

Эффективность применения сакубитрила / валсартана в лечении хронической сердечной недостаточности: обновленный обзор

М.В. Леонова, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является распространенным заболеванием, и поиск новых подходов к лечению разных форм ХСН сохраняет актуальность. Сакубитрил / валсартан является представителем нового класса ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ), воздействующего на ключевые нейрогормональные механизмы, включая РААС и натрийуретические пептиды. Одновременное ингибирование РААС и неприлизина обеспечивает более эффективную нейрогормональную модуляцию, предотвращая клиническое ухудшение у пациентов с ХСН. Раскрыты новые механизмы действия сакубитрила / валсартана, связанные с ингибированием нескольких мишеней, участвующих в сердечной гипертрофии, фиброзе, ремоделировании сердца и апоптозе. Сакубитрил / валсартан рекомендован при ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) в дополнение к традиционной терапии ингибиторами АПФ, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторами, а также имеет самостоятельный эффект. В ряде исследований показано влияние сакубитрила / валсартана на ремоделирование сердца, снижение уровня биомаркера NT-proBNP и улучшение ФВ, а по данным исследования PARADIGM-HF препарат статистически значимо снижал риск сердечно-сосудистой смертности на 20% и госпитализаций по ХСН на 21%, что нашло подтверждение в 3 метаанализах. Применение сакубитрила / валсартана при ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ показало благотворный терапевтический эффект и снижение уровня биомаркеров, а также установлено достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 15–22%, но без значимого преимущества по влиянию на смертность, что подтверждается в нескольких метаанализах исследований. В ряде крупных метаанализов исследований сакубитрила / валсартана при ХСН показано обратное ремоделирование сердца и снижение риска развития фибрилляции предсердий. Таким образом, накопленные данные обосновывают и расширяют возможности использования сакубитрила / валсартана при ХСН.

Ключевые слова: ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина, фракция выброса, ремоделирование сердца, эффективность, смертность

Для цитирования: Леонова МВ. Эффективность применения сакубитрила / валсартана в лечении хронической сердечной недостаточности: обновленный обзор. *Медицинский совет*. 2023;17(16):178–184. <https://doi.org/10.21518/ms2023-330>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of sacubitril / valsartan in the treatment of chronic heart failure: an updated review

Marina V. Leonova, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Moscow Regional Branch of Clinical Pharmacology Association, Interregional Non-Profit Organisation; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is currently a common disease and the search for new approaches to the treatment of various forms of CHF remains relevant. Sacubitril/valsartan is a member of a new class of angiotensin-neprilysin receptor inhibitors (ARNIs) that act on key neurohormonal mechanisms, including the RAAS and natriuretic peptides. Simultaneous inhibition of RAAS and neprilysin provides more effective neurohormonal modulation, preventing clinical deterioration in patients with CHF. New mechanisms of action of sacubitril/valsartan associated with the inhibition of several targets involved in cardiac hypertrophy, fibrosis, cardiac remodeling and apoptosis have been disclosed. Sacubitril/valsartan is recommended for CHF with low ejection fraction (EF) in addition to traditional therapy with ACE inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists, beta-blockers, and also has an independent effect. A number of studies have shown the effect of sacubitril/valsartan on heart remodeling, a decrease in the level of the NT-proBNP biomarker and an improvement in EF, and according to the PARADIGM-HF study, the drug significantly reduced the risk of cardiovascular mortality by 20% and hospitalizations for CHF by 21%, which found confirmation in three meta-analyses. The use of sacubitril/valsartan in CHF with preserved and intermediate EF showed a beneficial therapeutic effect and a decrease in the level of biomarkers, as well as a significant decrease in the frequency of hospitalizations due to CHF by 15–22%, but without a significant advantage in terms of the effect on mortality, which supported by several meta-analyses of studies. A number of large meta-analyses of studies of sacubitril/valsartan in CHF have shown reverse cardiac remodeling and a reduced risk of atrial fibrillation. Thus, the accumulated data substantiate and expand the possibilities of using sacubitril/valsartan in CHF.

Keywords: angiotensin-neprilysin receptor inhibitors, ejection fraction, heart remodeling, efficacy, mortality

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является распространенным заболеванием, которое затрагивает структуру и функцию левого желудочка, что означает изменение работоспособности, переносимости нагрузки, сна и психосоциального состояния и значимо влияет на качество жизни пациентов. ХСН является конечной стадией большинства видов сердечно-сосудистых и других сопряженных заболеваний (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, кардиомиопатии, метаболического синдрома, сахарного диабета, хронического заболевания почек, ожирения), которые участвуют в патогенезе развития ХСН различными путями. Изучение клинических особенностей ХСН привело к выделению типов на основании фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): ХСН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) при $ФВ \geq 50\%$, ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) при $ФВ \leq 40\%$, ХСН с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) при ФВ от 40 до 49% [1, 2].

