Комбинированный препарат сакубитрил/валсартан – новый этап в лечении хронической сердечной недостаточности

В.С. Никифоров, ORCID: 0000-0001-7862-0937, e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

В статье рассмотрены возможности применения для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) препарата нового класса лекарственных средств – ингибитора рецепторов ангиотензина II/неприлизина – сакубитрила/валсартана. Подчеркнута роль системы натрийуретических пептидов в патогенезе ХСН и значение нейрогормональной модуляции в современной терапии пациентов с сердечной недостаточностью. Изложены стратегии введения экзогенных натрийуретических пептидов и блокирования разрушения натрийуретических пептидов в организме человека. Рассмотрены вопросы воздействия на фермент неприлизин, который участвует в метаболизме натрийуретических пептидов и ангиотензина II. В этой связи перспективным является одновременное ингибирование неприлизина с подавлением ренин-ангиотензиновой системы. Первым опытом в данном направлении стала разработка и изучение препарата омапатрилат. Представлены результаты многоцентровых исследований OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) и OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril). Препятствием к применению омапатрилата в клинической практике стала высокая частота развития ангионевротического отека. Для снижения риска этого осложнения был разработан комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина – сакубитрила (AHU377) и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) – валсартана, который, в отличие от ингибиторов АПФ, не тормозит распад брадикинина. Наличие в составе LCZ696-вещества, действующего на систему нейтральных эндопептидаз, сделало данный препарат родоначальником нового класса лекарственных средств. Результаты исследования PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) послужили основанием для включения препарата сакубитрил/валсартан в 2016 г. в рекомендации ACC/AHA/HFSA и ESC, а позднее и в российские рекомендации. В статье рассмотрены современные подходы к применению препарата сакубитрил/валсартан.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сакубитрил/валсартан, неприлизин, натрийуретические пептиды, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Для цитирования: Никифоров В.С. Комбинированный препарат сакубитрил/валсартан – новый этап в лечении хронической сердечной недостаточности. *Медицинский совет*. 2020;(14):34–39. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-34-39.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combined drug sacubitril/valsartan – a new era of treatment of chronic heart failure

Viktor S. Nikiforov, ORCID: 0000-0001-7862-0937, e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The article describes the possibility of using a new class of angiotensin II/neprilysin receptor inhibitor – sacubitril/valsartan for the treatment of chronic heart failure (CHF). The role of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of CHF and the importance of neurohormonal modulation in modern therapy of patients with heart failure are emphasized. Strategies for introducing exogenous natriuretic peptides and blocking the destruction of natriuretic peptides in the human body are described. The questions of influence on the enzyme neprilysin, which is involved in the metabolism of natriuretic peptides and angiotensin II, are considered. In this regard, the simultaneous inhibition of non-lysine with the suppression of the renin-angiotensin system is promising. The first experience in this direction was the development and study of the drug omapatrilat. The results of multicenter studies of OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) and OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril) are presented. An obstacle for the use of omapatrilat in clinical practice was the high frequency of angioedema. To reduce the risk of this complication, a combined drug LCZ696 was designed, consisting of a neprilysin inhibitor – sacubitril (AHU377) and an angiotensin II receptor blocker (ARB) – valsartan, which, unlike ACE inhibitors, does not inhibit the breakdown of bradykinin. The presence in the composition of LCZ696 of a substance acting on the system of neutral endopeptidases, made this drug the first of a new class of drugs. The results of the PARADIGM-HF study (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) served as the basis for including the drug sacubitril/valsartan in 2016 in the ACC/AHA/HFSA and ESC guidelines, and later in the Russian recommendations. The article discusses modern approaches to the use of the drug sacubitril/valsartan.

