

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ**  
**INTERNAL DISEASES. RESEARCH ARTICLE**

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-125-134

## **Эффекты и клинические исходы ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса**

**Ж.Д. Кобалава, С.А. Галочкин, В.В. Толкачева, Н.Х. Багманова**

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** *Актуальность.* Хроническая сердечная недостаточность – одна из наиболее значимых проблем медицины. Целью исследования является оценка эффектов и клинических исходов ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Материалы и методы.* В открытое исследование включены 30 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу эпизода острой декомпенсированной сердечной недостаточности II–IV класса по NYHA и сниженной, на момент госпитализации, фракцией выброса  $\leq 40\%$  (ХСНнФВ) (83,3% мужчин, средний возраст 66,0 [58,0–76,0] лет). Пациенты получали первую дозу исследуемого препарата не позднее, чем за 6 часов до выписки из стационара. Период активного лечения составил 26 недель. На 12 и 26 неделе оценивали количество пациентов, достигших целевого уровня дозы препарата в 400 мг/сут., а также динамику симптомов и биомаркеров сердечной недостаточности (СН). В течение всего периода исследования регистрировали нежелательные явления. *Результаты.* Целевую дозу исследуемого препарата к 12 неделе получали 70% пациентов (n=21), к 26 неделе – 77,8% (n=21). При оценке клинического статуса в ходе исследования у подавляющего большинства пациентов было достигнуто значительное снижение выраженности основных симптомов и активности биомаркеров СН. К моменту завершения исследования три пациента выбыли по причине развития нежелательных явлений. Остальные 27 (90%) пациентов завершили программу в соответствии с протоколом. *Заключение.* Сакубитрил/валсартан является хорошо переносимым и эффективным препаратом, обладающим высоким профилем безопасности при назначении пациентам с острой декомпенсацией ХСН с низкой фракцией выброса.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, сакубитрил/вальсартан, юпериио, терапия

**Вклад авторов.** Кобалава Ж.Д. – концепция и дизайн исследования; Галочкин С.А. – сбор и обработка материалов; Толкачева В.В. – анализ полученных данных, написание текста; Багманова Н.Х. – анализ полученных данных, написание текста.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Поступила 22.02.2020. Принята 06.04.2020.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**Для цитирования:** Кобалава Ж.Д., Галочкин С.А., Толкачева В.В., Багманова Н.Х. Эффекты и клинические исходы ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 117–134. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-125-134

## Effects and clinical outcomes of early initiation of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure with a low ejection fraction

Z.D. Kobalava, S.A. Galochkin, V.V. Tolkacheva, N. Kh. Bagmanova

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** *Aim:* to evaluate effects and clinical outcomes of early initiation of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure with a low ejection fraction. *Methods:* 30 patients admitted to the clinic for an episode of acute heart failure (AHF) II–IV class NYHA and decreased ejection fraction  $\leq 40\%$  (83.3% of men, mean age 66.0 [58.0–76.0] years) were included into the open study. Patients received the first dose of the study drug no later than 6 hours before discharge from the hospital. The period of active treatment was 26 weeks. At week 12 and 26, the number of patients receiving the target dose of 400 mg/day, as well as the dynamics of symptoms and severity of heart failure (HF) were evaluated. During the entire period of the study, safety parameters were investigated in all patients. *Results.* 70% of patients (n=21) received the target dose by week 2 77,8% (n=21) received the target dose of 200 mg 2 times a day at week 26. The positive effect in the dynamics of symptoms, as well as the severity of HF in the vast majority of patients were observed, a significant reduction in the severity of the main symptoms of HF was achieved, patients moved to a lower class of HF. 3 patients dropped out due to adverse events (1) and serious adverse events (2). 27 (90%) patients completed the program in accordance with the Protocol. *Conclusion.* Sacubitril/valsartan is well tolerated, effective and safety drug in patients with CHF and a low ejection fraction.

**Key words:** heart failure, sacubitril/valsartan, uperio, therapy

**Author Contributions.** Kobalava Zh. D – concept and design of the study; Galochkin S.A. – collection and processing of materials; Tolkacheva V.V. – analysis of the received data, writing the text; Bagmanova N.H. – analysis of the received data, writing the text.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare no conflict of interest.