Хотя единый объединяющий механизм сердечной недостаточности не определен из-за сложности патофизиологических процессов, механизмы, участвующие при всех фенотипах ХСН, включают аномальную диастолическую функцию, гипертрофию и фиброз миокарда, субклиническую систолическую дисфункцию и нарушение высвобождения натрийуретического пептида в ответ на перегрузку объемом.

Ведущим механизмом в развитии ХСН является нейрогормональное участие, связанное с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadrenalовой системы. Поэтому основным терапевтическим подходом к лечению ХСН признано нейрогормональное ингибирование с помощью ингибиторов РААС (ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АТII), антагонистов минералокортикоидных рецепторов и бета-адреноблокаторов, которые не только улучшают функцию ЛЖ, но и прогноз, снижая смертность и частоту повторных госпитализаций.

Новым классом препаратов для лечения ХСН является класс ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ), который сформирован комбинацией молекулой сакубитрил / валсартан. Неприлизин представляет собой нейтральную эндопептидазу (НЭП), расщепляющую натрийуретические пептиды и другие эндогенные вазоактивные пептиды [3]. Сакубитрил ингибирует неприлизин и приводит к увеличению количества этих пептидов. Таким образом достигается двойное подавление РААС и НЭП путем сочетания блокады рецепторов АТII и НЭП (*рис.*), что противодействует противоположному эффекту гиперактивации нейрогормонов [4].

Сакубитрил / валсартан был одобрен FDA в 2015 г. для лечения ХСН, и уже в 2016 г. впервые был включен в клинические руководства по лечению пациентов с СНнФВ (класс рекомендаций IB) [2].

НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

Одновременное ингибирование РААС и неприлизина обеспечивает более эффективную нейрогормональную модуляцию, предотвращая клиническое ухудшение у пациентов с ХСН. Помимо ингибирования неприлизина и блокады AT_1 -рецепторов, сакубитрил / валсартан ингибирует несколько мишеней, таких как сигнальные пути, участвующие в сердечном фиброзе, ремоделировании матрикса и апоптозе.

Влияние на сердечную функцию

Терапия сакубитрилом / валсартаном у пациентов с ХСН вызывает обратное ремоделирование левого желудочка и оказывает положительное влияние на систолическую и диастолическую функции ЛЖ у пациентов с ХСН [5]. Влияние на общую систолическую функцию связано со значительным уменьшением объемной перегрузки ЛЖ и его размеров, что впоследствии приводит к увеличению ФВ ЛЖ.

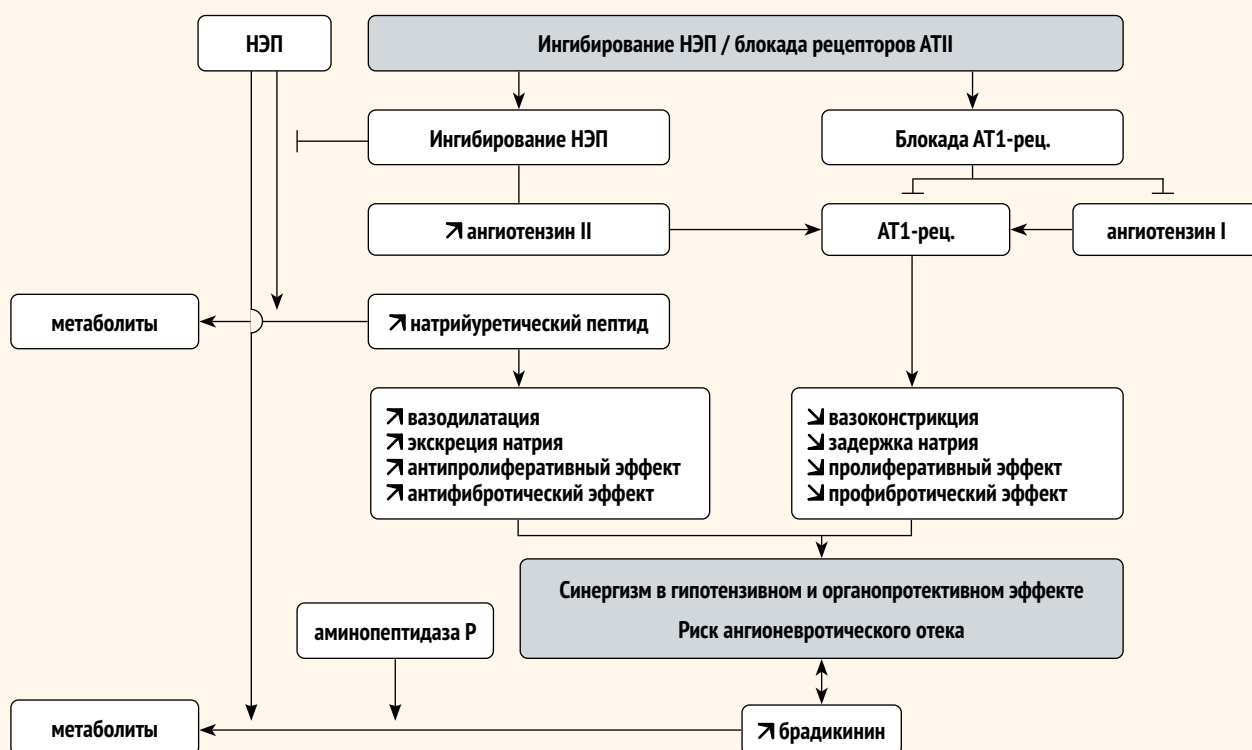
Сакубитрил / валсартан улучшает диастолическую функцию ЛЖ, при его применении происходят значительные изменения всех эхокардиографических параметров. Соотношение Е/А определяется как отношение пиковой скорости кровотока от расслабления ЛЖ в ранней диастоле к пиковой скорости кровотока в конце диастолы, вызванной сокращением предсердий. Диастолическая дисфункция изменяет соотношение между скоростью раннего диастолического наполнения (Е) и поздним наполнением левого желудочка (А). Сакубитрил / валсартан улучшал соотношение Е/А у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой ФВ (СНнФВ). Однако использование соотношения скорости притока митрального клапана к скорости релаксации митрального кольца (Е/Е') является более чувствительным, чем соотношение Е/А, для измерения диастолической функции левого желудочка. При терапии сакубитрилом / валсартаном наблюдалось значительное улучшение отношения Е/Е' у пациентов с ХСН.

