



Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце

Овчинников А. Г.^{1,2}, Гвоздева А. Д.¹, Потехина А. В.¹, Вицения М. В.¹, Агеев Ф. Т.¹

Течение артериальной гипертонии часто осложняется развитием гипертрофии левого желудочка (или гипертонического сердца (ГС). Основным "коридором" естественного течения ГС является развитие сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ). При СНсФВ значительно снижается биодоступность натрийуретических пептидов (НУП), в результате чего ослабевает активность внутриклеточной сигнальной оси цГМФ-РКГ, играющей ключевую роль в поддержании нормальной диастолической функции. Повысить активность этой оси можно с помощью ингибитора неприлизина сакубитрила. При СНсФВ наибольшей эффективности от препарата валсартан+сакубитрил (В+С) следует ожидать у пациентов с тяжёлой concentric гипертрофией левого желудочка, имеющих максимально выраженный синдром "дефицита НУП". Препарат В+С обладает чётким гипотензивным эффектом, вызывает реверсию гипертрофии и фиброза левого желудочка. Поскольку для СНсФВ до сих пор не найдено эффективных средств лечения, основным принципом лечения ГС должно являться предотвращение прогрессии диастолической дисфункции, что оправдывает применение В+С начиная с ранних/бессимптомных стадий ГС.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, неприлизин, сакубитрил, гипертрофия левого желудочка, гипертоническое сердце, сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса.

Отношения и деятельность: нет.

¹Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Овчинников А. Г.* — д.м.н., в.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий; профессор кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-3285-6148, Гвоздева А. Д. — аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0002-5684-9842, Потехина А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеланий сердца, ORCID: 0000-0001-9290-9884, Вицения М. В. — к.м.н., н.с. отдела

амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0003-1996-3416, Агеев Ф. Т. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0003-4369-1393.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): artcardio@mail.ru

А-II — ангиотензин II, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, БА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, В+С — препарат валсартан+сакубитрил, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГС — гипертоническое сердце, ГЦ_{раств} — растворимая гуанилатциклаза, ГЦ_{рец} — рецепторная гуанилатциклаза, ДД — диастолическая дисфункция, ДН — давление наполнения, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КМЦ — кардиомиоцит(ы), ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadреналавая система, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, цГМФ — циклический гуанилмонофосфат, ANP — предсердный натрийуретический пептид, BNP — мозговой натрийуретический пептид, CNP — С-натрийуретический пептид, NO — оксид азота, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, РКГ — протеинкиназа G, proANP — предшественник предсердного натрийуретического пептида, proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, TGF-β — трансформирующий ростовой фактор-β.

Рукопись получена 29.06.2021

Рецензия получена 15.07.2021

Принята к публикации 16.07.2021



Для цитирования: Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Потехина А. В., Вицения М. В., Агеев Ф. Т. Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4568. doi:10.15829/1560-4071-2021-4568

Potential of valsartan+sacubitril therapy in hypertensive heart disease

Ovchinnikov A. G.^{1,2}, Gvozdeva A. D.¹, Potekhina A. V.¹, Vitsenya M. V.¹, Ageev F. T.¹

The course of hypertension is often complicated by left ventricular hypertrophy (or hypertensive heart disease, HHD). The main "corridor" of natural HHD is development of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). With HFpEF, the bioavailability of natriuretic peptides (NP) is significantly reduced, as a result of which the activity of cGMP-PKG signaling pathway, which plays a key role in maintaining normal diastolic function, weakens. It is possible to increase the activity of this pathway using the neprilysin inhibitor sacubitril. In case of HFpEF, the greatest efficacy from valsartan+sacubitril therapy should be expected in patients with severe concentric LVH, who have the most pronounced natriuretic peptide deficiency. Valsartan+sacubitril therapy has a clear hypotensive effect, causes a reversal of left ventricular hypertrophy and fibrosis. Since no effective treatment has yet been found for HFpEF, the main way for HHD treatment should be to prevent the diastolic dysfunction progression, which justifies valsartan+sacubitril therapy starting from the early/asymptomatic stages.

Keywords: natriuretic peptide, neprilysin, sacubitril, left ventricular hypertrophy, hypertensive heart disease, heart failure with preserved ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

¹A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Ovchinnikov A. G.* ORCID: 0000-0003-3285-6148, Gvozdeva A. D. ORCID: 0000-0002-5684-9842, Potekhina A. V. ORCID: 0000-0001-9290-9884, Vitsenya M. V. ORCID: 0000-0003-1996-3416, Ageev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393.

*Corresponding author: artcardio@mail.ru

Received: 29.06.2021 **Revision Received:** 15.07.2021 **Accepted:** 16.07.2021

For citation: Ovchinnikov A. G., Gvozdeva A. D., Potekhina A. V., Vitsenya M. V., Ageev F. T. Potential of valsartan+sacubitril therapy in hypertensive heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4568. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4568

Артериальной гипертонией (АГ) страдает примерно 50% взрослого населения земного шара. АГ является распространённым, легко выявляемым и обратимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, инсульта, периферического атеросклероза и ухудшения когнитивных функций [1]. Течение АГ часто осложняется развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (или гипертонического сердца (ГС)), которая обнаруживается у 30% пациентов с любой АГ и у 90% лиц с тяжелой формой АГ [2]. ГЛЖ служит мощным и независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3]. Одной из наиболее эффективных лечебных мер при ГС является реверсия ГЛЖ, что сопровождается двукратным снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений [4]. В основе положительного прогностического влияния реверсии ГЛЖ лежит уменьшение выраженности фиброза миокарда и улучшение диастолической и систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [2].

Патофизиологическая суть ГС

На начальном этапе гипертоническая ГЛЖ носит адаптивный характер — с помощью утолщения стенок желудочку удается нормализовать систолическое напряжение, что позволяет избежать снижения насосной функции (рис. 1). На клеточном уровне перегрузка давлением проявляется в виде утолщения кардиомиоцитов (КМЦ). В отличие от этого перегрузка объёмом (например, при митральной недостаточности) приводит к удлинению КМЦ. В таких случаях принято говорить об эксцентрической ГЛЖ, при которой, наоборот, происходит расширение ЛЖ. Гипертоническая ГЛЖ почти всегда формируется по концентрическому типу — лишь в этом случае от неё будет “патофизиологическая” польза. В одномоментном исследовании среди 204 последовательных пациентов с бессимптомным ГС не было выявлено ни одного случая эксцентричной ГЛЖ; в ходе естественного течения ГС эксцентрическая ГЛЖ появляется позже — на стадии сердечной недостаточности (СН) с сохранённой фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) [5].

Несмотря на своё компенсаторное начало, ГЛЖ — это “мина замедленного действия”. Уже на ранних стадиях в гипертрофированном миокарде можно обнаружить многочисленные изъяны: замедление расслабления и фиброз, апоптоз КМЦ, снижение скорости укорочения мышечных волокон, снижение коронарного резерва и др. [6]. Вот почему ГЛЖ — это патологический процесс с “компенсаторным оттенком”, о чём красноречиво свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований, согласно которым ГЛЖ является фактором неблагоприятного прогноза [3]. И если не пытаться противодействовать ГЛЖ, то у больного неминуемо разовьётся СН.

Основным фактором развития ГЛЖ является повышение артериального давления (АД); и чем большего снижения АД удаётся достичь, тем больше будет и реверсия ГЛЖ [7]. Любой из современных гипотензивных препаратов способен вызывать реверсию ГЛЖ [8]. Различия между пациентами по уровню АД объясняют лишь 68% вариабельности величины индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) [9], что указывает на наличие других, помимо АД, факторов развития ГЛЖ. На сегодняшний день идентифицированы некоторые гены, ассоциирующиеся с развитием ГЛЖ. Например, мутации гена корина — фермента, участвующего в процессинге предшественников натрийуретических пептидов, — встречаются лишь у лиц негроидной расы и ассоциируются с риском развития АГ и ГЛЖ [10].

