартан – до 160 мг 2 р/сут. Новый препарат обеспечивал существенное снижение уровня прогормона МНУП – NT-proBNP (первичная конечная точка) через 12 нед. (605 пг/мл против 835 мг/мл у получавших валсартан, p = 0.005), но не через 36 нед. терапии (р = 0.20), уменьшал объем левого предсердия, ФК ХСН, хорошо переносился больными.

Несомненно, блокада синтеза АТ II, обладающего выраженным сосудосуживающим, пролиферативным действием, активирующим симпато-адреналовую систему, способствующего задержке натрия. – главный механизм действия ингибиторов АПФ, являющихся стандартом в терапии СН

Три года назад на конгрессе Европейского общества кардиологов были обнародованы результаты исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor) with ACEI (Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) [42], которые стали значимыми в области лечения XCH. PARADIGM-HF представляло собой международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами (III фаза), изучавшее эффективность и безопасность комбинации сакубитрил/валсартан в сравнении с популярным ингибитором АПФ эналаприлом. При проведении исследования предполагалось проверить гипотезу о том, что применение комбинации сакубитрил/валсартан по сравнению с приемом ингибитора АПФ эналаприла будет более эффективно влиять на частоту развития осложнений и смертность больных с XCH. Следует отметить, что PARADIGM-Н – это первое современное исследование в области СН, в котором предлагалась замена одного из основных элементов лечения таких пациентов, т. е. ингибитора АПФ.

В общей сложности в исследование PARADIGM-HF было включено 8436 пациентов в возрасте 18 лет или старше с CH, соответствующей II, III или IV ФК (NYHA), на фоне сниженной ФВ левого желудочка (40% или менее) (у большинства пациентов был II-III класс СН). Кроме того, для включения в исследование уровень МНУП должен был составлять не менее 150 пкг/мл (или N-концевого предшественника МНУП не менее 600 пкг/мл); в случае госпитализации по поводу утяжеления СН в течение предшествующих 12 мес. МНУП должен был быть не менее

100 пкг/мл (или N-концевого предшественника МНУП не менее 400 пкг/мл). В исследование можно было включать больных, принимавших в течение не менее 4 нед. стабильную дозу бета-блокатора и ингибитора АПФ (или БРА), которая должна была быть эквивалентной не менее чем 10 мг эналаприла. С использованием двойного слепого метода рандомизации больных распределяли в соотношении 1:1 в группу приема эналаприла (по 10 мг 2 р/сут) или комбинации сакубитрил/валсартан (по 200 мг 2 р/сут). Первичной конечной точкой была комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН, но исследование было спланировано таким образом, чтобы его мощность была также достаточна для выявления различий между показателями смертности от сердечно-сосудистых причин. В ходе исследования тщательно контролировались данные о случаях развития артериальной гипотонии, ухудшения функции почек, гиперкалиемии, кашля или ангионевротического отека. Медиана продолжительности наблюдения составила 27 мес. Исследование PARADIGM-HF было остановлено намного ранее запланированной даты ввиду того, что были получены статистически достоверные цифры в отношении влияния исследуемого препарата на первичные конечные точки: снижение сердечно-сосудистой смертности и комбинированного показателя «сердечно-сосудистая смертность + госпитализация по поводу декомпенсации CH». На момент остановки исследования первичная конечная точка была зафиксирована у 914 пациентов (21,8%) в группе сакубитрил/валсартан и у 1117 пациентов (26,5%) в группе эналаприла (ОР для группы LCZ696 составило 0,80; 95% ДИ, 0,73-0,87; р < 0,001). Умерло в общей сложности 711 пациентов (17,0%), получавших сакубитрил/валсартан, и 835 пациентов (19,8%) из группы эналаприла (ОР для смерти от всех причин 0,84; 95% ДИ, 0.76 - 0.93; р < 0.001); из них соответственно 558 (13.3%) и 693 (16,5%) человека умерли от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,80; 95% ДИ, 0,71-0,89; р < 0,001).