Кроме того, сакубитрил / валсартан оказывает значимое влияние на увеличение нового эхокардиографического параметра – индекса TEI (индекс работоспособности миокарда ЛЖ), который обеспечивает одновременную оценку как систолической, так и диастолической функции, и является дополнительным маркером воспаления и метаболизма клеток миокарда [6].

Влияние на гипертрофию миокарда

Гипертрофия миокарда представляет собой адаптивный и компенсаторный механизм (характеризующийся увеличением размера кардиомиоцитов и утолщением стенок желудочков) и включает изменения клеточной структуры и синтеза белка. Вместе с тем патологическая гипертрофия сердца обычно сопровождается повышенной экспрессией типичных кардиальных генов натрийуретических пептидов, уровень которых, наряду с N-концевым пропептидом натрийуретического гормона (NT-proBNP)

- **Рисунок.** Комплементарный механизм действия сакубитрила / валсартана
 ● **Figure.** Complementary mechanism of action of sacubitril / valsartan



и тропонином T, измеряется как показатель сердечной дисфункции, включая гипертрофию сердца.

Сакубитрил / валсартан у пациентов с СННФВ снижает уровни NT-proBNP, высокочувствительного сердечного тропонина T, высокие показатели которых отражают стресс стенки желудочка и повреждение миокарда [5].

Препарат ингибирует гипертрофию ЛЖ на различных моделях гипертрофии сердца, что было подтверждено эхокардиографически и гистологически. Эхокардиографический анализ показал, что сакубитрил / валсартан уменьшал толщину задней диастолической стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, массу миокарда ЛЖ и конечно-систолический размер ЛЖ, что приводило к улучшению геометрии сердца.

Таким образом, препарат обеспечивает прямую кардиозащиту от гипертрофических изменений, что возможно связано с повышением уровня ангиотензина 1–7, обладающего антиремоделлирующими и кардиопротекторными свойствами. Антигипертрофические эффекты сакубитрила / валсартана часто связаны с его способностью снижать чрезмерный окислительный стресс и воспалительную реакцию, которые в конечном итоге ослабляют процесс ремоделирования.

Влияние на сердечный фиброз и ремоделирование матрикса

Сердечный фиброз является одной из особенностей ремоделирования сердца, лежащих в основе прогрессирования сердечной недостаточности. Это происходит из-за дисбаланса в продукции внеклеточного матрикса и его деградации в миокарде и включает повышенный синтез матриксных металлопротеиназ и коллагена,

который возникает во время воспаления, что приводит к фиброзу. Фиброзные ткани становятся более жесткими и менее податливыми, что предрасполагает к прогрессированию сердечной дисфункции.

Эффекты сакубитрила / валсартана на сердечный фиброз реализуются посредством регуляции β_1 -трансформирующего фактора роста, являющегося ключевым медиатором сердечного фиброза. Клинически препарат снижал у пациентов с ХСН уровни металлопротеиназ и других биомаркеров профиброза гораздо выраженнее, чем монотерапия валсартаном и эналаприлом [7].