Многие больные с АГ имеют сопутствующие заболевания, которые могут самостоятельно влиять на толщину миокарда. Так, сахарный диабет типа 2 и ожирение ассоциируются с перестройкой ЛЖ по концентрическому типу [11]. В развитии ГЛЖ также участвуют нейрогормональные системы, где наибольшее значение имеет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Влияние РААС на ГЛЖ реализуется главным образом за счёт тканевых (паракринных) РААС, которые в наибольшей степени подавляются блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) [12]. Неслучайно среди всех гипотензивных препаратов именно БРА вызывают наибольшую реверсию ГЛЖ [8]. Основной эффектор РААС — ангиотензин-II (А-II) — стимулирует рост КМЦ и способствует высвобождению ряда гормонов и ростовых факторов: эндотелина, трансформирующего ростового фактора- β (TGF- β), ростового фактора фибробластов [13].

Фиброз миокарда — неотъемлемый атрибут ГЛЖ

При ГЛЖ в процесс вовлекаются не только КМЦ, но и фибробласты, которые, начиная с самых ранних стадий ГС, увеличивают выработку коллагена (рис. 1). Фиброз миокарда, так же как и ГЛЖ, до определённой степени представляет собой компенсаторную реакцию, суть которой заключается в укреплении межклеточных соединительнотканых подпорок. Благодаря этому предотвращается “соскальзывание” КМЦ относительно друг друга, что обеспечивает временную и пространственную координацию силовых усилий как отдельных мышечных волокон, так и всего желудочка. Считается, что на стадии компенсаторной ГЛЖ мышечный и интерстициальный компоненты увеличиваются в равной степени; при прогрессировании заболевания интерстициальный компонент начинает расти быстрее, чем мышечный [14]. До тех пор, пока ГЛЖ сопровождается пропорциональным увеличением обоих компонентов, она носит адаптивный характер, и при

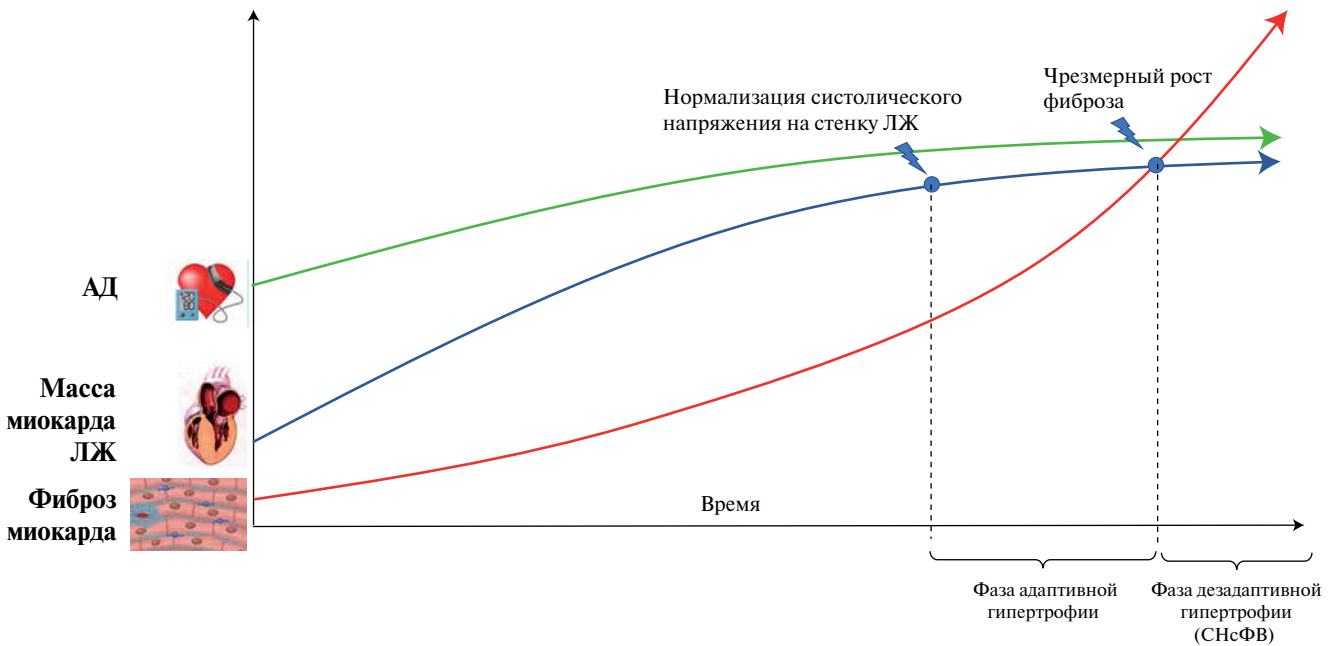


Рис. 1. Естественное течение ГБ. Объяснения по тексту.

Сокращения: АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

устранении гемодинамической перегрузки возможна полная нормализация структуры миокарда (рис. 1). Однако, как только рост интерстициального компонента “выходит из-под контроля”, ГЛЖ переходит в разряд очевидного патологического процесса с последующим развитием СН [14].

Обнаружение временных различий в увеличении мышечного и интерстициального компонентов миокарда послужило поводом для предположения о различии в их трофических стимулах. Основным стимулом гипертрофии КМЦ принято считать гемодинамическую перегрузку, приводящую к растяжению клеточной мембраны и активизации сигнальных путей, связанных со структурами цитоскелета. В перестройке же внеклеточного пространства основную роль играют нейрогуморальные факторы, среди которых наибольшее значение имеют эфффекторы РААС — А-II и альдостерон [14]. Но сколь тяжёлым фиброз бы ни был, он почти не влияет на толщину миокарда, поскольку на долю коллагена даже при выраженном фиброзе приходится не более 10-15% от объёма миокарда.

Естественное течение ГС

ГС включает в себя целый спектр состояний: от бессимптомной ГЛЖ до клинически выраженной СН, которая может развиваться по двум основным фенотипам: фенотипу с низкой ФВ (СНнФВ) и фенотипу с сохранённой ФВ (СНсФВ) [15]. До тех пор, пока сохраняется нормальная ФВ и отсутствуют симптомы СН, ГС носит компенсаторный/адаптивный

характер, но при появлении симптомов СН и/или снижении ФВ ГС переходит в разряд дезадаптивного процесса [15].

При ГС СНнФВ возникает крайне редко

Теоретически систолическая дисфункция ЛЖ при ГС может развиваться двумя способами: 1) по “внешнему” механизму — через инфаркт миокарда; 2) по “внутреннему” механизму — в результате утраты компенсаторной способности КМЦ противодействовать перегрузке давлением. Согласно классической парадигме естественного течения ГЛЖ, предложенной почти 60 лет назад Ф.З. Меерсоном [16] и подтверждённой экспериментально [17], бессимптомная ГЛЖ со временем неизбежно приводит к снижению сократимости ЛЖ, что связано с истощением адаптационных резервов его миокарда. Однако подобное течение ГЛЖ в клинических исследованиях было подтверждено лишь для гипертрофии отличного от АГ генеза — для аортального стеноза [18] и гипертрофической кардиомиопатии [19]. Что касается АГ, то в 2000-х гг были опубликованы результаты нескольких исследований, показавших крайне редкую встречаемость систолической дисфункции ЛЖ при ГС [20, 21]. Об этом же говорят и результаты нашего ретроспективного когортного исследования, в котором при длительном наблюдении за 223 пациентами с бессимптомным ГС (медиана наблюдения составила 8,1 года) систолическая дисфункция ЛЖ по “внутреннему” механизму возникла лишь у 7% пациентов, причём во всех случаях была незначительной [22].