Received 22.02.2020. Accepted 06.04.2020.

**For citation:** Kobalava Z.D., Galochkin S.A., Tolkacheva V.V., Bagmanova N. Kh. Effects and clinical outcomes of early initiation of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure with a low ejection fraction. RUDN Journal of Medicine. 2020 May; 24(2): 125–134. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-125-134

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – патофизиологический синдром, развивающийся в исходе сердечно-сосудистого континуума, который характеризуется прогрессирующей неспособностью сердца обеспечивать адекватное кровоснабжение органов и тканей. СН является ведущей причиной для госпитализаций лиц старше 65 лет в развитых странах, при этом ожидается

дальнейшее увеличение распространенности ХСН в мире [1].

Острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) является наиболее частой причиной госпитализации пациентов с ХСН, а также случаев повторных госпитализаций пациентов в течение 12 месяцев после выписки из стационара [2, 3]. Частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки из стационара может дости-

гать 25%, а смертность 10% [4]. Именно поэтому пациенты с ХСН нуждаются в современной, высокоэффективной лекарственной терапии, а также в обеспечении преемственности между госпитальным и амбулаторным этапами ведения [5]. Текущая госпитализация предоставляет врачу возможность не только провести тщательное всестороннее обследование с оценкой рисков, но также оптимизировать или инициировать терапию ХСН препаратами с доказанной эффективностью, тем самым улучшив прогноз.

**Сакубитрил/валсартан (Юперо®)** – первый представитель комбинированного препарата ингибитора неприлизина и блокатора рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АТ1) (АРНИ).

В ходе исследования PARADIGM-HF (n=8442) Юперо® достоверно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин и повторной госпитализаций на 20%, в сравнении с эналаприлом. Однако результаты были получены преимущественно среди стабильных амбулаторных больных ХСН, что могло служить причиной недостаточно активного внедрения препарата в клиническую практику, несмотря на включение в клинические рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности [6–9].

По данным регистра сердечной недостаточности (Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) registry), только 2,3% госпитализированным пациентам был назначен данный препарат до выписки из стационара, хотя 70% пациентов имели показания для его назначения [10]. Одной из возможных причин послужило отсутствие данных о переносимости и безопасности сакубитрил/валсартана при его раннем назначении. В недавно проведенном исследовании PIONEER-HF (n=887) среди больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), госпитализированных с ОДСН инициация Юперо после стабилизации гемодинамики ассоциировалась с более выраженным снижением уровня NT-proBNP в сравнении с эналаприлом [11,12]. В исследовании TRANSITION (n=1002) 90% пациентов получали Юперо в дозах от 100 до 400 мг/сут., при этом 50% достигли целевого уровня дозы на 10 неделе.

В обоих исследованиях препарат обладал хорошим профилем безопасности и низкой частотой отмены [13]. Результаты исследования TRANSITION показывают, что сакубитрил/валсартан может быть рекомендован пациентам в ранние сроки после эпизода ОДСН, что дает врачу дополнительную уверенность в оптимизации лечения с помощью инновационных препаратов.

*Цель работы:* оценить эффекты и клинические исходы ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.

### Материалы и методы исследования

В исследование включали пациентов обоих полов  $\geq 18$  лет, госпитализированных в городской стационар с ОДСН (de novo или декомпенсацией ХСН) и снижением фракции выброса  $\leq 40\%$  на скрининге. Пациенты не получали внутривенные диуретики и инотропные средства на протяжении не менее 24 часов до инициации Юперо®, а также вазодилататоры, за исключением нитроглицерина. Уровень систолического АД (САД) составлял  $\geq 110$  мм рт.ст. на протяжении не менее 6 часов до инициации Юперо по данным неоднократных измерений.

Не включали пациентов с гиперчувствительностью на сакубитрил, валсартан или любые блокаторы ангиотензиновых рецепторов; симптоматической гипотензией и/или САД  $< 110$  мм рт. ст. или  $> 180$  мм рт. ст.; с рСКФ (СКД-ЕП1)  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, гиперкалиемией  $> 5,4$  ммоль/л; наличием ангионевротического отека (наследственный, идиопатический), либо связанного с предшествующей терапией ингибиторами АПФ, АРА; с тяжелым нарушением функции печени, биллиарным циррозом и холестазом.