Крупномасштабное исследование OCTAVE (Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial), проводимое у 25 302 больных АГ, показало более выраженное снижение систолического АД у пациентов в группе омапатрилата по сравнению с контрольной группой принимающих эналаприл

По сравнению с эналаприлом комбинация сакубитрил/валсартан также снизила на 21% риск госпитализации по поводу СН (р < 0,001) и уменьшила выраженность симптомов и физических ограничений в связи с СН (р = 0,001). Что касается безопасности, то в группе комбинации сакубитрил/валсартан было больше пациентов с гипотензией и несерьезными случаями ангионевротического отека, но нарушение функции почек, гиперкалиемия и кашель встречались реже, чем в группе эналаприла. Полученные результаты были расценены исследователями как прорыв в области изучения СН [43]. Отмечается, что по сравнению с другими испытаниями в связи с СН пациенты в PARADIGM-HF получали самую оптимальную терапию ХСН, с самой высокой частотой назначения бетаблокаторов (более 90%) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) (60%). Как видно из результатов исследования, препарат обладает неоспоримой клинической эффективностью у больных с СН.

По сравнению с эналаприлом комбинация сакубитрил/валсартан также снизила на 21% риск госпитализации по поводу СН (р < 0,001) и уменьшила выраженность симптомов и физических ограничений в связи с СН (р = 0,001)

В этом году опубликованы данные анализа гиперкалиемии у пациентов, включенных в исследование PARADIGM-HF [44]. Проводилось сравнение риска гиперкалиемии у пациентов с ХСН, принимающих комбинацию АМР + сакубитрил/валсартан, по сравнению с комбинацией АМР + эналаприл. В настоящее время применение АМР рекомендовано клиническими руководствами для пациентов с симптомами СН со сниженной ФВ для снижения заболеваемости и смертности [45, 46]. Однако использование АМР в сочетании с другими ингибиторами РААС увеличивает риск развития гиперкалиемии. Использование АМР было предложено исследователям, однако оставалось на их усмотрение. Сывороточный уровень калия измеряли при каждом визите пациента. Был проведен анализ частоты гиперкалиемии (уровень калия > 5,5 ммоль/л) и тяжелой гиперкалиемии (уровень калия > 6,0 ммоль/л) у пациентов, получавших или не получавших АМР исходно, а также риска развития гиперкалиемии у тех, кто начал лечение АМР недавно. Результаты показали, что по сравнению с 3728 пациентами (21,6% женщин), которые не получали лечение АМР вначале, принимающие АМР исходно пациенты (4671 человек, 22,0% женщин), как правило, были моложе, с более низкими ФВ левого желудочка, систолическим АД, а также с более выраженными симптомами СН. Среди тех, кто принимал АМР исходно, уровень гиперкалиемии был схожим у пациентов обеих групп лечения, однако тяжелая гиперкалиемия чаще встречалась у пациентов группы эналаприла, нежели у пациентов, принимающих сакубитрил/валсартан (3,1 против 2,2 на 100 человеко-лет; ОР 1,37; 95% ДИ 1,06-1,76; p = 0,02). В анализах пациентов, которые начали принимать АМР недавно, тяжелая гиперкалиемия также чаще встречалась у пациентов, случайным образом распределенных в группу эналаприла, чем у пациентов группы сакубитрил/валсартан (3,3 против 2,3 на 100 человеко-лет; ОР 1,43; 95% ДИ 1,13-1,81; р = 0,003). Следовательно, среди пациентов с симптомами СН со сниженной ФВ, принимающих АМР, тяжелая гиперкалиемия чаще наблюдалась во время лечения эналаприлом, чем во время лечения комбинацией сакубитрил/ валсартан. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинация АМР + сакубитрил/валсартан по сравнению с комбинацией AMP + эналаприл оказывается более безопасной в плане риска развития гиперкалиемии.