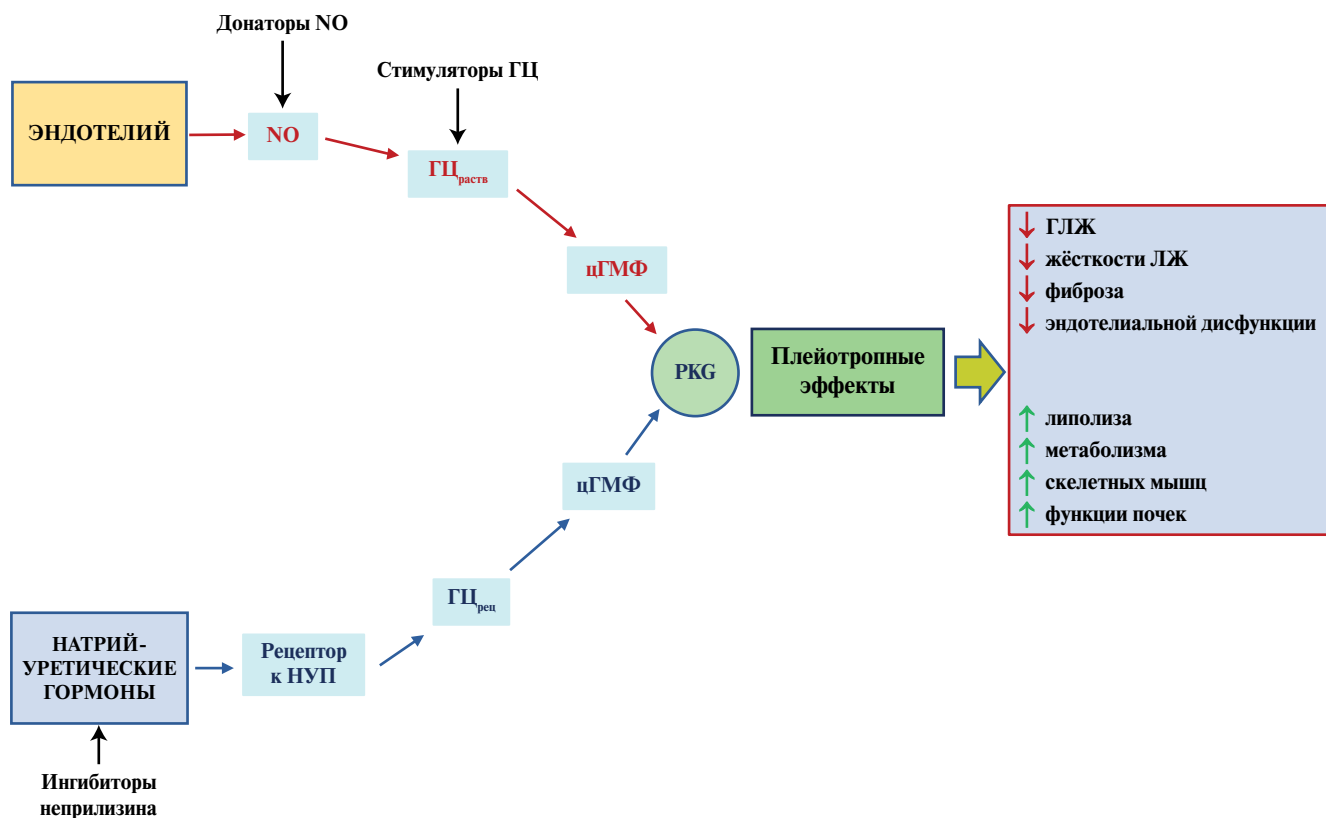


Рис. 2. Роль внутриклеточного сигнального пути цГМФ-РКГ.

Примечание: оксид азота (NO), образуемый эндотелиальными клетками, проникает внутрь КМЦ, где стимулирует растворимую гуанилатциклазу (ГЦ_{раств}). Под действием ГЦ_{раств} образуется вторичный внутриклеточный мессенджер циклический гуанилмонофосфат (цГМФ), который, в свою очередь, активирует протеинкиназу G (РКГ). Натрийуретические гормоны прикрепляются на поверхности КМЦ к соответствующим рецепторам и активируют иную гуанилатциклазу — так называемую рецепторную гуанилатциклазу (ГЦ_{рец}), связанную с этими рецепторами. Под действием ГЦ_{рец} также образуется цГМФ (но уже в другом внутриклеточном компартменте) с последующей активацией РКГ. Ингибиторы неприлизина (сакубитрил) стимулируют сигнальный путь, связанный с натрийуретическими гормонами.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГЦ_{раств} — растворимая гуанилатциклаза, ГЦ_{рец} — рецепторная гуанилатциклаза, КМЦ — кардиомиоцит(ы), ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, цГМФ — циклический гуанилмонофосфат, NO — оксид азота, РКГ — протеинкиназа G.

При ГС СНсФВ возникает исключительно часто

К сожалению, за поддержание своей насосной функции гипертрофированный ЛЖ вынужден “расплачиваться” своей диастолической функцией, которая нарушена у всех без исключения больных с ГЛЖ и со временем становится всё хуже, приводя к СНсФВ. АГ является основным “поставщиком” больных с СНсФВ — >90% больных с СНсФВ имеют АГ [23]. СНсФВ характеризуется тяжёлым течением и неблагоприятным прогнозом [24], и для этого фенотипа СН до сих пор не найдено эффективных средств лечения.

В упомянутом выше когортном исследовании у 72% больных с ГС, изначально не имевших симптомов СН, за ~8 лет наблюдения развилась СНсФВ, что было связано с прогрессией диастолической дисфункции (ДД) [22]. Интересно, что за это время средний ИММЛЖ почти не изменился, поскольку миокард утолщается лишь до того момента, когда будет достигнуто нормальное систолическое напряжение, после чего надобность в дальнейшем утолщении

отпадает. Нормализация систолического напряжения, по-видимому, достигается уже на стадии бессимптомной ГЛЖ; все же последующие изменения обусловлены изменением качественной составляющей миокарда (нарастанием фиброза), что и предопределяет переход от бессимптомного течения ГС к СНсФВ (рис. 1). Для того, чтобы фиброз привёл к повышению жёсткости миокарда и повышению давления наполнения (ДН), содержание коллагена должно увеличиться вдвое [25], поэтому от момента первичной диагностики ГЛЖ до появления одышки, связанной с повышением ДН ЛЖ, обычно проходит несколько лет.

Почему при ГС прогрессирует ДД?

Развитие СНсФВ при ГС связано с прогрессией ДД, что, в свою очередь, обусловлено несколькими патологическими процессами: фиброзом миокарда (основной процесс), замедлением расслабления, повышением остаточного напряжения КМЦ [26]. В гипертрофированном миокарде все эти процессы запускаются с помощью низкоинтенсивного хро-

нического воспаления коронарных микрососудов [27]. В экспериментальных моделях с перегрузкой давлением в гипертрофированном миокарде помимо фиброза всегда обнаруживаются и признаки воспаления, при этом области фиброза и воспаления полностью совпадают, воспаление случается раньше фиброза, и если удаётся подавить воспаление, то не будет и фиброза [28].

Откуда в гипертрофированном миокарде берётся воспаление? Большинство больных с ГЛЖ и СНсФВ имеют сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет типа 2, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь лёгких, анемию [27]. Эти заболевания поддерживают в организме хронический провоспалительный статус, который проявляется высоким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов. Последние и “запускают” дисфункцию эндотелия коронарных микрососудов, что в конечном счёте и приводит к ДД.

Активированные коронарные эндотелиальные клетки накапливают внутри себя активные формы кислорода, которые блокируют образование оксида азота (NO). В норме NO легко проникает через мембрану КМЦ и активирует в цитоплазме растворимую гуанилатциклазу (ГЦ_{раств}) с последующим образованием вторичного внутриклеточного мессенджера циклического гуанилмонофосфата (цГМФ). С помощью цГМФ поддерживается высокая активность предшественника предсердного натрийуретического пептида (proANP) протеинкиназы G (PKG) — фермента, играющего ключевую роль в нормальном функционировании сердца в диастолу (рис. 2).