Всеми пациентами перед проведением процедур исследования подписывались информированные согласия. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Начальный уровень дозы Юперо® выбирался врачом-исследователем в соответствии с инструк-

цией к препарату. В случае приема иАПФ, перед первым приемом Юперии® соблюдался 36-часовой период отмывки. Период активного лечения составил 26 недель. Титрация дозы осуществлялась с интервалом 2–4 недели на основании оценки клинического статуса и лабораторных данных. При необходимости доза могла быть снижена или проведена временная отмена препарата. На 12 и 26 неделе оценивали количество пациентов, получающих целевую дозу препарата 400 мг/сут. В течение всего периода исследования оценивали параметры безопасности у всех пациентов – проводили физический осмотр, оценку жизненно-важных показателей, лабораторные данные, ЭКГ и частоту развития нежелательных явлений. Контроль АД производился

посредством самоконтроля АД (СКАД). Показатели АД, ЧСС и нежелательные явления фиксировались пациентами в индивидуальном дневнике самоконтроля. Всем пациентам была доступна обратная связь с врачом по телефону или E-mail.

Результаты анализировали с использованием пакета программ SPSS Statistics 22.0. Результаты считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ . Средние величины представлены в виде Med (IQR),  $M \pm SD$ .

### Результаты исследования

В период с января по июнь 2019 года в исследование были рандомизированы 30 пациентов: 25 мужчин, 5 женщин (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографическая характеристика групп  
Clinical-demographic characteristics of the groups

Параметр/ Parameter	Общая группа (n=30) Total group (n=30)
Пол муж/жен, n (%) / Gender male/female, n (%)	25 (83,3)/5 (16,7)
Возраст, Me (IQR), лет / Age, Me (IQR), years	66,0[58,0; 76,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,16 ± 4,2
Курение, n (%) / Smoking, n (%)	11 (36,7)
Причина ХСН, n (%) / AHF cause: ИБС / ischemic heart disease АГ / Arterial hypertension ДКМП / Dilated cardiomyopathy	20 (66,7) 7 (23,3) 3 (10,0)
Длительность ХСН, Me [IQR], лет / AHF duration, Me [IQR], years	3,8 [2,0; 4,1]
Артериальная гипертензия, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	27 (90,0)
ИБС, n (%) / Ischemic heart disease, n (%)	21 (70,0)
Инфаркт миокарда, n (%) / Myocardial infarction, n (%)	20 (66,7)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%) / Atrial fibrillation/flutter, n (%)	17 (56,7)
ОНМК, n (%) / Stroke, n (%)	7 (23,3)
Сахарный диабет, n (%) / Diabetes mellitus, n (%)	15 (50,0)
Хроническая болезнь почек 1–3 стадии, n (%) / Chronic kidney disease 1–3 stage, n (%)	11 (36,7)
ХОБЛ, n (%) / Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	4 (13,3)
АКШ, n (%) / Coronary artery bypass grafting, n (%)	3 (10,0)
ЧКВ, n (%) / Percutaneous coronary intervention, n (%)	5 (16,7)
ЭКС/ИКД/СРТ, n (%) / Pacemaker, n (%)	1 (3,3)
ХСН, de novo n (%) / CHF, de novo, n (%)	5 (16,7)
Госпитализации с ОДЧН за 12 мес., n (%) / Hospitalization due to AHF within 12 month, n (%)	21 (70,0)

По направлению из поликлиники поступили 14 (46,7%) пациентов, остальные доставлены бригадами скорой помощи. Десять пациентов (33,3%)

исходно были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Основные классы рекомендованных при ХСН групп лекарственных

препаратов принимали чуть более половины пациентов в дозах значительно ниже целевого уровня. Средняя продолжительность пребывания пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии до перевода в отделение кардиологии составила  $67,7 \pm 11,6$  часов.