Keywords: heart failure, sacubitril/valsartan, neprilysin, natriuretic peptides, renin-angiotensin-aldosterone system

For citation: Nikiforov V.S. Combined Drug Sacubitril/Valsartan – A New Era of Treatment of Chronic Heart Failure. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):34–39. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-34-39.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В основе развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) лежит прогрессирующая дисфункция левого желудочка и ответная активация нейрогормональных систем для поддержания сердечного выброса и перфузии органов, прежде всего симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1]. Сдвиги в соотношении веществ в организме больного ХСН, оказывающих прессорное, пролиферативное, антидиуретическое действие, и веществ, оказывающих обратное им (депрессорное, антипролиферативное и диуретическое) действие, и представленных калликреин-кининовой системой, системой наутрийуретических пептидов, простагландинами и другими нейрогормонами, выражается в так называемом нейрогормональном дисбалансе [2, 3].

Понимание важности активации РААС и СНС в патогенезе сердечной недостаточности (СН) способствовало поиску эффективных подходов к ее коррекции [3]. Результаты исследований CONSENSUS I, SOLVD, V-HeFT II закрепили за ингибиторами АПФ место препаратов первой линии для лечения ХСН, обладающих положительным влиянием как на клиническую симптоматику, так и на прогноз больных [4, 5]. В крупных многоцентровых исследованиях было показано, что применение эналаприла способствует снижению относительного риска (ОР) смерти на 16%, а дополнительное использование бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов к приему ингибиторов АПФ приводит к дополнительному снижению ОР смерти на 30–35% и на 22–30% соответственно [6–8]. Эффективное применение средств, влияющих на нейрогормональные механизмы, позволило сформировать концепцию нейрогормональной модуляции при ХСН [2, 3].

В то же время, несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность ХСН не снижается [1, 9]. Смертность от ХСН остается высокой, а расходы на повторные госпитализации в связи с ХСН представляют серьезную экономическую проблему [7, 10]. В этой связи актуальным остается поиск новых путей лечения ХСН, и в качестве одного из обсуждаемых вариантов остается дальнейшее развитие нейрогормональной модуляции и воздействие на другие регуляторные системы организма, в частности систему натрийуретических пептидов (НУП) [2, 11].

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СИСТЕМУ НУП

Система НУП, которая включает в себя предсердный натрийуретический пептид (ANP), В-тип натрийуретического пептида (BNP) и С-тип натрийуретического пептида (CNP), играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, способствуя ряду физиологических эффектов, включая диурез, натрийурез, вазодилатацию, препятствуя действию РААС и СНС [2, 12]. СН ассоциируется с нарушением метаболизма НУП, и существует сильная

связь между уровнями НУП и выраженностью болезни [1]. НУП являются полезными биомаркерами при СН, и их использование в диагностике и оценке прогноза хорошо установлено, особенно у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) [1, 8].

Повышенные концентрации ANP и BNP вызывает физиологические эффекты через связывание со своими рецепторами и увеличение продукции циклического гуанозинмонофосфата [12]. Помимо этого, ANP и BNP являются ингибиторами секреции ренина и альдостерона [1]. Избирательная блокада рецепторов ангиотензина II (подтип AT1) уменьшает вазоконстрикцию, задержку натрия и воды и гипертрофию миокарда [1, 13].

Важная роль системы натрийуретических пептидов в патогенезе ХСН дает основание рассматривать воздействие на нее в качестве перспективного подхода в лечении сердечной недостаточности [11, 13]. С этой целью были предложены две стратегии: введение экзогенных натрийуретических пептидов и блокирование разрушения натрийуретических пептидов в организме человека [2].

В качестве препарата натрийуретического пептида рассматривался несиритид – рекомбинантный человеческий BNP [14, 15]. Первые исследования продемонстрировали его благоприятное воздействие на гемодинамику и натрийурез у пациентов с СНнФВ [14]. Однако при дальнейшем изучении несиритид значительно не улучшил прогноз таких пациентов [15].

Важной проблемой, связанной с применением препаратов НУП, является необходимость их парентерального введения, при котором достигаются высокие концентрации [16]. Такой вариант допустим при острой декомпенсации, но не вполне приемлем для терапии ХСН в амбулаторных условиях [2].