Нехватка NO приводит к падению активности PKG со всеми вытекающими последствиями: устраняется тормозящее влияние со стороны PKG на внутриклеточные прогипертрофические стимулы [29]; молекулы титина находятся в “недофосфорированном” состоянии, что приводит к росту остаточного напряжения КМЦ и, соответственно, более крутому подъёму ДН [30]. В миокарде пациентов с СНсФВ внутриклеточная концентрация цГМФ и уровень активности PKG были существенно ниже, а остаточное напряжение КМЦ выше по сравнению с больными с СНнФВ [31]. В условиях низкой активности PKG также снижается фосфорилирование белков, играющих важную роль в расслаблении миокарда: фосфоламбана, тропонина I, кальциевых каналов L-типа.

Активированные коронарные эндотелиальные клетки также экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии, что благоприятствует миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство, где они превращаются в макрофаги и начинают вырабатывать основной цитокин фиброза — TGF-β [32]. В миокарде больных с СНсФВ наблюдается значительное скопление активированных макрофагов, что

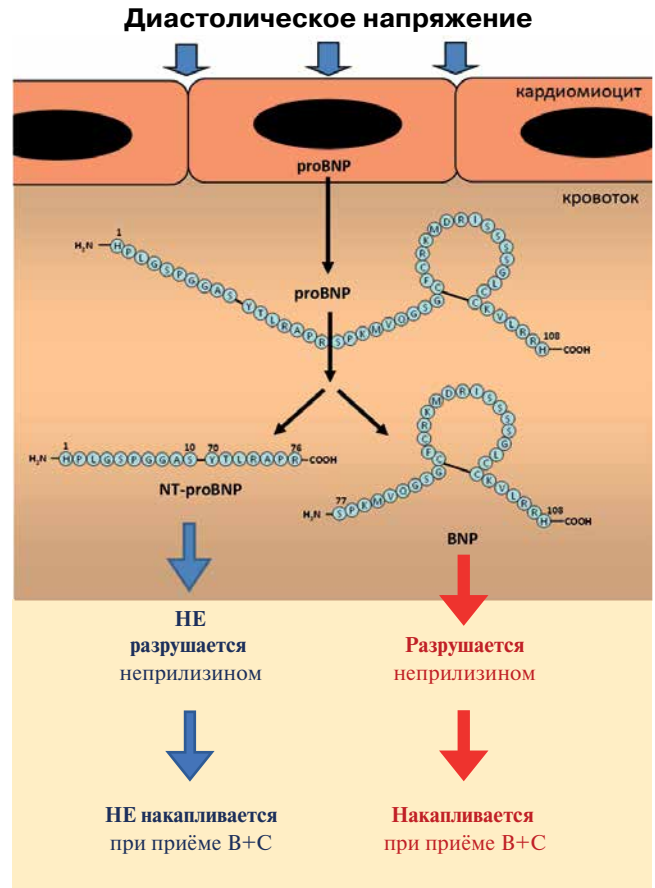


Рис. 3. “Круговорот” BNP.

Примечание: BNP вырабатывается преимущественно в КМЦ желудочков и выделяется в кровоток в виде прогормона, и уже в кровотоке подвергается расщеплению на активный С-фрагмент и неактивный N-фрагмент в соотношении 1:1.

Сокращения: В+С — препарат валсартан+сакубитрил, КМЦ — кардиомиоцит(ы), BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

ассоциируется с активацией фибробластов и избыточным отложением коллагена [33]. На сегодняшний день имеются экспериментальные доказательства того, что активация PKG улучшает расслабление и повышает податливость ЛЖ [31].

Таким образом, при лечении ГС, помимо снижения постнагрузки (нормализации АД), не менее важна и борьба с микрососудистым воспалением и его последствиями. И здесь могут пригодиться средства, способные активировать внутриклеточную сигнальную ось цГМФ-PKG.

Натрийуретический пептид — альтернативный механизм активации внутриклеточной сигнальной оси цГМФ-PKG

В миокарде помимо NO существует ещё один механизм активации оси цГМФ-PKG — через натрийуретические пептиды (НУП). Семейство НУП вклю-

чает в себя три пептида: предсердный (ANP), мозговой (BNP) и С-пептид (CNP). BNP вырабатывается преимущественно в желудочках сердца, ANP — в предсердиях, CNP — в эндотелии сосудов. Биологические эффекты НУП обусловлены их взаимодействием с рецепторами А- и В-типов. Прикрепляясь к этим рецепторам, НУП активируют рецепторную гуанилатциклазу (ГЦ_{рец}). Под действием ГЦ_{рец} образуется вторичный внутриклеточный мессенджер цГМФ, который затем активирует PKG (рис. 2).

НУП выделяются в ответ на повышение напряжения в стенке сердца и вызывают расширение сосудов, усиливают натрийурез, уменьшают выделение ренина и альдостерона и подавляют активность симпатoadренальной системы (САС). НУП также оказывает ряд плейотропный эффект: они ускоряют процессы расслабления миокарда, уменьшают пролиферативный ответ на повреждение сердца и сосудов, препятствуют отложению коллагена в миокарде, поддерживают целостность эндотелиального барьера, участвуют в ангиогенезе и оказывают противовоспалительное действие [34].

Основным стимулом к синтезу НУП является механическое растяжение КМЦ (рис. 3). В норме НУП поступают в кровь в малых количествах, однако при гемодинамической перегрузке сердца содержание НУП в крови возрастает [35]. Синтезированный *de novo* ANP не сразу поступает в кровоток, а запасается в специальных внутриклеточных гранулах в виде proANP. При растяжении предсердий, например, во время пароксизма наджелудочковой тахикардии, концентрация предсердного пептида резко повышается за счёт поступления в кровоток этих ранее запасённых молекул. При этом выделяющийся наружу proANP расщепляется с помощью фермента корина — специальной миокардиальной трансмембранной протеазы — на С- и N-концевые фрагменты [36].

В отличие от предсердного пептида мозговой пептид не запасается внутри клеток, а сразу поступает в кровоток. При переходе в кровоток предшественник BNP (proBNP) расщепляется на биологически активный С-концевой фрагмент (собственно BNP) и биологически неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP). В процессинге proBNP помимо корина участвует фермент фурин — протеаза аппарата Гольджи. Расщепление одной молекулы прогормона proBNP приводит к образованию одной молекулы BNP и одной молекулы NT-proBNP, поэтому о скорости синтеза мозгового пептида можно судить по содержанию как первого, так и второго фрагмента (рис. 3).

Причины снижения биодоступности НУП при СН

Повышение уровня НУП при СН принято рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на сдерживание негативного влияния со стороны сосуживающих нейрогормональных систем: РААС

и САС. Действительно, НУП оказывают ряд положительных эффектов при СН, однако со временем эти эффекты ослабевают и высокий уровень НУП является скорее зловещим признаком, нежели отражает способность организма преодолевать последствия СН [37].

Наибольшую роль в снижении биодоступности НУП играет их ускоренная элиминация. Удаление НУП из кровотока происходит посредством двух механизмов: 1) за счёт связывания НУП с рецепторами С-типа с последующим эндоцитозом и внутриклеточным протеолизом; 2) за счёт расщепления НУП ферментом нейтральной эндопептидазой (подробнее см. ниже). При СН отмечается ускорение обоих процессов [38].

Кроме того, определённую роль в снижении биодоступности НУП при СН играет появление в крови незрелых форм НУП, что связано с нарушением процессинга этих пептидов — “доведения” их до зрелого, биологически активного состояния [39]. Считается, что эти незрелые пептиды активируют собственные рецепторы не столь эффективно, как зрелые пептиды [40]. Здесь уместно будет отметить, что иммуноферментный тест, используемый в повседневной практике для определения уровня мозгового пептида, чувствителен не только к зрелой форме пептида (BNP), но и к его предшественнику (proBNP). Вот почему высокий уровень мозгового пептида вовсе не означает его высокую биодоступность.