Согласно последним данным, система НУП участвует в метаболической регуляции: окислении липидов, образовании и дифференцировке адипоцитов, активации адипонектина, секреции инсулина и толерантности к углеводам, что может обеспечивать защиту от развития метаболического синдрома [11]. Внушительные результаты получены в процессе субанализа данных исследования PARADIGM-HF касательно влияния сакубитрила/ валсартана и эналаприла на гликемический контроль, в частности, на гликозилированный гемоглобин (HbA1C), а также на время первого применения инсулина или пероральных гипогликемических препаратов у пациентов с сахарным диабетом (СД) и СН со сниженной ФВ [47]. Бесспорно, СД является независимым фактором риска прогрессирования СН. В анализ были включены 3778 пациентов с известным СД или обнаруженным HbA1c ≥ 6,5% во время скрининга. Время первого применения пероральных гипогликемических препаратов или инсулина у пациентов, ранее не получавших данные препараты, сравнивали между группами лечения. Результаты показали, что не было отмечено достоверных различий в концентрациях HbA1c между рандомизированными группами при скрининге.

При приеме внутрь комплекс сакубитрил/ валсартан распадается на сакубитрил, который затем метаболизируется с образованием метаболита LBQ657, и валсартан; концентрации названных веществ в плазме крови достигают максимума через 0,5, 3 и 1,5 ч соответственно

В течение 1-го года наблюдения уровни HbA1c уменьшились на 0,16% в группе эналаприла и на 0,26% в группе сакубитрил/валсартан (межгрупповое снижение 0,13%, 95% ДИ 0,05-0,22, р = 0,0023). Уровень НЬА1с в группе сакубитрил/валсартан был достоверно ниже, чем в группе эналаприла в течение 3-летнего периода наблюдения (межгрупповое снижение составило 0,14%, 95% ДИ 0,06-0,23, р = 0,0055). Первое применение инсулина происходило на 29% реже у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан (114 (7%) пациентов), по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл (153 (10%) (OP 0,71; 95% μ 0,56-0,90; p = 0,0052). Аналогичным образом в группе сакубитрил/валсартан меньше пациентов начали принимать пероральные гипогликемические препараты (ОР 0,77; ДИ 0,58-1,02; р = 0,073). Следовательно, в исследовании PARADIGM-HF пациенты с СД и СН со сниженной ФВ, которые получали сакубитрил/валсартан, имели более выраженное долгосрочное снижение HbA1c по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинация сакубитрил/валсартан может усилить гликемический контроль у пациентов с СД и СН со сниженной ФВ.

С vчетом результатов исследования PARADIGM-HF в 2015 г. комбинация сакубитрил/валсартан была одобрена Администрацией по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения пациентов, страдающих ХСН-НФВ II-IV ФК по NYHA, и включена в рекомендации 2016 г. Европейского кардиологического общества в качестве средства лечения пациентов с ХСН [46, 48, 49].

При приеме внутрь комплекс сакубитрил/валсартан распадается на сакубитрил, который затем метаболизируется с образованием метаболита LBO657, и валсартан; концентрации названных веществ в плазме крови достигают максимума через 0,5, 3 и 1,5 ч соответственно [50]. Применение препарата не зависит от времени приема пищи. Комплекс сакубитрила и валсартана в значительной степени связывается с белками плазмы крови (94-97%). LBO657 в небольшой степени проникает через ГЭБ (0,28%). LBQ657 далее существенно не метаболизируется. Валсартан метаболизируется в незначительной степени. После приема внутрь 52-68% сакубитрила (главным образом в виде LBQ657) и около 13% валсартана и его метаболитов выводятся почками, 37-48% сакубитрила (главным образом в виде LBQ657) и 86% валсартана и его метаболитов выводятся через кишечник. С учетом фармакокинетических данных у пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется. У больных с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени корректировать дозу не требуется. При нарушениях функции почек тяжелой степени сакубитрил/валсартан применяют с осторожностью. У пациентов с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени, включая пациентов с обструкцией желчных путей, дозу корректировать не требуется. При тяжелых нарушениях функции печени препарат не рекомендован.

Сакубитрил/валсартан противопоказан к применению одновременно с ингибиторами АПФ, поскольку подавление неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека.