В стационаре пациенты получали лечение в соответствии со стандартами. Введение вазодилаторов (во всех случаях нитроглицерина) проводилось у 12 (40%) пациентов. В качестве петлевого диуретика применялся фуросемид. Внутривенный путь введения фуросемида при поступлении был выбран у 25 (83,3%) больных в средней дозе 60,0 [50,0; 80,0] мг. Среднее время перехода с внутривенной на пероральную форму введения составило 5,0 [4,0; 7,8] дней.

Рекомендуемая начальная доза Юпериио 200 мг/сут. в сутки была назначена 15 пациентам, доза 100 мг/сут – 15 пациентам в связи с тем, что они до включения в исследование получали небольшие дозы иАПФ/АРА. Препарат был назначен в среднем на 9,5 [8,0; 10,0] сутки при общей продолжительности госпитализации  $10,2 \pm 1,9$  суток.

К 12 неделе 70% пациентов (n=21) получали целевую дозу исследуемого препарата, к 26 неделе – 77,8% (n=21) (табл. 2). В одном случае титрация дозы не проводилась по причине развития симптоматической артериальной гипотензии. Пять пациентов к 26 неделе получали исследуемый препарат в дозе 100 мг 2 раза в день. У 4-х из них наблюдалось снижение рСКФ. У одного пациента к 26 неделе препарат был отменен в связи с развитием гиперкалиемии, двое пациентов выбыли из исследования по причине летального исхода.

Таблица 2 / Table 2

Динамика титрации дозы (n=30)  
Dynamics of dose titration (n=30)

Доза, мг в сут., (%) Dose, mg/day, n (%)	Исходно (n=30) At baseline (n=30)	Неделя 12 (n=30) Week 12 (n=30)	Неделя 26 (n=27*) Week 26 (n=27*)
100	15 (50,0)	2 (6,7)	1 (3,7)
200	15 (50,0)	7 (23,3)	5 (18,5)
400	0	21 (70,0)	21 (77,8)

\*Примечание: в 2 случаях отмена вследствие смерти, в 1 случае из-за гиперкалиемии

Динамика АД при СКАД представлена в таблице 3.

Таблица 3 / Table 3

Динамика АД по данным СКАД на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)  
Home BP with sacubitril/valsartan treatment for 26 weeks (n=30)

Параметры/ Parameter	Исходно/At baseline	Неделя 26/Week 26
САД, Ме [IQR] мм рт.ст. SBP, Me [IQR] mm Hg	113,3 [101,0; 124,4]	117,9 [110,6; 120,7]
ДАД, Ме [IQR] мм рт.ст. DBP, Me [IQR] mm Hg	70,1 [68,4; 74,1]	70,7 [68,8; 75,0]

### Клинические эффекты

При оценке динамики симптомов, а также тяжести сердечной недостаточности у подавляющего большинства пациентов было достигнуто значительное снижение выраженности основных симптомов

сердечной недостаточности, с переходом пациентов в более низкий класс СН (табл. 4). Выявлено достоверное снижение NT-proBNP с 1938,0 [753,0; 5201,0] пг/мл исходно до 792,0 [260,7; 1468,2] пг/мл через 26 недель лечения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4 / Table 4

**Динамика клинико-функциональных характеристик пациентов на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)**  
**Clinical-functional characteristics of patients treated with sacubitril / valsartan for 26 weeks (n=30)**

Параметр / Parameter	Исходно (n=30) / At baseline (n=30)	Неделя 26 (n=27) / Week 26 (n=27)
ФК/Functional class (NYHA), n (%)		
I	0	6 (22,2)
II	9 (30,0)	21 (77,8)
III	14 (46,7)	0
IV	7 (23,3)	0
Одышка при нагрузке, Shortness of breath, n (%)		
Нет/No	0	6 (22,2)
Легкая/Mild	5 (16,7)	19 (70,3)
Умеренная/Moderate	20 (66,6)	2 (7,5)
Тяжелая/Severe	5 (16,7)	0
Слабость, Weakness, n (%)		
Нет/No	3 (10,1)	14 (51,9)
Легкая/Mild	7 (23,3)	13 (48,1)
Умеренная/Moderate	20 (66,6)	0
Ортопноэ, Orthopnea, n (%)		
Нет/No	17 (56,7)	27 (100,0)
1 подушка/pillow	11 (36,6)	0
2 подушки/ pillows	2 (6,7)	0
Отеки, oedema, n (%)		
Нет/No	4 (13,4)	16 (59,2)
Следы/Trace	8 (26,6)	7 (25,9)
1+	12 (40,0)	4 (14,9)
2+	4 (13,3)	0
3+	2 (6,7)	0
Хрипы, rales, n (%)		
Нет/No	22 (73,3)	27 (100,0)
< 1/3 площади легких/ < 1/3 of the lung area	8 (26,7)	0
Гепатомегалия, hepatomegaly, n (%)	12 (40,0)	0