Влияние на митохондриальную функцию миокарда и апоптоз

Биоэнергетическая резервная способность (или запасная дыхательная способность) может резко увеличивать митохондриальное дыхание до максимума для синтеза большего количества АТФ для поддержания клеточных функций. Нарушение активности митохондрий снижает выработку энергии, что приводит к митохондриальной дисфункции, которая играет важную роль в развитии ремоделирования сердца и ХСН. Сакубитрил / валсартан улучшает биоэнергетику миокарда на митохондриальном уровне, повышает энергетический резерв сердца и способствует выработке митохондриальной энергии, что приводит к повышению сократительной способности миокарда [5].

Митохондриальная дисфункция, включая нарушение митохондриальной дыхательной способности и содержания АТФ, также участвует в распаде и гибели митохондрий и влияет на апоптоз [5]. На экспериментальных моделях кардиомиопатий показано, что сакубитрил / валсартан

сдерживает апоптоз кардиомиоцитов, уменьшая продукцию проапоптотических маркеров.

Влияние на окислительный стресс и воспаление в сердце

Окислительный стресс и воспаление участвуют в патогенезе развития многих заболеваний, включая сердечную недостаточность. Препарат ингибирует воспаление и фиброз сердца посредством подавления NF-κB и ингибирования сигнальных путей активации воспаления. Сакубитрил / валсартан смягчает окислительный стресс и воспаление в экспериментальных моделях сердечной недостаточности *in vitro* и *in vivo*, уменьшая выработку внутриклеточных активных форм кислорода, продуктов окисления и факторов воспаления (фактор некроза опухоли-α, интерлейкины IL-6 и IL-1β) и восстанавливая потерю антиоксидантных ферментов в миокарде [5]. Противовоспалительный эффект сакубитрила / валсартана также показан у пациентов с ХСН, что коррелирует с улучшением сократительной способности и клиническим течением [8].

Влияние на биомаркеры микроРНК

МикроРНК представляют собой небольшие молекулы, которые могут быть идентифицированы на уровне крови и являются потенциальными биомаркерами для мониторинга при сердечно-сосудистой патологии, точнее при сердечной недостаточности. Эти молекулы участвуют в процессах сердечной адаптации и соответствуют изменениям на молекулярном уровне. Основные молекулярные изменения, связанные с неблагоприятным ремоделированием сердца, гипертрофией, фиброзом, апоптозом и воспалением, находятся под влиянием различных путей микроРНК, таких как miRНК-18, miRНК-145 и miRНК-181. Сакубитрил / валсартан оказывает антиремоделирующее действие посредством модуляции этих адаптивных сердечных процессов, что приводит к лучшим клиническим результатам у пациентов с ХСН [9]. В исследовании у пациентов с ХСН сакубитрил / валсартан увеличивал уровень miRНК-18 и miRНК-145, ответственных за некоторую защиту от ремоделирования миокарда и окислительного стресса на уровне кардиомиоцитов, а также снижал уровень miRНК-181, ответственного за гипертрофию и фиброз миокарда [9].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Снижение сердечного выброса вызывает неадекватный объем циркулирующей крови, что в начале сердечной недостаточности компенсируется компенсаторными механизмами за счет участия нейrogормонов: активацией симпатической нервной системы, РААС и высвобождением антидиуретического гормона. Хроническая активация этих механизмов вызывает вазоконстрикцию и задержку жидкости, истощение запасов катехоламинов и слабый ответ на действие циркулирующих катехоламинов, способствуя гипертрофии миокарда и ремоделированию сердца, которые присутствуют при ХСН.

Влияние на нейrogормональные механизмы через РААС, АТ-рецепторы, САС позволяет снижать вазокон-

стрикцию и сосудистое сопротивление, способствовать натрийурезу, что уменьшает преднагрузку и постнагрузку и приводит к улучшению наполнения желудочков и выброса крови.

Сакубитрил / валсартан является новым и революционным препаратом, модифицирующим заболевание, и рекомендован при СНнФВ в дополнение к традиционной терапии ингибиторами АПФ, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторами [2]. Препарат обладает как независимыми, так и аддитивными терапевтическими эффектами при ХСН.

В ранних исследованиях оценивалась эффективность сакубитрила / валсартана на суррогатные точки при ХСН.