Для реализации альтернативной стратегии модуляции системы НУП было предложено воздействовать на фермент неприлизин, который участвует в разрушении ANP, BNP и CNP [17]. Неприлизин – мембрана-связанная эндопептидаза, найденная во многих тканях, особенно в почке [2]. У пациентов с СН отмечались высокие концентрации циркулирующего растворимого неприлизина, которые достоверно ассоциировались с сердечно-сосудистой смертностью, госпитализацией от сердечной недостаточности и с общей смертностью [18].

Деградация НУП с помощью неприлизина является одним из двух основных способов элиминации, наряду с трансформацией НУП при взаимодействии с рецептором клиренса (NPRC или NPR3) [17]. Поэтому теоретически ингибирование неприлизина могло бы способствовать увеличению уровней эндогенных НУП и, следовательно, усиливало бы их благотворное воздействие [7].

Известно, что неприлизин, помимо НУП, участвует в метаболизме других веществ, в частности амилоида-β (Aβ) головного мозга и спинномозговой жидкости [19, 20]. Соответственно, в качестве обратной стороны медикаментозного воздействия на неприлизин не исключена возможность отложения амилоида, хотя данная гипотеза пока не получила подтверждения [21].

Помимо НУП, неприлизин участвует в метаболизме ангиотензина II [22]. Поэтому применение ингибиторов неприлизина для усиления благотворного воздействия на систему НУП может одновременно привести к увеличению ангиотензина II, что будет нивелировать потенциальную пользу [22]. В действительности ингибиторы неприлизина не смогли превзойти по эффективности стандартную терапию [23]. Выходом из этой ситуации могло бы стать одновременное ингибирование неприлизина с подавлением РААС [2].

Первой попыткой, предпринятой в этом направлении, стало создание препарата омапатрилат, сочетающего свойства ингибитора неприлизина и ингибитора АПФ [24].

В многоцентровом исследовании OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events), сравнивавшим эффективность омапатрилата с ингибитором АПФ эналаприлом и включавшем 5 770 пациентов с II–IV функциональным классом ХСН по NYHA, было показано, что омапатрилат снижает риск смерти и госпитализаций при ХСН, но менее эффективен, чем эналаприл, в достижении первичной комбинированной конечной точки [25].

При этом на фоне омапатрилата, по сравнению с эналаприлом, более часто развивался ангионевротический отек (0,8% против 0,5%) [25]. Повышенный риск развития ангионевротического отека с омапатрилатом был обусловлен одновременным ингибированием неприлизина, АПФ и аминопептидазы Р, участвующих в распаде брадикинина, вазоактивного пептида, который, в свою очередь, участвует в патогенезе ангионевротического отека [23].

Для того чтобы получить более четкое представление о частоте этого осложнения и, в частности, сравнить омапатрилат с ингибитором АПФ, лизиноприлом, было проведено исследование OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril), включавшее 25 302 больных артериальной гипертензией. Как и ожидалось, омапатрилат превосходил лизиноприл в снижении артериального давления. Однако частота развития ангионевротического отека снова была значительно выше у лиц, получавших омапатрилат (2,17%), чем у лиц, получавших лизиноприл (0,68%) [25]. В связи с этим дальнейшее изучение омапатрилата было остановлено из-за соображений безопасности из-за ангионевротического отека [7].

КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА НЕПРИЛИЗИНА И БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Для снижения риска ангионевротического отека был разработан комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина – сакубитрила (АНУ377) и блокактора рецепторов ангиотензина II (БРА) – валсартана, который, в отличие от ингибиторов АПФ, не тормозит распад брадикинина [2]. Наличие в составе LCZ696-вещества, действующего на систему нейтральных эндопептидаз, сделало данный препарат родоначальником нового класса лекарственных средств. В литературе он получил название класса ингибиторов Ангиотензина II Рецепторов/Неприлизина (АРНи) [1, 7]. Такая комбинация

предполагает оптимальный подход к нейрогормональной модуляции у больных ХСН, т. е. не только блокировать неблагоприятные нейрогормональные сдвиги (РААС), но и увеличить активность и воздействие веществ, обладающих потенциально полезными эффектами (НУП) [4].