### Безопасность и переносимость

Терапия сакубитрил/валсартаном хорошо переносилась пациентами. Из 30 пациентов, которым был назначен препарат, 3 пациента выбыло по причине развития нежелательных (1) и серьезных нежела-

тельных явлений (2). Остальные 27 (90%) пациентов завершили программу в соответствии с протоколом.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 3 пациентов (10%). Отмечено 2 (6,6%) серьезных нежелательных явления (СНЯ) – смерть

вследствие ОСН (1), внезапная коронарная смерть (1). Из несерьезных НЯ наиболее значимым был случай гиперкалиемии, который потребовал отмены исследуемого препарата (табл. 5). Наиболее частыми НЯ были случаи снижения расчетной СКФ (n=5), артериальной гипотензии (n=4), госпитализации

по поводу декомпенсации СН (n=2), фибрилляции предсердий (n=1), пневмонии (n=1).

Назначение сакубитрил/валсартана сопровождалось достоверным улучшением функционального состояния печени (табл. 6).

Таблица 5 / Table 5

**Частота нежелательных явлений на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)**  
**Adverse events during treatment with sacubitril/valsartan for 26 weeks (n=30)**

Нежелательное явление / Adverse event	Все (n=30) / All (n=30)
Гиперкалиемия / hyperkalemia, n (%)	1 (3,3)
Снижение рСКФ ( $\geq 25\%$ ), мл/мин/1,73м <sup>2</sup> n(%) / Decreasing of eGFR ( $\geq 25\%$ ), ml/min, 1.73 m <sup>2</sup> n(%)	5 (16,6)
Артериальная гипотензия, n (%) / Arterial hypotension, n (%)	4 (13,3)
Фибрилляция предсердий, n (%) / Atrial fibrillation, n (%)	1 (3,3)
Декомпенсация сердечной недостаточности, n (%) / Decompensation of heart failure, n (%)	2 (6,6)
Пневмония / pneumonia n (%)	1 (3,3)
Смерть / death, n (%)	2 (6,6)
Внезапная / Sudden	1
Вследствие ОСН*/ due to AHF	1

\*-острая сердечная недостаточность/ AHF-acute heart failure

Таблица 6 / Table 6

**Динамика лабораторных показателей на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=27)**  
**Laboratory results during treatment with sacubitril / valsartan for 26 weeks (n=27)**

Параметр/Parameter	Исходно/At baseline	Неделя 26/ Week 26	p
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> GFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	62,9 [50,7; 83,5]	62,7 [37,1; 82,5]	0,837
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mkmol/l	103,0 [86,0; 120,0]	101,0 [82,5; 135,8]	0,614
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	6,4 [4,7; 7,7]	6,4 [5,4; 8,7]	0,386
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	4,8 [4,3; 4,8]	4,6 [4,3; 4,9]	0,920
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	8,6 [7,3; 13,6]	6,9 [6,1; 13,9]	0,247
Общ. билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mkmol/l	17,0 [11,5; 32,8]	17,5 [8,3; 21,8]	0,731
АСТ, Е/л AST, U/l	25,0 [16,0; 33,4]	17,5 [14,0; 20,8]	0,001
АЛТ, Е/л ALT, U/l	24,0 [14,0; 34,7]	13,5 [9,3; 21,3]	0,001
Щ. фосфатаза, Е/л Alkaline phosphatase, U/l	88,5 [76,3; 101,5]	75,0 [67,0; 108,0]	0,702
О. холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	3,5 [2,9; 4,6]	3,8 [2,9; 4,3]	0,658
Кальций, ммоль/л Calcium, mmol/l	2,4 [2,3; 2,4]	2,4 [2,3; 2,4]	0,778
Микроальбумин мочи, мг/л Urine microalbumin, mg/l	10,7 [1,0; 24,0]	14,3 [3,8; 102,9]	0,148