В исследовании PROVE-HF (n = 794) изучалось влияние сакубитрила / валсартана на биомаркеры и ремоделирование ЛЖ у пациентов с СНнФВ [10]. Было установлено значительное снижение уровня NT-proBNP на 37% и тесно связанное с ним обратное ремоделирование сердца. В начале исследования ФВЛЖ составляла ~28%, но через 12 мес. лечения она увеличилась на 9,4%, а также улучшилась диастолическая функция, измеряемая по пропорции E/E', и уменьшились индекс массы ЛЖ и объемы ЛЖ и ЛП.

В исследовании PRIME (n = 118) изучалось влияние сакубитрила / валсартана в сравнении с валсартаном на ремоделирование сердца у пациентов с СНнФВ на фоне функциональной митральной недостаточности [11]. Через 12 мес. лечения препарат показал лучшее влияние на ремоделирование сердца, чем группа валсартана и уменьшение объема митральной регургитации и конечно-диастолического объема ЛЖ.

В исследовании PIONEER-HF (n = 881) у госпитализированных пациентов с декомпенсацией СНсФВ отмечено более значимое снижение уровня NT-proBNP в группе сакубитрила / валсартана в сравнении с эналаприлом (на -46,7% против -25,3% соответственно) [12].

Отдаленная эффективность сакубитрила / валсартана у пациентов с СНнФВ была доказана в крупном проспективном сравнении с ингибитором АПФ эналаприлом по определению влияния на смертность и заболеваемость (PARADIGM-HF) [13]. Было рандомизировано 8442 пациента с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ < 40% для получения либо сакубитрила / валсартана в дозе 200 мг 2 раза в день, либо эналаприла в дозе 10 мг 2 раза в сут. в дополнение к стандартной терапии. Первичным исходом была комбинация сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу ХСН. Исследование было досрочно остановлено (через 27 мес.) ввиду преимущества сакубитрила / валсартана: первичный исход отмечался у 21,8% против 26,5% в группе эналаприла (OR = 0,80; p < 0,001), снижение риска сердечно-сосудистой смертности составило 20% и риска госпитализаций по ХСН 21% (p < 0,001).

В 2 метаанализах исследований была проведена оценка влияния сакубитрила / валсартана на конечные точки при СНнФВ – смертность и госпитализации в связи с ХСН; все исследования были многоцентровыми, рандомизированными, двойными слепыми, с активным контролем

и низким риском систематической ошибки. По данным метаанализа H. Zhang et al. в 2020 г., сакубитрил / валсартан в сравнении с эналаприлом или валсартаном значительно снижал сердечно-сосудистую смертность ($OR = 0,78$, $p < 0,0001$) и общую смертность ($OR = 0,83$, $p = 0,0006$) у пациентов с СНнФВ, а также частоту госпитализаций по поводу ХСН ($OR = 0,79$, $p < 0,00001$) [14]. В метаанализе E. Charuel et al. 2021 г. получены сходные результаты о достоверном снижении госпитализаций по поводу ХСН и смертности у пациентов с СНнФВ [15].

В недавнем наиболее крупном метаанализе исследований сакубитрила / валсартана у пациентов с ХСН в группе СНнФВ убедительно доказано преимущество перед ИАПФ/АРАII в дополнительном снижении частоты госпитализаций в связи с ХСН на 24,3% ($OR = 0,70$; $p = 0,03$), а также значительное снижение сердечно-сосудистой смертности ($OR = 0,79$; $p < 0,0001$) и общей смертности ($OR = 0,84$; $p = 0,002$) [16].

Вместе с тем при сравнении отдаленной эффективности сакубитрила / валсартана в группах пациентов с разной ФВ не было получено доказательств влияния на смертность в группе СНсФВ и СНпФВ, но имеется снижение частоты госпитализаций (табл. 1).

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Развитие и прогрессирование СНсФВ связано с аномальной активацией РААС, приводящей к снижению диастолической функции ЛЖ (увеличивая жесткость миокарда и сосудистой стенки), гипертрофии ЛЖ и миокардиальному фиброзу.

Проведен ряд исследований по оценке влияния сакубитрила / валсартана в целевой дозе 200 мг 2 раза в день у пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и сохраненной ФВ (более 45%), высокими значениями натрийуретического пептида и структурным заболеванием сердца. Осуществлялся мониторинг клинических параметров (функционального класса, почечной функции, ЭХО-КГ), а также конечных точек – сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН.

В исследовании PARAGON-HF ($n = 4822$) проведено изучение эффективности и безопасности сакубитрила / валсартана

по сравнению с валсартаном у пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и сохраненной ФВ > 45% (СНсФВ) [17]. Первичным исходом была комбинация частоты госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смертности; средняя длительность наблюдения 35 мес. Частота смертности составила 8,5% в группе сакубитрила / валсартана и 8,9% в группе валсартана ($OR = 0,95$), частота госпитализаций – 28,7 и 33,4% ($OR = 0,85$), частота комбинированного первичного исхода $OR = 0,87$ ($p = 0,06$). Функциональный класс по NYHA улучшился у 15% пациентов в группе сакубитрила / валсартана и у 12,6% пациентов в группе валсартана ($OR = 1,45$).