Противопоказаниями для назначения препарата являются повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану; одновременное применение с ингибиторами АПФ, а также период 36 ч после отмены ингибиторов АПФ; наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или APA II; одновременное применение с алискиреном у пациентов с СД или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ < 60 мл/ мин/1,73 м² площади поверхности тела); нарушение функции печени тяжелой степени, билиарный цирроз и холестаз; возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания; одновременное применение с другими лекарственными средствами, содержащими APA II [50].

Выявленные нежелательные явления при исследовании препарата соответствовали фармакологическим характеристикам комбинации сакубитрил/валсартан и сопутствующим заболеваниям, имеющимся у пациентов. Наиболее часто встречавшимися были выраженное снижение АД, гиперкалиемия и нарушение функции почек, требующие коррекции дозы препарата или прекращения терапии.

Показанием для применения комплекса сакубитрил/валсартан является XCH (II–IV ФК по классификации NYHA) v пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН

Сакубитрил/валсартан противопоказан к применению одновременно с ингибиторами АПФ, поскольку подавление неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека. Применение препарата возможно не раньше, чем через 36 ч после отмены ингибитора АПФ. Применение ингибитора АПФ возможно не раньше, чем через 36 ч после последнего приема сакубитрил/валсартана. Данные исследований показывают, что сакубитрил подавляет активность переносчиков ОАТР1В1 и ОАТР1В3. Сакубитрил/валсартан может увеличивать системную экспозицию таких субстратов ОАТР1В1 и ОАТР1В3, как статины. У пациентов, получавших комплекс сакубитрил/валсартан одновременно с аторвастатином, C_{max} аторвастатина и его метаболитов в плазме крови увеличивалась до 2 раз, поэтому препарат одновременно со статинами рекомендуется применять с осторожностью. При назначении одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами следует контролировать функцию почек.

Показанием для применения комплекса сакубитрил/ валсартан является XCH (II-IV ФК по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН [50, 51]. В настоящее время остается ряд вопросов, ответы на которые будут получены в результате проводимых клинических исследований. Вопросы связаны с отсутствием данных о применении препарата у пациентов, исходно не получающих терапию ингибиторами АПФ или APA II; нет данных о применении у пациентов с декомпенсацией СН; у пациентов с СН и острым инфарктом миокарда; у больных с ХСН с сохраненной функцией ЛЖ. Эти вопросы будут разрешены в проводимых клинических исследованиях HFN-LIFE (Entresto TM In Advanced Heart Failure), PARADISE-MI (Prospective ARNI vs ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI), PARAGON-HF (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction) и, возможно, откроют новые возможности комплекса сакубитрил/валсартан в фармакотерапии СН.

ЛИТЕРАТУРА

- Tabrizchi R. Dual ACE and neutral endopeptidase inhibitors: novel therapy for patients with cardiovascular disorders. *Drugs*, 2003, 63: 2185-2202.
- Kentsch M, Otter W. Novel neurohormonal modulators in cardiovascular disorders. The therapeutic potential of endopeptidase inhibitiors. *Drugs R D*, 1999 Apr, 1(4): 331-338.
- Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA et al. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*, 2004, 44: 913-918.
- Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA et al. Neutral endopeptidase inhibition: augmented atrial and brain natriuretic peptide, haemodynamic and natriuretic responses in ovine heart failure. Clin Sci (Lond), 1996, 91: 283-291.
- Wilkinson IB, McEniery CM, Bongaerts KH et al. Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with proadrenomedullin NH2-terminal 20 peptide (PAMP). Br J Clin Pharmacol, 2001, 52: 159-164.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med, 1998, 339: 321-328.
- Tabrizchi R. Dual ACE and neutral endopeptidase inhibitors: novel therapy for patients with cardiovascular disorders. *Drugs*, 2003, 63: 2185-2202.
- Mukoyama M, Nakao K, Obata K. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 180: 431-436.
- 9. Protter AA, Wallace AM, Ferraris VA, Weishaar RE. Relaxant effect of human brain natriuretic peptide on human artery and vein tissue. *Am J Hypertens*, 1996 May, 9(5): 432-436.
- Corti R, Burnett JC, Rouleau JL et al.
 Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation*, 2001. 104: 1856-1862.
- Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. European Heart Journal, 2013, 34: 886-893.
- Grantham JA, Borgeson DD, Burnett JC. BNP: pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. Am J Physiol, 1997, 92: 1077-1083.
- Maeda K, Takayoshi T, Wada A et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am Heart J, 1998, 135: 825-832.
- Muders F, Kromer EP, Griese DP et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. Am Heart J, 1997, 134: 442-449.
- Tonne JM, Campbell JM, Cataliotti A et al. Secretion of glycosylated pro-B-type natriuretic peptide from normal cardiomyocytes. Clin Chem, 2011: 57864-57873.
- Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. Am J Physiol, 1998, 274: 63-72.
- De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*, 1981, 28: 89-94.
- Chen HH, Burnett JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. J Cardiovasc Pharmacol, 1998, 32(Suppl. 3): S22-S28.
- 19. Chauhan SD, Hobbs AJ, Ahluwalia A. C-type natriuretic peptide: new candidate for endothe-