В исследованиях LCZ696 I и II фазы было показано параллельное достижение пика концентрации обоих компонентов препарата и его влияние как на систему РААС, так и на неприлизин [26]. В группе 1 328 лиц с артериальной гипертензией была продемонстрирована хорошая переносимость LCZ696 без чрезмерного кашля и без случаев ангионевротического отека [27]. В двойном слепом рандомизированном исследовании PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNi with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion) у 301 пациента с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СН-нФВ) LCZ696 сравнивался с валсартаном. На фоне применения LCZ696 в течение первых 12 нед. было достигнуто более значимое снижение NT-proBNP, а через 36 нед. отмечено уменьшение объема левого предсердия, отражающего давление наполнения левого желудочка и улучшение клинической симптоматики [28].

Возможности применения препарата сакубитрила/валсартана (LCZ696) у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ были изучены в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNi with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) [2]. Исходно в него были включены 8 442 амбулаторных пациентов в возрасте 18 лет и старше с сердечной недостаточностью II–IV ФК по классификации NYHA, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (согласно поправкам к протоколу в ходе исследования критерий включения по ФВ ЛЖ был изменен на 35% и менее), с уровнем BNP не менее 150 пг/мл (или NT-proBNP не менее 600 пг/мл), но при госпитализации по поводу сердечной недостаточности в течение предшествовавшего года BNP должен был быть не менее 100 пг/мл (или NT-proBNP не менее 400 пг/мл). Критериями исключения были гипотония (систолическое артериальное давление на момент скрининга <100 мм рт. ст.), гиперкалиемия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², а также анамнестические данные о непереносимости ингибиторов АПФ или БРА [29, 30].

Критерии отбора пациентов в исследование PARADIGM-HF не позволяют распространить его результаты на широкий круг лиц, страдающих ХСН [1, 4]: в частности, в исследовании были недостаточно представлены представители негроидной расы (около 5%), которые сильнее подвержены ангионевротическому отеку, и лица старших возрастных групп [7].

Для выявления лиц, у которых имеется непереносимость исследуемых препаратов, в дизайне исследования был предусмотрен вводный период, включавший терапию эналаприлом 10 мг 2 раза в сутки (средняя продолжительность 15 дней), далее, после периода вымывания, терапия сакубитрилом/валсартаном (средняя продолжительность лечения 29 дней) 100 мг 2 раза в сутки, с последующим титрованием до 200 мг 2 раза в сутки. В основ-

ную часть исследования были включены пациенты, у которых не были зарегистрированы нежелательных явлений на фоне приема целевых доз обоих препаратов во вводимом периоде. Участники были рандомизированы на группы лечения сакубитрилом/валсартаном 200 мг 2 раза в сутки (4 187 чел.) или эналаприлом 10 мг 2 раза в сутки (4 212 чел.) в дополнение к другой рекомендованной терапии ХСН [29].

Доля пациентов, которым требовалось снижение дозы в исследовании PARADIGM-HF, была одинаковой между группами, получавшими эналаприл (43%) и сакубитрил/валсартан (42%), и причины снижения дозы были в целом схожи, однако значительно больше пациентов, принимавших эналаприл, требовали снижения дозы из-за кашля (4,3% против 1,8%; $p < 0,001$) или гипотензии (21,7% против 16,3%; $p < 0,001$) [31]. Во многих случаях пациенты, получавшие оба вида лечения, были успешно переведены на более высокую дозу; однако больше пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, были успешно переведены на более высокую дозу, по сравнению с лицами, получавшими эналаприл после гипотензии (36% против 27%; $p = 0,026$) или нарушения функции почек (41% против 28%; $p = 0,018$) [32].

Исследование было досрочно завершено в связи с достоверным преимуществом сакубитрила/валсартана над эналаприлом. Медиана наблюдения составила 27 мес. Исследуемый препарат LCZ696 превосходил эналаприл по комбинированному показателю – снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 20% и на 16% эффективнее снижал общую смертность [29, 30]. К дополнительным доказательствам клинической пользы сакубитрила/валсартана следует отнести уменьшение прогрессирования симптомов сердечной недостаточности, улучшение клинического состояния, переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов [30].