## Обсуждение результатов

ХСН с низкой фракцией выброса остается одной из самых серьезных проблем ведения пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Она является частой причиной госпитализаций, ведет к увеличению расходов и преждевременной смерти пациентов. На сегодняшний день большинство врачей используют алгоритм лечения ХСН, рекомендованный Европейским обществом кардиологов в 2016 г. [8]. Данный алгоритм можно разделить на две части. Первая – это классическая нейрогуморальная тройная блокада, включающая бета-блокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Вторая часть включает новый препарат – ингибитор неприлизина сакубитрил/валсартан (Юперлио®).

Неприлизин – один из ферментов, участвующих в метаболизме амилоида Р головного мозга и спинномозговой жидкости, нейтрализующий систему натрийуретических пептидов. Сакубитрил/валсартан (Юперлио®) одновременно подавляет активность неприлизина и блокирует рецепторы к ангиотензину II 1-го типа.

Как известно, блокаторы рецепторов АТ II, первого типа являются альтернативой ингибиторам АПФ по данным результатов крупномасштабных исследований [13–16]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II не влияя на метаболизм кининов, в отличие от ингибиторов АПФ потенциально имеют меньший риск развития ангионевротических осложнений на фоне их приема.

Такой подход привел к впечатляющим результатам, полученным в клиническом испытании PARADIGM-HF. Это наиболее масштабное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование по СН, в ходе которого сравнивали Юперлио® и эналаприл, как дополнение к другим препаратам, назначаемым при СН. Согласно полученным данным Юперлио® по сравнению с эналаприлом статистически более достоверно снижал риск летального исхода по причине ССЗ. На фоне приема Юперлио® было достигнуто уменьшение случаев госпитализации с ХСН на 21,8% в группе исследуемого препарата и на 26,5% – в группе эналаприла. Наиболее убедительным результатом стало

снижение относительного риска общей смертности на 16% по сравнению с эналаприлом [6, 12, 16–18].

В исследовании TRANSITION оценивали безопасность и переносимость препарата сакубитрил/валсартан у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса после эпизода ОДСН и последующей стабилизацией состояния. Через 10 недель более 86% пациентов получали исследуемый препарат в дозе 200 мг 2 раза в день [19]. В нашем исследовании к 12 неделе 70% (n=21) пациентов получали целевую дозу 200 мг 2 раза в день исследуемого препарата, к 26 неделе – 77,8% (n=21). Частота возникновения нежелательных явлений была схожей между группами пациентов, получавших препарат во время госпитализации и сразу после выписки. Такие же данные получены в исследовании TRANSITION [19].

## Выводы

Сакубитрил/валсартан (Юперлио®) является хорошо переносимым, эффективным препаратом, обладающим высоким профилем безопасности при назначении пациентам с острой декомпенсацией ХСН с низкой фракцией выброса.

## Список литературы

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ES Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012. V 33. P 1787–1847.
2. Christ M, Stork S, Dorr M, Heppner HJ, Muller C, Wachter R, Riemer U, Trend HF Germany Project. Heart failure epidemiology 2000–2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. Eur J Heart Fail. 2016. V 18. P 1009–1018.
3. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2013. V 15. P 1173–1184.
4. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiadu M. The vulnerable phase after hospitalisation for heart failure. Nat Rev Cardiol. 2015. V 12. P 220–229.
5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018. Т. 58(6S). С. 8–158.