- lium-derived hyperpolarising factor. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36: 1878-1881.
- Ichiki T, Huntley BK, Heublein DM et al. Corin is present in the normal human heart, kidney, and blood, with pro-B-type natriuretic peptide processing in the circulation. Clin Chem, 2011, 57: 40-47
- Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*, 2004, 109: 594-600.
- Belluardo P, Cataliotti A, Bonaiuto L et al. Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade 1 hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291: H1529-H1535.
- Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the anti-hypertensive cardiac hormones ANP and BNP. J Am Coll Cardiol, 2011. 57: 1386-1395.
- 24. Hawkridge AM, Heublein DM, Bergen HR 3rd et al. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 17442-17447.
- Niederkofler EE, Kiernan UA, O'Rear J et al. Detection of endogenous B-type natriuretic peptide at very low concentrations in patients with heart failure. Circ Heart Fail. 2008. 1: 258-264.
- Miller WL, Phelps MA, Wood CM et al. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. Circ Heart Fail, 2011, 4: 355-360.
- Dries DL, Victor RG, Rame J et al. Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. Circulation, 2005, 112: 2403 – 2410.
- Chan JC, Knudson O, Wu F et al. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 785-790.
- 29. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005, 47: 320-332.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991, 325: 293-302.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA, 1995, 273: 1450-1456.
- Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet*, 2000, 356(9230): 615-620.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA 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.
- 34. Kostis JB, Packer M, Black HR et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. American Journal of Hypertension, 2004 February 1, 17(Issue 2): 103-111.
- Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med, 2001, 345: 1667-1675.

- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003, 362(9386): 759-66, 1667-1675.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function. taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003, 362(9386): 767-771.
- Gu J, Noe A, Chandra P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dualacting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol, 2010, 50: 401-414.
- Hegde LG, Yu C, Renner T et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. J Cardiovasc Pharmacol. 2011, 57: 495-504.
- Ruilope LM, Dukat A, Buhm M et al. Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebocontrolled, active comparator study. *Lancet*, 2010. 375: 1255-1266.
- Solomon SD, Zile M, Pieske B et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet, 2012, 380(9851): 1387-1395.
- 42. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2014, 371: 993-1004.
- http://www.escardio.org/about/press/pressreleases/pr-14/Pages/paradigm-hf-trialstopped-early-for-benefit.aspx.
- 44. Desai AS, Vardeny O, Claggett B et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. JAMA Cardiol, 2017 Jan 1, 2(1): 79-85.
- Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность, 2013, 81(7): 379-472.
- 46. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017 May, 5(5): 333-340.
- EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf.
- FDA. FDA approves new drug to treat heart failure. Available at: www.fda.gov/NewsEvents/ Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845. htm
- 50. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6718.htm.
- Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. Heart, 2016, 102(17): 1342-1347.