При этом в группе лиц, принимавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с пациентами, принимавшими эналаприл, реже отмечалась отмена исследуемого препарата вследствие неблагоприятного события (10,7% против 12,3%, $p = 0,03$). В то же время в группе LCZ696 отмечена недостоверная тенденция к более частому возникновению ангионевротического отека (0,5% против 0,2%, $p = 0,13$) [4, 30].

Кроме того, у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, наблюдались более высокие показатели симптомной гипотензии по сравнению с эналаприлом (14,0% против 9,2%; $p < 0,001$) [33]. Однако не было выявлено различий между группами сакубитрил/валсартан и эналаприл при постоянном прекращении приема исследуемых препаратов из-за гипотензии (0,9% против 0,7%; $p = 0,38$). Частота развития почечной недостаточности (т.е. определяемой как сывороточный креатинин $\geq 2,5$ мг/дл) и гиперкалиемии во время наблюдения была ниже у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с эналаприлом [34].

Включение в исследование только тех лиц, которые благополучно переносили терапию эналаприлом и саку-

битрилом/валсартаном в течение вводимого периода, намеренно снизило риск ангионевротического отека и, следовательно, не могло являться достаточным условием изучения безопасности препарата [7]. В этой связи, несмотря на важные достигнутые положительные результаты исследования PARADIGM-HF, остаются открытыми вопросы безопасности применения сакубитрила/валсартана в клинической практике [4].

Поскольку неприлизин играет определенную роль в удалении амилоидных пептидов из мозга, также проверялась гипотеза о том, что длительное лечение АРНи может повлиять на когнитивные функции из-за ингибирования деградации бета-амиоида сакубитрилом [35]. В исследовании PARADIGM-HF на фоне применения сакубитрила/валсартана, по сравнению с эналаприлом, повышенного риска развития деменции обнаружено не было [34, 36]. Это может быть связано с тем, что неприлизин является одним из более чем 20 ферментов, участвующих в удалении амилоида. В то же время необходимы дополнительные исследования для оценки связи между лечением сакубитрилом/валсартаном и умеренными когнитивными нарушениями у пациентов с дополнительными факторами риска развития деменции, а также в течение более длительного периода наблюдения [37].

Существует мнение некоторых авторов о том, что реальная популяция пациентов с ХСН отличается наличием сопутствующей патологии и тяжестью течения от лиц, рандомизированных в клинические исследования, в частности, более высокой частотой гипотонии [38]. Тем не менее анализ подгрупп в исследовании PARADIGM-HF свидетельствуют об эффективности сакубитрила/валсартана у широкого круга пациентов [36].

Положительные результаты исследования PARADIGM-HF послужили основанием для включения препарата сакубитрил/валсартан в 2016 г. в рекомендации ACC/AHA/HFSA и ESC [1, 39], а позднее и в российские рекомендации [10].

Согласно Европейским рекомендациям, сакубитрил/валсартан рекомендуется в качестве замены ингибиторов АПФ с целью дальнейшего снижения риска госпитализации и смерти амбулаторных пациентов с СН-нФВ, у которых остается симптоматика, несмотря на оптимальное лечение ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [1].

При назначении препарата следует учитывать клинические характеристики пациентов, которые были включены в исследование PARADIGM-HF, в частности это могут быть амбулаторные больные с симптомной СН-нФВ с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, а также с повышением уровней в плазме крови BNP ≥ 150 пг/мл или NT-проBNP ≥ 600 пг/мл; с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м², которые переносят ингибиторы АПФ или БРА [1]. Стартовая доза комбинированного препарата сакубитрил/валсартан составляет 100 мг (49/51 мг) 2 раза в сутки, целевая доза – 200 мг (97/103 мг) 2 раза в сутки [14]. Следует помнить о том, что данный препарат не должен назначаться одновременно с ингибиторами АПФ или раньше 36 ч после последнего приема ингибитора АПФ [40].