Неприлизин и его субстраты

Энзиматическая деградация НУП происходит под действием фермента нейтральная эндопептидаза типа II (или неприлизина), расположенного на поверхности эндотелиальных клеток. Неприлизин разрушает все биологически активные НУП, а также целый ряд других веществ: брадикинин, адреномедуллин, уродилатин, субстанцию Р, эндотелин-1, вазоактивный кишечный пептид, пептид, связанный с геном кальцитонина, глюкагоноподобный пептид-1, апелин [41]. Многие из этих веществ обладают положительными плейотропными свойствами, и их накопление при подавлении активности неприлизина может играть заметную роль в реализации положительных эффектов препарата вальсартан+сакубитрил (В+С). По крайней мере, сродство неприлизина к ANP выше, чем к BNP, поэтому при приёме В+С содержание ANP (а значит, и его биодоступность) возрастает в большей степени, нежели содержание BNP [42].

При СНсФВ биодоступность НУП ниже, чем при СНнФВ

При СНсФВ биодоступность НУП существенно ниже, чем при СНнФВ, из-за чего многие эксперты называют СНсФВ не иначе как синдромом “дефицита НУП” [43]. Дело в том, что при СНсФВ натрийуретические пептиды не только быстро разрушают-

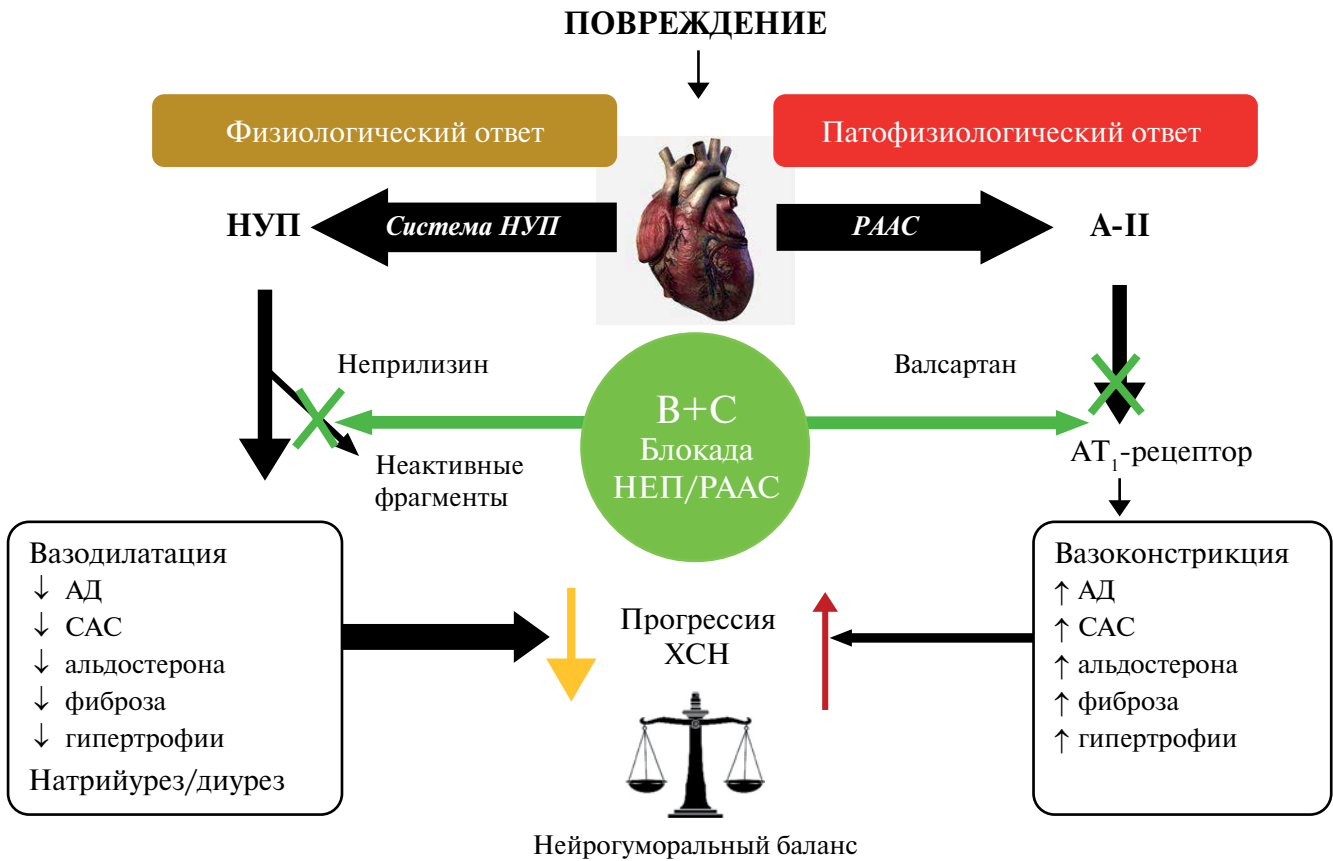


Рис. 4. Механизм действия препарата В+С.

Сокращения: А-II — ангиотензин II, АД — артериальное давление, В+С — препарат валсартан+сакубитрил, НУП — натрийуретический пептид, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadренальная система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ся и неэффективно взаимодействуют с рецепторами (как и при СНнФВ), но они также вырабатываются в малых количествах (чего нет при СНнФВ). Это связано с концентрической ГЛЖ, часто присутствующей у пациентов с СНсФВ, при которой влияние ДН на диастолическое напряжение нивелируется утолщёнными стенками и небольшим размером полости, из-за чего диастолическое напряжение (а значит, и уровень BNP) может быть нормальным даже несмотря на высокое ДН. Большое значение в снижении биодоступности НУП при СНсФВ играют ожирение и сахарный диабет 2 типа, часто встречаемые при СНсФВ. При этих состояниях увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление из кровотока НУП [44].

В ряде исследований, где диагноз СНсФВ верифицировали с помощью зондирования сердца — “золотого стандарта” диагностики СНсФВ — было показано, что достаточно большая доля пациентов с СНсФВ имеют нормальный уровень мозгового пептида [45, 46]. Не случайно в последних европейских рекомендациях по диагностике СНсФВ высокий уровень мозгового пептида больше не является обязательным диагностическим критерием [47].

Механизм действия препарата В+С

В своё время было высказано предположение, что, если удастся тем или иным способом преодолеть проблему низкой биодоступности НУП при СН, то это позволит в полной мере воспользоваться многочисленными положительными эффектами этих пептидов. На сегодняшний день лучшим способом продления “срока жизни” НУП является подавление деградации НУП с помощью ингибитора неприлизина сакубитрила (рис. 4). К быстродействующим эффектам сакубитрила относят вазодилатацию, диурез, уменьшение высвобождения ренина и альдостерона, снижение активности САС, к отсроченным эффектам — противовоспалительное, антифибротическое и антигипертрофическое свойства [48].

Поскольку неприлизин разрушает А-II, изолированное подавление активности неприлизина приводит к накоплению А-II с последующим ослаблением гемодинамических эффектов НУП [49]. По этой причине сакубитрил комбинируют с БРА, которые за счёт блокады АТ₁-рецепторов подавляют негативные эффекты А-II (рис. 4). Теоретически сакубитрил можно сочетать и с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), но поскольку

неприлизин вместе с АПФ участвует в деградации брадикинина, такая комбинация небезопасна в отношении ангионевротического отёка, поскольку приводит к значительному накоплению в организме брадикинина [50]. Более того, при переводе пациента с иАПФ на препарат В+С рекомендуют выдерживать паузу в 36 ч, что позволит “выветриться” иАПФ и тем самым свести на нет риск развития ангионевротического отёка.

При приёме В+С риск ангионевротического отёка гораздо меньше, чем при приёме сакубитрила с иАПФ, однако поскольку определённое накопление брадикинина всё же случается (вследствие блокады неприлизина), перед началом терапии В+С пациента следует проинформировать о симптомах ангионевротического отёка с целью как можно более быстрого его выявления.