В исследовании PARALLAX ($n = 2572$) оценивалось влияние сакубитрила / валсартана на уровни биомаркера NT-proBNP, тест 6-минутной ходьбы и качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ > 40%) [18]. Результаты показали значительно большее снижение уровня NT-proBNP за 12 нед. лечения сакубитрилом / валсартаном, чем в группах сравнения (эналаприл, валсартан, плацебо), но не было различий по дистанции 6-минутной ходьбы через 24 нед.

В нескольких метаанализах исследований сакубитрила / валсартана у пациентов с СНсФВ было установлено достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 15–22%, но без значимого преимущества по влиянию на смертность (табл. 2) [16, 19–21].

Отдельное изучение влияния сакубитрила / валсартана проведено в объединенном метаанализе J. Qin et al. в 2022 г. у пациентов с сердечной недостаточностью и промежуточной ФВ (от 41 до 49%) [22]. Было включено в анализ 16 исследований (6 когортных исследований и 10 РКИ, $n = 1937$), в которых изучались суррогатные и отдаленные конечные точки; сравнение эффективности сакубитрила / валсартана проводилось с активным контролем ИАПФ/АРАII. В группе сакубитрила / валсартана получено достоверное увеличение ФВ ЛЖ (на 2,36%, $p < 0,001$), причем эффект усиливался с длительностью наблюдения: прирост на 4,53 и 5,31 через 6 и 12 мес. соответственно ($p < 0,001$). Не менее значимым было достоверное снижение КДР ЛЖ в сравнении с активным контролем (на -2,48, $p < 0,001$), что достигалось уже через 1 мес. лечения и сохранялось весь

- **Таблица 1.** Отдаленная эффективность сакубитрила / валсартана на конечные точки ХСН в зависимости от фракции выброса
● **Table 1.** Long-term effects of sacubitril/valsartan on CHF endpoints according to ejection fraction

Метаанализы	Исходы группы			
	Госпитализации по ХСН		Смертность	
	СНнФВ	СНсФВ и СНпФВ	СНнФВ	СНсФВ и СНпФВ
6 РКИ, $n = 14\,959$ H. Zhang et al. [14]	OR = 0,79 $p < 0,00001$	OR = 0,80 $p = 0,0001$	OR_{СС} = 0,78, $p < 0,0001$ OR_{Общ} = 0,83, $p = 0,0006$	OR _{СС} = 0,95, $p = 0,62$ OR _{Общ} = 0,97, $p = 0,66$
5 РКИ, $n = 7430$ E. Charuel et al. [15]	OR = 0,80 $p < 0,00001$	OR = 0,50 $p = 0,0007$	OR_{Общ} = 0,85, $p = 0,0005$	OR _{Общ} = 0,97, $p = 0,66$
15 РКИ, $n = 19\,025$ H. Zhang et al. [16]	OR = 0,70 $p = 0,03$	OR = 0,80 $p = 0,0001$	OR_{СС} = 0,79, $p < 0,0001$ OR_{Общ} = 0,84, $p = 0,0002$	OR _{СС} = 0,95, $p = 0,59$ OR _{Общ} = 0,99, $p = 0,86$

Примечание: OR – относительный риск; OR_{СС} – OR сердечно-сосудистой смертности; OR_{Общ} – OR общей смертности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса.

● **Таблица 2.** Результаты метаанализов исследований сакубитрила / валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

● **Table 2.** Results of the meta-analysis of studies of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)

Метаанализ	Пациенты	Группы лечения	Результаты	
			Госпитализации по ХСН	Смертность
6 РКИ D. Nie et al. [19]	n = 5503 СНсФВ и СНпФВ	Сакубитрил / валсартан vs ИАПФ/АРАII	ОР = 0,84 $p < 0,001$	ОРсс = 0,94 н.д.
3 РКИ W. Yu et al. [20]	n = 7663 I–IV ФК по NYHA, ФВ > 45%	Сакубитрил / валсартан vs валсартан / стандартная терапия	ОР = 0,78 $p < 0,0001$	ОРсс = 0,95 н.д. ООбщ = 0,99 н.д.
4 РКИ J. Yuheng et al. [21]	n = 7739 I–IV ФК по NYHA, ФВ > 45%	Сакубитрил / валсартан vs стандартная терапия	ОР = 0,85 $p = 0,0002$	Нет значимого влияния
14 РКИ H. Zhang et al. [16]	n = 5503 СНсФВ и СНпФВ	Сакубитрил / валсартан vs ИАПФ / АРАII	ОР = 0,80 $p = 0,0001$	ОРсс = 0,95 н.д. ООбщ = 0,99 н.д.

Примечание: ОР – относительный риск; ОРсс – ОР сердечно-сосудистой смертности; ООбщ – ОР общей смертности; н.д. – нет статистической достоверности. СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ИАПФ – ингибиторы АПФ; АРАII – антагонисты рецепторов ангиотензина II

период 1 года. Кроме того, отмечено более выраженное снижение уровня биомаркеров С-реактивного белка ($p = 0,024$) и NT-proBNP ($p < 0,001$). Преимущества сакубитрила / валсартана были также по клиническим исходам: более значимое увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ($p < 0,001$), а также снижение частоты повторных госпитализаций по ХСН (ОР = 0,54, $p < 0,001$). Общая оценка эффективности лечения пациентов с СНпФВ была выше в группе сакубитрила / валсартана, чем в контроле (ОР = 1,15, $p < 0,001$).

Таким образом, данные подтверждают, что сакубитрил / валсартан оказывает благотворный терапевтический эффект на пациентов с ХСН и ФВ > 45% и имеет определенные преимущества перед ингибиторами РААС, в частности по ингибированию ремоделирования желудочков при ХСН.

ВЛИЯНИЕ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА

Уже установлено, что блокада РААС уменьшает ремоделирование сердца и приводит к регрессу гипертрофии миокарда, что сопровождается снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Обратное ремоделирование сердца может быть одним из механизмов, с помощью которых класс АРНИ оказывает влияние на сердечно-сосудистые исходы и смертность. В нескольких РКИ и обсервационных исследованиях с применением сакубитрила / валсартана проводилась оценка влияния на обратное ремоделирование сердца, что легло в основу метаанализа Y. Wang et al. в 2019 г. [23]. В этот анализ было включено 20 исследований ($n = 10\,175$) и показано, что сакубитрил / валсартан у пациентов с ХСН через 3–6 мес. приводит к достоверному уменьшению КСО и КДО ЛЖ, КДР ЛЖ ($p < 0,00001$), объема левого предсердия ($p = 0,02$) и ИММЛЖ (на $-14,45 \text{ г/м}^2$, $p = 0,0005$) в сравнении с ИАПФ/АРАII. В другом метаанализе B. Xiong et al. 2021 г., объединившем 13 исследований у пациентов, перенесших инфаркт миокарда ($n = 1358$), выявлено значимое снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН (ОР = 0,48, $p < 0,001$), уровня

биомаркера NT-ProBNP и увеличение ФВ ЛЖ ($p < 0,001$) при раннем назначении сакубитрила / валсартана, что подтверждает влияние на ремоделирование ЛЖ [24].

Дополнительным благоприятным эффектом, связанным с торможением ремоделирования сердца, является предупреждение развития фибрилляции предсердий (ФП). Известно, что блокаторы РААС могут снижать риск развития ФП у пациентов с ХСН. Сакубитрил / валсартан имеет некоторые сходства по эффективности с ингибиторами АПФ и АРАII при фармакотерапии ХСН, поэтому проследить возможный эффект по предупреждению риска ФП. Был проведен метаанализ 6 РКИ ($n = 15\,512$), в котором показан сопоставимый эффект сакубитрила / валсартана в сравнении с контрольной группой (эналаприл или валсартан) в предотвращении возникновения ФП у пациентов с ХСН (ОР = 1,07, н.д.) [25]. Объяснение данного эффекта препарата может быть связано с уменьшением ремоделирования сердца, регрессом гипертрофии миокарда и противофиброзным действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к настоящему времени накоплены новые данные по механизму действия и клиническим эффектам сакубитрила / валсартана, направленным на процесс обратного ремоделирования сердца, что обеспечивает его перспективность применения для фармакотерапии ХСН.

Имеется большая современная доказательная база клинических исследований, свидетельствующих об эффективности сакубитрила / валсартана в лечении ХСН как по улучшению клинического состояния, гемодинамическим параметрам и биомаркерам, так и по влиянию на прогноз.

Применение сакубитрила / валсартана рекомендовано пациентам с ХСН II–IV ФК по NYHA и низкой фракцией выброса в качестве терапии первой линии для снижения заболеваемости и смертности с самым высоким уровнем доказательности, и может использоваться

на замену блокаторов РААС (ИАПФ/АРАП) или даже в качестве начальной терапии, что нашло отражение в отечественных и зарубежных клинических руководствах [1, 26, 27]. Применение сакубитрила / валсартана возможно в лечении пациентов с ХСН при промежуточной и сохраненной фракции выброса с целью снижения риска госпитализаций в связи с ХСН [1, 26].

В настоящее время исследования сакубитрила / валсартана при ХСН продолжают и направлены на изучение эффективности у пациентов с декомпенсацией

СНСФВ (PARAGLIDE-HF) и у пациентов с очень низкой ФВ <35% (SHORT)^{1,2}, результаты которых могут расширить клинические возможности применения.

Поступила / Received 10.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 11.09.2023
Принята в печать / Accepted 12.09.2023

¹ Changes in NT-proBNP, safety, and tolerability in HFpEF patients with a WHF event (HFpEF De-compensation) who have been stabilized and initiated at the time of or within 30 days post-de-compensation (PARAGLIDE-HF). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03988634>.
² Efficacy of a Streamlined Heart Failure Optimization Protocol (SHORT). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05021419>.

Список литературы / References

1. Терещенко СН, Галевич АС, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН и др. *Хроническая сердечная недостаточность*. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_17ysclid=lmru2xbym3930512014.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
3. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013;34(12):886–893c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262>.
4. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet*. 2012;380(9841):591–600. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60825-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60825-3).
5. Mustafa NH, Jalil J, Zainalabidin S, Saleh MSM, Asmadi AY, Kamisah Y. Molecular mechanisms of sacubitril/valsartan in cardiac remodeling. *Front Pharmacol*. 2022;13:892460. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892460>.
6. Gokhroo RK, Anushri K, Tarik MT, Kailash C, Rajesh N, Ashish K et al. 1 year follow up results of "ARTIM HF TRIAL" (angiotensin receptor neprilysin inhibitor effect on TEI index & left ventricular mass in heart fail-ure). *Indian Heart J*. 2021;73(2):205–210. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.01.010>.
7. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K et al. Effects of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):795–806. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.042>.
8. Bunsawat K, Ratchford SM, Alpenglow JK, Park SH, Jarrett CL, Stehlik J et al. Sacubitril-valsartan improves conduit vessel function and functional capacity and reduces inflammation in heart failure with reduced ejection fraction. *J Appl Physiol*. 2021;130(1):256–268. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00454.2020>.
9. Sardu C, Massetti M, Scisciola L, Trotta MC, Santamaria M, Volpicelli M et al. Angiotensin receptor/neprilysin inhibitor effects in CRTd non-responders: From epigenetic to clinical bedside. *Pharmacol Res*. 2022;182:106303. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106303>.
10. Januzzi JL, Butler J, Fombu E, Maisel A, McCague K, Piña IL et al. Rationale and methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF). *Am Heart J*. 2018;199:130–136. <https://doi.org/10.1016/j.jahj.2017.12.021>.
11. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2019;139(11):1354–1365. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077>.
12. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539–548. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>.
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.
14. Zhang H, Huang T, Shen W, Xu X, Yang P, Zhu D et al. Efficacy and safety of sacubitril-valsartan in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3841–3850. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12974>.
15. Charuel E, Menini T, Bedhomme S, Pereira B, Piñol-Domenech N, Bouchant S et al. Benefits and adverse effects of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(5):e00844. <https://doi.org/10.1002/prp2.844>.
16. Zhang H, Huetteman AT, Reyes EA, Appelbaum JS. Effects of sacubitril-valsartan in patients with various types of heart failure: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;81(6):434–444. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001421>.
17. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>.
18. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szczepiety P, Ibrahim G et al. Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The PARALLAX randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(19):1919–1929. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18463>.
19. Nie D, Xiong B, Qian J, Rong S, Yao Y, Huang J. The effect of sacubitril-valsartan in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2021;30(5):683–691. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.10.012>.
20. Yu W, Zhang H, Shen W, Luo F, Yang S, Gan L et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:897423. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897423>.
21. Yuheng J, Yanyan L, Song Z, Yafang Z, Xiaowei M, Jiayan Z. The effects of sacubitril/valsartan on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Acta Cardiol*. 2022;77(6):471–479. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1963101>.
22. Qin J, Wang W, Wei P, Huang P, Lin R, Yue J. Effects of sacubitril-valsartan on heart failure patients with mid-range ejection fractions: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:982372. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.982372>.
23. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e012272. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012272>.
24. Xiong B, Nie D, Qian J, Yao Y, Yang G, Rong S et al. The benefits of sacubitril-valsartan in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4852–4862. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13677>.
25. Liu X, Liu H, Wang L, Zhang L, Xu Q. Role of sacubitril-valsartan in the prevention of atrial fibrillation occurrence in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2022;17(1):e0263131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263131>.
26. Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. *J Card Fail*. 2022;28(5):e1–e167. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.010>.
27. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Московского регионального отделения, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAEN, Clinical Pharmacologist, Member of the Moscow Regional Branch, Interregional, Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; anti23@mail.ru