6. McMurray JJ., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. P. 993–1004.
7. EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004062/WC500197538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf).
8. ESC GUIDELINES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2016. Vol. 18 (8). P. 891–975.
9. FDA. FDA approves new drug to treat heart failure. Available at: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm)
10. Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, Cleland JGF, Greene SJ, O'Connor CM, Teerlink JR, Zannad F, Solomon SD. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions. *Eur J Heart Fail*. 2018. V 20. P 963–972.
11. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019. V380. P. 539–548.
12. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Лукина О.И. Прорыв в лечении больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: клиническое значение исследования PARADIGM-HF. *Кардиология*. 2017. № 2. С. 76–82
13. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001. V 345. P. 1667–1675.
14. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003. V 362. P. 759–66.
15. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003. V 362. P 767–771.
16. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Мерай И.А., Лукина О.И. Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017. Т13. № 3. С 370–377.
17. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Мерай И.А., Школьников Е.Э., Лукина О.И. Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018. Т14. № 2. С 210–216.
18. Галочкин С.А., Лукина О.И., Мерай И.А., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Опыт госпитальной инициации сакубитрил/валсартана у пациентки после эпизода декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2018. Т58. № 5. С.60–64.
19. Watcher R. et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilized heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomized TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019. DOI: 10.1002/ejhf.1498–15.

## REFERENCES

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–1847.
2. Christ M, Stork S, Dorr M, Heppner HJ, Muller C, Wachter R, Riemer U, Trend HF Germany Project. Heart failure epidemiology 2000–2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1009–18.
3. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–84.
4. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiadu M. The vulnerable phase after hospitalisation for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:220–9.
5. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018; 58(6S):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475> (In Russ.)]
6. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371: 993–1004.
7. EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004062/WC500197538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf).
8. ESC GUIDELINES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8):891–975.
9. FDA. FDA approves new drug to treat heart failure. Available at: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm)
10. Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, Cleland JGF, Greene SJ, O'Connor CM, Teerlink JR, Zannad F, Solomon SD. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions. *Eur J Heart Fail* 2018;20:963–72.
11. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E. PIONEER-HF Investigators.

- Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380: 539–48.
12. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Lukina O.I. A Breakthrough in the Treatment of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: the Clinical Significance of the RARADIGM HF-Trial. *Cardiology.* 2017;2:76–82 (In Russ).
  13. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–75.
  14. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003; 362:759–66.
  15. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003; 362: 767–71.
  16. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A., Lukina O.I. Effect of Sacubitril/Valsartan on Natriuresis, Diuresis and Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):370–377. DOI: 10.20996/1819–6446–2017–13–3–370–377 (In Russ).]
  17. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A., Shkolnikova E.E., Lukina O.I. Effects of sacubitril/valsartan on the arterial stiffness and left ventricular-arterial coupling in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2): 210–216
  18. Galochkin S.A., Lukina O.I., Meray I.A., Villevalde S.V., Kobalava Z.D. Experience of hospital initiation of sacubitril/valsartan in a female patient after acute decompensated heart failure. *Kardiologiia.* 2018; 58(5S):60–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2477>
  19. Watcher R. et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilized heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomized TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019. DOI: 10.1002/ejhf.1498–15.

*Ответственный за переписку:* Толкачева Вероника Владимировна – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ ФГАОУ РУДН, Москва, Больница РАН (г. Троицк). 108840, Октябрьский проспект, дом 3, г. Троицк, г. Москва, Россия. E-mail: [tolkachevav@mail.ru](mailto:tolkachevav@mail.ru)

Кобалава Ж.Д. SPIN-код 9828–5409, ORCID: 0000–0002–5873–1768

Толкачева В.В. SPIN-код 2282–2127, ORCID: 0000–0001–6847–8797

Багманова Н.Х. SPIN-код 5842–5634, ORCID: 0000–0003–2547–0802

Галочкин С.А. SPIN-код 9396–6834, ORCID: 0000–0001–7370–8606

*Corresponding Author:* Veronica Vladimirovna Tolkacheva – MD, Associate Professor of the Department of Internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics of Medical Institute of RUDN, Hospital RAS (Troitsk)108840, Oktybrskiy prospect, 3, Troitsk, Moscow, Russian Federation. E-mail: [tolkachevav@mail.ru](mailto:tolkachevav@mail.ru)

Kobalava Z.D. ORCID: 0000–0002–5873–1768

Tolkacheva V.V. ORCID: 0000–0001–6847–8797

Bagmanova N. Kh. ORCID: 0000–0003–2547–0802

Galochkin S.A. ORCID: 0000–0001–7370–8606