Антифибротический и противовоспалительный эффекты препарата В+С

Данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают наличие у препарата В+С антифибротических свойств. У мышей с диабетом и реперфузионным повреждением терапия В+С снижала экспрессию TGF- β , что сопровождалось уменьшением фиброза и ГЛЖ [51]. В испытании PARAGON-HF приём В+С у пациентов с СНсФВ ассоциировался со снижением уровня маркеров фиброза и повышением уровня маркеров деградации коллагена по сравнению с валсартаном [52].

У препарата В+С обнаружены и противовоспалительные свойства, что особенно важно при СНсФВ с учётом той роли, которую хроническое воспаление играет в патогенезе данного состояния. У мышей с дефицитом аполипопротеина Е и атеросклерозом сонных артерий введение этой комбинации замедляло рост атеросклеротических бляшек, что сопровождалось более выраженным снижением экспрессии провоспалительных цитокинов по сравнению с изолированным введением валсартана [53].

Гипотензивный эффект препарата В+С

Несмотря на наличие в распоряжении клиницистов большого арсенала гипотензивных препаратов, во всём мире целевой уровень АД достигается редко, что диктует необходимость поиска новых лечебных подходов. И здесь большие надежды возлагают на препарат В+С. В клинических испытаниях В+С превосходил блокаторы ангиотензиновых рецепторов олмесартан [50, 54] и валсартан [55, 56] по влиянию на АД, что было подтверждено в последующем метаанализе [57]. В другом исследовании с участием 251 пациента с АГ добавление В+С в дозе 200 мг/сут. к антагонисту кальция амлодипину значительно превосходило терапию одним лишь амлодипином по степени снижения АД спустя 12 нед. [58]. В испытании

PARAMETER с участием 454 пожилых пациентов с высоким пульсовым давлением В+С в большей степени снижал артериальную жёсткость по сравнению с монотерапией олмесартаном, и в группе В+С реже возникала необходимость в усилении гипотензивной терапии [59]. Таким образом, высокая гипотензивная эффективность препарата В+С позволяет его использовать в качестве самостоятельного гипотензивного препарата, и в марте этого года препарат был одобрен Минздравом России для лечения первичной АГ.

Влияние препарата В+С на ГЛЖ

Schmieder RE, et al. в рамках рандомизированного двойного слепого исследования сравнили влияние препарата В+С и олмесартана на ИММЛЖ у 114 пациентов с АГ и высоким пульсовым давлением [60]. В группе приёма В+С было выявлено достоверно более выраженное снижение ИММЛЖ по сравнению с группой олмесартана как через 12 нед. (соответственно — 6,4 и -2,3 г/м²; $p=0,04$), так и через 52 нед. (соответственно, -6,8 и -3,6 г/м²; $p=0,03$). В этом исследовании степень снижения ИММЛЖ в обеих группах была существенно меньше, чем в ранних исследованиях с блокаторами РААС при ГЛЖ. По-видимому, это связано с тем, что в этом исследовании ГЛЖ не являлась критерием включения, из-за чего многие его участники не имели ГЛЖ, и у них отсутствовал должный субстрат для реализации антигипертрофического эффекта В+С.

В нашем проспективном рандомизированном испытании приём В+С в течение 6 мес. у 45 пациентов с выраженной ГЛЖ, осложнившейся развитием СНсФВ, сопровождался снижением ИММЛЖ на 15,4 г/м² ($p<0,0001$), в то время как в группе приёма блокаторов РААС снижение составило лишь 1,1 г/м², из-за чего различия между группами достигли достоверности (рис. 5) [61]. В этом исследовании средний исходный уровень ИММЛЖ составил 134,6 г/м², что указывает на наличие достаточного морфологического субстрата, необходимого для реализации антигипертрофического эффекта В+С.

Препарат В+С при СНсФВ: клинические данные

В многоцентровом пилотном исследовании PARAMOUNT с участием 301 больного с СНсФВ приём В+С в течение 36 мес. сопровождался более выраженным снижением уровня NT-proBNP в крови и уменьшением объёма левого предсердия по сравнению с валсартаном [62]. С учётом положительного результата этого исследования было организовано и проведено крупное многоцентровое международное испытание PARAGON-HF по оценке влияния препарата В+С на заболеваемость и смертность при СНсФВ. В этом испытании приняли участие 4822 пациента с СНсФВ и повышенным уровнем НУП, которые были рандомизированы в группы приёма

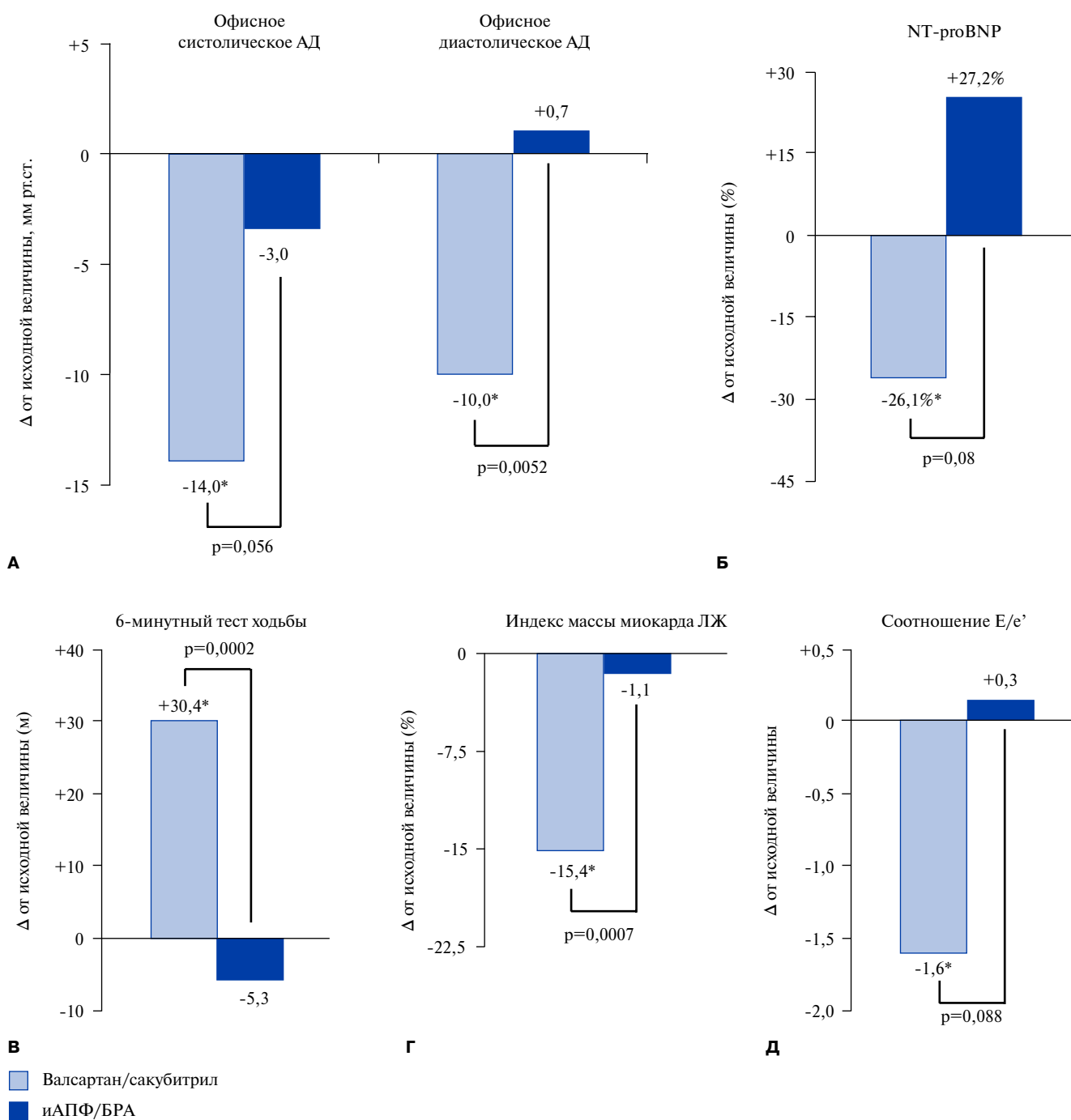


Рис. 5. Влияние препарата В+С на переносимость нагрузки и структурно-функциональное состояние ЛЖ у пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ (по данным проспективного рандомизированного исследования) [61].

Примечание: приём препарата в течение 6 мес. сопровождался достоверным снижением офисного АД (**А**), уровня NT-proBNP в крови (**Б**), увеличением дистанции 6-минутного теста ходьбы (**В**), уменьшением ИММЛЖ (**Г**) и снижением ДН (доплеровского соотношения E/e') (**Д**); при этом в случае 6-минутного теста ходьбы, ИММЛЖ и диастолического АД различия между группами приёма В+С и иАПФ/БРА оказались достоверными. * — P<0,05.

Сокращения: АД — артериальное давление, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, В+С — препарат валсартан+сакубитрил, ДН — давление наполнения, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

В+С или валсартана. Терапия В+С не привела к достоверному снижению комбинированного показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализаций по поводу СН (снижение

составило 13% по сравнению с группой валсартана; p=0,06), хотя было отмечено достоверное снижение числа госпитализаций и улучшение качества жизни [23]. В ходе подгруппового анализа была выявлена

неоднородность эффектов В+С. Так, В+С достоверно превзошёл валсартан по влиянию на прогноз в подгруппе больных с более низкой ФВ (меньше медианы в 57%), а также у женщин [63, 64]. Согласно изначально запланированному вторичному анализу, приём В+С сопровождался достоверным снижением почечных осложнений и замедлял темпы ухудшения функции почек по сравнению с приёмом валсартана [65]. На основании этих данных Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США в феврале этого года одобрило приём В+С у пациентов с СН независимо от величины ФВ, что позволяет его использовать и у пациентов с СНсФВ [66].

В испытании PARAGON-HF участвовали пациенты с высоким уровнем NT-proBNP, что исключало наличие у них тяжёлого синдрома “дефицита НУП”. Вероятно, лучшими кандидатами для терапии В+С являются пациенты с СНсФВ и тяжёлой ГЛЖ, у которых синдром “дефицита НУП” выражен в максимальной степени [67]. В настоящее время в НИИЦ кардиологии Минздрава России проводится рандомизированное испытание по оценке клинических и гемодинамических эффектов препарата В+С у пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ (NCT03928158). В этом исследовании средний уровень ИММЛЖ был существенно выше (134,6 vs 84 г/м²), а уровень NT-proBNP ниже (263 vs 904 пг/мл) по сравнению с участниками PARAGON-HF, что косвенно свидетельствует о более низкой биодоступности НУП. Согласно предварительным результатам этого испытания, приём В+С в течение 6 мес. сопровождался увеличением дистанции 6-минутного теста ходьбы, снижением ДН и уровня NT-proBNP (рис. 5) [61].

При назначении препарата В+С для контроля за гемодинамикой следует ориентироваться на уровень NT-proBNP, а не на уровень BNP

Неприлизин разрушает активный BNP и не влияет на содержание NT-proBNP (рис. 3), поэтому при терапии препаратом В+С для контроля за динамикой течения СН следует ориентироваться лишь на уровень NT-proBNP. Под гемодинамическим улучшением при СН подразумевают в первую очередь снижение ДН ЛЖ, что приводит к уменьшению выработки мозгового пептида. Однако даже в случае улучшения гемодинамики приём препарата В+С, как правило, сопровождается повышением содержания BNP, поскольку одновременно с замедлением выработки пептида замедляется и его разрушение, причём в большей степени (в результате действия сакубитрила). В испытании PARADIGM-HF приём В+С у пациентов с СНсФВ сопровождался достоверным ростом биологически активного BNP, однако поскольку вместе с этим отмечалось повышение уровня цГМФ в моче, подобное повышение BNP было об-

условлено увеличением “продолжительности жизни” BNP [68].

BNP при приёме В+С обычно повышается незначительно [69], поскольку накоплению пептида препятствует уменьшение его образования. Если же на фоне приёма В+С отмечается существенное повышение BNP, то это указывает на увеличение синтеза пептида, из-за чего оба процесса (синтез и разрушение) действуют в одном направлении — накоплении пептида. В подобных случаях необходимо исключить обострение СН.

В отличие от активного BNP, неприлизин не разрушает NT-proBNP, поэтому улучшение гемодинамики при приёме В+С всегда будет отражаться в виде снижения NT-proBNP, элиминация которого не изменяется. В испытании PARADIGM-HF приём В+С хотя и сопровождался повышением уровня BNP, но содержание NT-proBNP при этом становилось ниже [69]. Причём последнее наступало достаточно быстро — в течение первых 4 нед. — и было обусловлено снижением давления наполнения ЛЖ [70].

Заключение

На каких стадиях ГС можно использовать препарат В+С?

Основным “коридором” естественного течения ГС является развитие СНсФВ. При СНсФВ биодоступность НУП значительно падает, в результате чего ослабевает активность внутриклеточной сигнальной оси цГМФ-PKG, играющей ключевую роль в нормальном протекании диастолы. Повысить активность этой оси через восстановление биодоступности NO крайне сложно; по крайней мере испытания с препаратами, увеличивающими доставку NO (нитраты, неорганические нитриты), и стимуляторами ГЦ_{рец} не увенчались успехом. Гораздо проще и быстрее добиться повышения активности оси цГМФ-PKG можно с помощью ингибитора неприлизина сакубитрила. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных и ранних клинических испытаний по применению препарата В+С при СНсФВ, в крупном испытании PARAGON-HF данный препарат достоверно не улучшил прогноз заболевания. Но важно осознавать, что СНсФВ является гетерогенным состоянием, где наибольшей эффективности от препарата В+С следует ожидать у пациентов с тяжёлой концентрической ГЛЖ, т.е. с максимально выраженным синдромом “дефицита НУП”. В отечественном проспективном исследовании показана высокая клиническая и гемодинамическая эффективность В+С именно у таких пациентов — с тяжёлым ГС, осложнившимся развитием СНсФВ.

И здесь уместно рассмотреть важнейший вопрос: а есть ли смысл применять В+С при ГС раньше, не дожидаясь появления симптомов СНсФВ? На наш взгляд, есть, и вот почему. Основной причиной

перехода от бессимптомного течения ГС к СНсФВ является прогрессирование ДД, связанное с фиброзом миокарда, который, в свою очередь, запускается воспалением коронарных микрососудов. Поскольку СНсФВ характеризуется неблагоприятным прогнозом и для него до сих пор не найдено эффективных средств лечения, основным принципом лечения ГС должно являться недопущение развития СНсФВ. Этого можно достичь за счёт поддержания диастолической функции через 1) нормализацию АД, 2) реверсию ГЛЖ, 3) реверсию фиброза, 4) подавление микрососудистого воспаления. Всеми этими свойствами в большей или меньшей мере обладает препарат В+С: он оказывает мощное гипотензивное действие [57], вызывает реверсию ГЛЖ [60, 61]; оказывает антифибротический и противовоспалительный эффекты [52, 53]. Поскольку два последних эффекта

у В+С предположительно выражены весьма умеренно, основной “точкой приложения” препарата как раз и должны являться начальные стадии ГС, когда симптомов ещё нет, но воспаление и фиброз в миокарде уже запущены и в дальнейшем будут лишь нарастать. “Общебиологическая” логика подсказывает, что патологический процесс гораздо проще подавить в “зародыше”, нежели пытаться с ним справиться, когда он находится в самом разгаре (рис. 1). Тем не менее, эффективность препарата В+С при бессимптомном ГС до конца не изучена, и пролить свет на этот вопрос можно будет лишь в специально спланированных рандомизированных испытаниях.

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

Литература/References

- Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015;386(9995):801-12. doi:10.1016/S0140-6736(14)61468-9.
- Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens*. 2000;14(10-11):597-604. doi:10.1038/sj.jhh.1001044.
- Seliger SL, de Lemos J, Neeland IJ, et al. Older Adults, “Malignant” Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure: CHS (Cardiovascular Health Study). *JACC Heart Fail*. 2015;3(6):445-55. doi:10.1016/j.jchf.2014.12.018.
- Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2003;16(11 Pt 1):895-9. doi:10.1016/s0895-7061(03)01018-5.
- Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ojereleva MV, Ageev FT. Left ventricular dysfunction in hypertensive heart: a modern view of pathogenesis and treatment. *Cardiology*. 2017;57(2S):367-82. (In Russ.) Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. *Кардиология*. 2017;57(2S):367-82. doi:10.18087/cardio.2393.
- Diez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2010;55(1):1-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141887.
- Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation*. 2017;136(5):440-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028441.
- Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*. 1992;5(2):95-110. doi:10.1093/ajh/5.2.95.
- Heckbert SR, Post W, Pearson GD, et al. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2285-92. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.072.
- Dries DL, Victor RG, Rame JE, 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(16):2403-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568881.
- Chahal NS, Lim TK, Jain P, et al. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: A population study of hypertensive subjects. *Eur Heart J*. 2010;31(5):588-94. doi:10.1093/eurheartj/ehp490.
- Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 1993;45(2):205-51.
- Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med*. 1993;153(8):937-42.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991;83(6):1849-65. doi:10.1161/01.cir.83.6.1849.
- Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011;123(3):327-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792.
- Meerson FZ. Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency. *Circ Res*. 1962;10:250-8. doi:10.1161/01.res.10.3.250.
- Pfeffer JM, Pfeffer MA, Mirsky I, Braunwald E. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of left ventricular dysfunction by captopril in the spontaneously hypertensive rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(10):3310-4. doi:10.1073/pnas.79.10.3310.
- Rapaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol*. 1975;35(2):221-7. doi:10.1016/0002-9149(75)90005-3.
- Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;60(1):123-9. doi:10.1016/0002-9149(87)90998-2.
- Rame JE, Ramilo M, Spencer N, et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2004;93(2):234-7. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.050.
- Krishnamoorthy A, Brown T, Ayers CR, et al. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):997-1001. doi:10.1016/j.amjcard.2011.05.037.
- Ovchinnikov AG, Ojereleva MV, Ageev FT. Hypertensive left ventricular hypertrophy is a risk factor for the development of a HFpEF but not a depressed left ventricular ejection fraction within eight years. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(Suppl 1):328. doi:10.1002/ehf.832.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
- Weber KT, Sun Y, Campbell SE. Structural remodeling of the heart by fibrous tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl N):12-8. doi:10.1093/eurheartj/16.suppl_n.12.
- Ovchinnikov AG, Kolereva MV, Masenko VP, Ageev FT. Structural and functional features of the course of a compensated hypertensive heart and factors of its unfavorable prognosis. *Heart*. 2017;16:185-96. (In Russ.) Овчинников А.Г., Ожерельева М.В., Масенко В.П., Агеев Ф.Т. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза. *Сердце*. 2017;16:185-96.
- Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, et al. The molecular and cellular mechanisms associated with a microvascular inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Naturae*. 2020;12:40-51. doi:10.32607/actanaturae.10990.
- Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev*. 2014;19(5):681-94. doi:10.1007/s10741-013-9405-8.
- Colliva A, Braga L, Giacca M, Zacchigna S. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease. *J Physiol*. 2019;598(14):2923-39. doi:10.1113/JP276758.
- LeWinter MM, Granzier HL. Cardiac titin and heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63(3):207-12. doi:10.1097/FJC.0000000000000007.
- van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126(7):830-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075.
- Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):312-24. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.007.

33. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):44-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
34. Lugnier C, Meyer A, Charloux A, et al. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. *J Clin Med*. 2019;8(10):1746. doi:10.3390/jcm8101746.
35. Francis GS. Vasoactive hormone systems. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, eds. *Heart Failure: Scientific Principles and Clinical Practice*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1997:215-34.
36. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q, Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Pro Natl Acad Sci*. 2000;97(15):8525-9. doi:10.1073/pnas.150149097.
37. Gaggin H, Mohammed A, Bhardwai A, et al. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly: results from the prospective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study. *J Card Fail*. 2012;18(8):626-34. doi:10.1016/j.cardfail.2012.05.005.
38. Huntley BK, Sandberg SM, Heublein DM, et al. ProBNP-1-108 processing and degradation in human heart failure. *Circulation Heart Failure*. 2015;8:89-97. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001174.
39. Ibebuogu UN, Gladysheva IP, Houng AK, Reed GL. Decompensated heart failure is associated with reduced corin levels and decreased cleavage of pro-atrial natriuretic peptide. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):114-20. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.895581.
40. Chen HH. Heart Failure. A State of Brain Natriuretic Peptide Deficiency or Resistance or Both? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1089-91. doi:10.1016/j.jacc.2006.12.013.
41. Martinez-Rumayor A, Richard AM, Burnett JC, Januzzi JC. Biology of the natriuretic peptides. *The Am J Cardiol*. 2008;101(3A):3-8. doi:10.1016/j.amjcard.2007.11.012.
42. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, et al. Effect of Nephilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1273-84. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.063.
43. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
44. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Card*. 2014;176(3):611-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
45. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):372-8. doi:10.1002/ehf2.12235.
46. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
47. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
48. Nielsen PM, Grimm D, Wehland M, et al. The combination of valsartan and sacubitril in the treatment of hypertension and heart failure — an update. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122:9-18. doi:10.1111/bcpt.12912.
49. Ando SI, Rahman MA, Butler GC, et al. Comparison of candosaxril and atrial natriuretic factor in healthy men: Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin. *Hypertension*. 1995;26(6):1160-6. doi:10.1161/01.hyp.26.6.1160.
50. Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared With Olmesartan in Elderly Asian Patients (65 Years) With Systolic Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017;30(12):1163-9. doi:10.1093/ajh/hpx111.
51. Suematsu Y, Miura S-I, Goto M, et al. LCZ696, an angiotensin receptor-nephilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(4):386-93. doi:10.1002/ejhf.474.
52. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):503-14. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.072.
53. Zhang H, Liu G, Zhou W, et al. Nephilysin Inhibitor–Angiotensin II Receptor Blocker Combination Therapy (Sacubitril/valsartan) Suppresses Atherosclerotic Plaque Formation and Inhibits Inflammation in Apolipoprotein E- Deficient Mice. *Scientific Reports*. 2019;9:1-7. doi:10.1038/s41598-019-42994-1.
54. Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(1):150-8. doi:10.1111/jch.13153.
55. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and nephilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375(9722):1255-66. doi:10.1016/S0140-6736(09)61966-8.
56. Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor nephilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2014;63(4):698-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002.
57. Zhao Y, Yu H, Zhao X, et al. The effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(5):447-57. doi:10.1177/1074248417693379.
58. Wang JG, Yukisada K, Sibulo A Jr, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens*. 2017;35(4):877-85. doi:10.1097/HJH.0000000000001219.
59. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. *Hypertension*. 2017;69(3):411-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
60. Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3308-17. doi:10.1093/eurheartj/ehx525.
61. Gvozdeva AD, Ovchinnikov AG, Blankova ZN, et al. Angiotensin–nephilysin inhibition in HFpEF and advanced left ventricular hypertrophy: The rationale, design, and preliminary results of a randomized open-label pilot study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(Suppl 1):in press.
62. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor nephilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95. doi:10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
63. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
64. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141:352-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
65. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-Nephilysin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2020;142(13):1236-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047643.
66. Stiles S. FDA Expands Sacubitril/Valsartan Indication to Embrace Some HFpEF. <https://www.medscape.com/viewarticle/945936>.
67. Packer M, Kitzman DW. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Nephilysin, and Sodium-Glucose Cotransporter-2. *JACC:Heart Fail*. 2018;6(8):633-9. doi:10.1016/j.jchf.2018.01.009.
68. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor nephilysin 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.
69. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1264-72. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.018.
70. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2425-36. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.931.