Пациенту, которому начата терапия сакубитрилом/валсартаном, важно регулярно измерять АД и повторно оценивать показания ко всем сопутствующим препаратам, которые могут снизить АД, таким как диуретики или антигипертензивные препараты. Кроме того, важно контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Если уровень калия в сыворотке крови $\geq 5,5$ ммоль/л, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема сакубитрила/валсартана [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что система натрийуретических пептидов играет важную роль в патогенезе ХСН. Медикаментозный подход в лечении ХСН, основанный на

так называемой нейрогормональной модуляции, сохраняет свое значение в современной терапии сердечной недостаточности. Одновременное ингибирование неприлизина с подавлением ренин-ангиотензиновой системы показало свою эффективность в клинической практике. Разработка комбинированного препарата сакубитрил/валсартан знаменует создание нового класса нейрогормональных модуляторов – АРНИ, а полученная на сегодняшний день доказательная база дает возможность улучшить прогноз и клиническую симптоматику у пациентов ХСН. В то же время необходимы дальнейшие исследования для решения дискуссионных вопросов его применения.

Поступила / Received: 29.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 22.06.2020

Принята в печать / Accepted: 29.06.2020

Список литературы / References

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 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). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- McMurray JJ. Natriuretic inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(3):242–247. doi: 10.1002/ehf.250.
- Reed B.N., Street S.E., Jensen B.C. Time and technology will tell: the pathophysiology basis of neurohormonal modulation in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2014;10(4):543–557. doi: 10.1016/j.hfc.2014.07.002.
- Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-natriuretic inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):1029–1041. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.033.
- Никифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. *ФАРМиндекс-Практик*. 2005;(7):21–31. Режим доступа: https://www.pharmindex.ru/practic/7_cardio.html. Nikiforov V.S., Svistov A.S. Modern trends in the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in clinical practice. *FARMindex-Praktik = FARMindex-Practitioner*. 2005;(7):21–31. (In Russ.) Available at: https://www.pharmindex.ru/practic/7_cardio.html.
- Bratsos S. Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor-natriuretic inhibitors in the treatment of chronic heart failure: a review of Landmark Trials. *Cureus*. 2019;11(1):e3913. doi: 10.7759/cureus.3913.
- Vilela-Martin J.F. Spotlight on valsartan-sacubitril fixed-dose combination for heart failure: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1627–1639. doi: 10.2147/DDDT.S84782.
- McMurray J.J.V. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin angiotensin aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):929–936. doi: 10.1093/eurjhf/hfr093.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- Марева В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гареганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. doi: 10.18087/cardio.2475.
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija = Cardiology*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2475.
- Del Ry S., Cabiati M., Clerico A. Recent advances on natriuretic peptide system: new promising therapeutic targets for the treatment of heart failure. *Pharmacol Res*. 2013;76:190–198. doi: 10.1016/j.phrs.2013.08.006.
- Volpe M., Carnovali M., Mastroianni V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(2):57–77. doi: 10.1042/CS20150469.
- Mangiafico S., Costello-Boerrigter L.C., Andersen I.A., Cataliotti A., Burnett J.C.Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013;34(12):886–893. doi: 10.1093/eurheartj/ehs262.
- Jhund P.S., McMurray J.J.V. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016;102(17):1342–1347. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306775.
- O'Connor C.M., Starling R.C., Hernandez A.F., Armstrong P.W., Dickstein K., Hasselblad V. et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32–43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
- Chen H.H., Glockner J.F., Schirger J.A., Cataliotti A., Redfield M.M., Burnett J.C.Jr. Novel protein therapeutics for systolic heart failure: chronic subcutaneous B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2305–2312. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.056.
- Bayes-Genis A., Barallat J., Richards A.M. A test in context: neprilysin: function, inhibition, and biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(6):639–653. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.060.
- Bayes-Genis A., Barallat J., Galan A., de Antonio M., Domingo E. et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):657–665. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.
- Webster C.I., Burrell M., Olsson L.-L., Fowler S.B., Digby S., Sandercock A. et al. Engineering neprilysin activity and specificity to create a novel therapeutic for Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2014;9(8):e104001. doi: 10.1371/journal.pone.0104001.
- Chen P.-T., Chen Z.-T., Hou W.-C., Yu L.-C., Chen R.-P.-Y. Polyhydroxycucurbitinoids but not curcumin upregulate neprilysin and can be applied to the prevention of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2016;6:29760. doi: 10.1038/srep29760.
- Langenickel T.H., Tsubouchi C., Ayalaomayajula S., Pal P., Valentin M.-A., Hinder M. et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(5):878–890. doi: 10.1111/bcp.12861.
- Rubattu S., Triposkiadis F. Resetting the neurohormonal balance in heart failure (HF): the relevance of the natriuretic peptide (NP) system to the clinical management of patients with HF. *Heart Fail Rev*. 2017;22:279–288. doi: 10.1007/s10741-017-9605-8.
- von Lueder T.G., Atar D., Krum H. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure. *Pharmacol Ther*. 2014;144(1):41–49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.05.002.
- Campbell D.J. Neprilysin inhibitors and bradykinin. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:257. doi: 10.3389/fmed.2018.00257.
- Yandrapalli S., Aronow W.S., Mondal P., Chhabbott D.R. The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/valsartan. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):1207–1216. doi: 10.5114/aoms.2017.68813.
- Gu J., Noe A., Chandra P., Al-Fayoumi S., Ligueros-Saylan M., Sarangapani R. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010;50(4):401–414. doi: 10.1177/0091270009343932.
- Ruolope L.M., Dukar A., Böhm M., Lacourciere Y., Gong J., Lefkowitz M.P. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375(9722):1255–1266. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8.
- Solomon S.D., Zile M., Pieske B., Voors A., Shah A., Kraigher-Krainer E. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with

- preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387–1395. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
29. McMurray JJ., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
 30. Packer M., McMurray JJ., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
 31. Vardeny O., Claggett B., Packer M., Zile M.R., Rouleau J., Swedberg K. et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(10):1228–1234. doi: 10.1002/ehf.580.
 32. Sokos G.G., Raina A. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with sacubitril/valsartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:41–51. doi: 10.2147/VHRM.S197291.
 33. Böhm M., Young R., Jhund P.S., Solomon S.D., Gong J., Lefkowitz M.P. et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132–1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.
 34. Ambrosy A.P., Mentz R.J., Fiuzat M., Cleland J.G.F., Greene S.J., O'Connor C.M. et al. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions. *Eur Heart J Fail*. 2018;20(6):963–972. doi: 10.1002/ehf.1159.
 35. Cannon J.A., Shen L., Jhund P.S., Kristensen S.L., Kober L., Chen F. et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):129–137. doi: 10.1002/ehf.687.
 36. Sauer A.J., Cole R., Jensen B.C., Pal J., Sharma N., Yehya A., Vader J. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019;24(2):167–176. doi: 10.1007/s10741-018-9757-1.
 37. Feldman A.M. Neprilysin inhibition in the time of precision medicine. *JACC Heart Fail*. 2016;4(5):409–414. doi: 10.1016/j.jchf.2016.02.016.
 38. Rodrigues G., Tralhão A., Aguiar C., Freitas P., Ventosa A., Mendes M. Is the PARADIGM-HF cohort representative of the real-world heart failure patient population? *Rev Port Cardiol*. 2018;37(6):491–496. doi: 10.1016/j.repc.2017.09.023.
 39. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Colvin M.M. et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134(13):282–293. doi: 10.1161/CIR.0000000000000435.
 40. Fonseca C., Brito D., Ferreira J., Franco F., Morais J., Cardoso J.S. Sacubitril/valsartan: A practical guide. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(5):309–313. doi: 10.1016/j.repc.2018.10.008.

Информация об авторе:

Никифоров Виктор Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры функциональной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Information about the author:

Viktor S. Nikiforov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Functional Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru