

А.В. Кольцов, О.А. Калимулин, В.А. Качнов,  
В.В. Тыренко, Е.Н. Цыган

## Прошлое и будущее терапии хронической сердечной недостаточности

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Современная концепция патогенеза хронической сердечной недостаточности аккумулирует в себе различные теории, так как не приходится рассчитывать на то, что с помощью одной, казалось бы, вполне логичной концепции патогенеза можно объяснить все нарушения у больного, страдающего сердечной недостаточностью, и тем более решить все проблемы терапии, оказывая влияние на единственный механизм развития и прогрессирования недостаточности кровообращения. Обобщены основные шаги, ведущие к разработке новой схемы лечения пациентов, страдающих тяжелой сердечной недостаточностью. Освещена история открытия ренин-ангиотензин-альдостероновой и натрийуретической систем, а также механизмы их взаимодействия. Рассмотрены вопросы синтеза, секреции и клиренса вазоактивных веществ, регулирующих эти системы. Проанализирована диагностическая и прогностическая значимость лекарственных препаратов, направленных на различные звенья патогенеза у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Представлены как положительные, так и отрицательные результаты клинических исследований, которые в итоге привели к созданию нового препарата LCZ696, первого в своем классе ангиотензиновых рецепторов – ингибитора непрализина. Проведена оценка результатов клинического исследования PARADIGM-HF, а также определена практическая и клиническая значимость возможности применения LCZ696 у различных категорий больных. Однозначное превосходство нового класса препаратов ангиотензиновых рецепторов – ингибитора непрализина над эналаприлом по результатам клинических исследований не вызывает сомнений. LCZ696 может заменить обычные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы к рецептору ангиотензина у многих пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, натрийуретические пептиды, адреномедуллин, непрализин, валсартан, сакубитрил, омапатрилат.

Современное лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) представляет собой трудную и многоплановую задачу. Диагностика ХСН не предусматривает наличие патогномичного ярко выраженного симптома, на основании которого можно было бы эффективно контролировать лечение, поэтому приходится ориентироваться на суррогатные точки, чтобы определить правильность и успешность проводимой терапии. Невозможно понять принципы лечения ХСН, не рассмотрев патогенеза, развития и прогрессирования болезни [1].

После внедрения в клиническую практику сердечных гликозидов более чем 200 лет назад до 90-х годов XX в. основным принципом лечения ХСН считалась стимуляция сердца. Данный принцип лечения был представлен в кардиальной модели ХСН. Однако уже в 50-х годах XX в. была разработана новая кардиоренальная модель ХСН, предполагавшая ведущую роль почек и избыточной задержки жидкости в развитии и прогрессировании заболевания, что послужило основанием к дополнительному назначению мочегонных препаратов для лечения таких больных и активному изучению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако первостепенные опыты по изучению РААС начались намного раньше.

В 1898 г. Robert Tigerstedt and Per Bergman [14] обнаружили, что введение солевого экстракта коры почек кролика подопытным животным повышает прессорный ответ. Они назвали активный компонент данного экстракта ренином. В 1934 г. Goldblatt et al. [6] установили, что сужение почечных артерий у собаки вызывает стойкую гипертензию. Шесть лет спустя было доказано, что ренин катализировал образование пептидного прессорного вещества, позднее названного ангиотензином. Было выделено две формы данного пептида, первый – неактивный декапептид (ангиотензин I), который трансформируется с помощью дипептида ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в активное вещество – октапептид ангиотензин II. Последний вызывает задержку натрия, увеличивает реабсорбцию этого иона в проксимальных канальцах и стимулирует высвобождение альдостерона из гломерулярной зоны коры надпочечников, таким образом играя значимую роль в регуляции объема свободной жидкости и электролитного баланса, стимулирует пролиферацию клеток, оксидативный стресс и развитие фиброза. АПФ также инактивирует вазодилаторный пептид брадикинин и способствует прессорному действию, давая энзиму свое альтернативное название – кининаза II.

После открытия АПФ/кининазы II начался поиск ингибиторов этого фермента. В 1965 г. Ferreira [5] отметил, что яд бразильского гремучника содержит ингибитор АПФ-кининазы, которая блокирует брадикинин. Таким образом, он доказал, что брадикинин-потенцирующее вещество и ингибитор АПФ (иАПФ) были идентичны. Ранние формы АПФ/кининазы были синтетическими аналогами активного пептида, получаемого из яда, и требовали парентерального введения. Один из них, нонапептид, вызывает снижение почечной вазоконстрикции, а следовательно, снижает артериальное давление у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, уменьшает нарушение гемодинамики у пациентов, страдающих ХСН, а также повышает концентрацию в плазме крови и моче простагландина, который оказывает сосудорасширяющий эффект [3].

Однако комплексное лечение гликозидами и мочегонными препаратами не позволяло успешно выводить из декомпенсации многих пациентов, страдающих ХСН. Это послужило толчком к развитию гемодинамической теории в 70-х годах XX в., в которой основная роль отводилась нарушениям периферического кровообращения. При этом при применении вазодилататоров происходила компенсаторная активация нейрогормонов.

Положительный опыт у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и ХСН, простимулировал разработку перорального препарата – иАПФ [2], первым из которых стал каптоприл, синтезированный в 1977 г. В исследованиях на животных он предотвращал ремоделирование левого желудочка у крыс, перенесших инфаркт миокарда. Позже в исследованиях на людях каптоприл продемонстрировал снижение смертности от всех причин при долгосрочном приеме у пациентов, страдающих дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда [8]. За ним последовали и другие ингибиторы АПФ, в частности эналаприл. Ингибиторы АПФ быстро стали препаратами первой линии для лечения артериальной гипертензии и ХСН.

В 1980-е годы была разработана нейрогуморальная теория патогенеза ХСН, которая предполагала применение в первую очередь иАПФ.

После обнаружения опосредованного воздействия ангиотензина II на рецепторы 1 типа начался поиск конкурентных блокаторов к рецептору ангиотензина (БРА). В 1970 г. Marshall [15] описал первый из них. Аналог ангиотензина II – саралазин – вызывал снижение артериального давления у пациентов, страдающих злокачественной или резистентной артериальной гипертензией. Timmermans [27] описал первый оральный БРА – лозартан, который стал использоваться в клинической практике. Однако главным отличием между иАПФ и БРА является большая специфичность последнего. БРА не блокируют кинины, что предотвращает развитие ангионевротического отека и стойкого кашля, и могут быть использованы в случае непереносимости иАПФ. Блокаторы альдостерона и

минералокортикоидных рецепторов были описаны в 1959 г. Их мочегонный эффект обусловлен уменьшением реабсорбции натрия в почках, они показаны пациентам, страдающим ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ).

Параллельно проходило изучение системы натрий-уретических пептидов. В 1956 г. Kisch [10] впервые описал гранулы в предсердиях сердца млекопитающих. В 1978 г. Adolfo de Bold [4] доказал обратную связь между водно-электролитным балансом и зернистостью предсердий, гипергранулярностью, развившейся у крыс, лишенных воды и натрия, и обратным эффектом у крыс с избытком натрия. В 1981 г. опубликованы результаты эксперимента, в котором настойка выдержки предсердия крысы вызвала гипотензию и более чем 30-кратное увеличение экскреции натрия, а также 10-кратное увеличение объема мочи. De Bold назвал данное вещество предсердным натрийуретическим фактором, который затем получил наименование «предсердный натрийуретический пептид» (ANP). В 1988 г. Sudoh [25] выделил сходный пептид из мозга свиньи и назвал его мозговым натрийуретическим пептидом (BNP). ANP и BNP обладают сходными гипотензивными, натрийуретическими и мочегонными свойствами. BNP также присутствует в сердце и высвобождается преимущественно из желудочков. Кроме того, С-натрийуретический пептид (CNP) был извлечен сначала из мозга свиньи, а затем из эндотелиальных клеток. CNP не оказывает значимого влияния на экскрецию натрия и воды. Данные пептиды, формирующие систему натрийуретических пептидов (НУП), представляют из себя 3 прогормона [13]. Последние подвергаются протеолитическому воздействию с формированием активных гормонов. ANP и BNP связываются и активируют мембранно-связанные натрий-уретические пептидные рецепторы А-типа, что приводит к активации гуанилат циклазы А, которая увеличивает внутриклеточную концентрацию вторичного посредника – циклического гуанозинмонофосфата и активирует протеинкиназу G, которая обладает вазорелаксирующим, натрийуретическим и диуретическим эффектом. ANP и BNP также ингибируют секрецию ренина и альдостерона, уменьшают выраженность ремоделирования, апоптоза, гипертрофии и фиброза сердечной мышцы.

Повышенная нагрузка на левые отделы сердца приводит к формированию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и развитию ХСН, что в свою очередь ведет к значительному повышению уровня ANP и BNP. Определение концентрации циркулирующего BNP и его неактивного предшественника – N-терминального фрагмента про-В натрийуретического пептида (NT-proBNP) – стало чрезвычайно ценным в распознавании гемодинамической перегрузки, желудочковой дисфункции и ХСН [2]. Внутривенное введение большим синтетического человеческого ANP, названного карперитид [7], и человеческого рекомбинатного BNP (несиритид) показало желаемые физиологические эффекты (т. е. вазорелаксацию, натриурез и диурез) и

было одобрено для лечения ХСН в некоторых странах.

Дальнейшая разработка нейрогормональной теории патогенеза ХСН продемонстрировала важнейшую роль активации локальных (органных) нейрогуморальных систем в развитии изменений (ремоделирования) всех органов-мишеней.

В 1993 г. Kitamura et al. [11] верифицировали другой мощный гипотензивный пептид из феохромоцитомы человека, а также из мозгового вещества надпочечников, который они назвали адrenomедуллином (ADM). ADM состоит из 52 аминокислот, обладает сосудорасширяющим и натрийуретическим эффектами, вызывает уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и альдостерона. ADM вырабатывается эндотелием сосудов, а также другими органами человека, включая почки, что способствует уменьшению резистентности сосудов почек и повышению скорости клубочковой фильтрации. У пациентов, страдающих ХСН, он уменьшает системную и легочную артериальную гипертензию, снижает уровень альдостерона плазмы крови, повышает фракцию выброса ЛЖ, усиливает диурез и экскрецию натрия. ADM воздействует на так называемые кальцитонинпептидные рецепторы, что приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата и увеличивает внутриклеточное содержание кальция, которое в свою очередь активирует NO-синтазу, повышает уровень внутриклеточного NO и оказывает сосудорасширяющее действие ADM [5].

Работа системы натрийуретических пептидов основана на двух механизмах: рецептор-опосредованного клиренса и деградации (расщепления) фермента. В 1974 г. Kerr и Kenny [9] описали наличие нейтральной гликозилированной эндопептидазы цинка в проксимальном отделе канальцев почек у кроликов. В свою очередь Stephenson и Kenny [24] показали важнейшее значение данного фермента в преобразовании ANP. Хотя внимание ученых изначально было направлено на изучение способности данного фермента гидролизовать ANP, также была доказана роль в гидролизе других сосудорасширяющих пептидов, в том числе ADM, брадикинина, ангиотензина I и II, эндотелина-1, окситоцина, гастрин, вазоактивного кишечного пептида и др. С учетом широкого действия этого фермента он имел разнообразные названия, такие как атриопептидаза, нейтральная эндопептидаза, ЕС 3.4.24.11, энкефалиназа, CD10, а также неприлизин.

В 1980 г. Roques [19] синтезировал thiorphan – ингибитор неприлизина (иНЕП). После чего Sybertz [26] доказал, что при ингибировании НЕП происходит повышение эндогенного уровня ANP, вследствие чего натрийуретическое и мочегонное свойства последнего стали очевидны, что также было доказано на человеке. В 1995 г. Ksander [12] впервые описал сакубитрил (sacubitril) – ингибитор неприлизина, который позже стал компонентом лекарственного препарата LCZ696. Использование иНЕП в модели на животных (овцы, собаки) приводило к выраженному

диуретическому эффекту, а также подавляло активацию альдостерона, тем самым демонстрируя важное взаимодействие между системой НУП и РААС. У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью (СН), использование иНЕП снижало давление как в правых, так и в левых камерах сердца и способствовало натрийурезу. Предполагалось, что использование иНЕП должно было быть полезным в лечении артериальной гипертензии и ХСН, но положительные эффекты в исследовании на данной категории больных показали скромные результаты. В дополнение к увеличению концентрации циркулирующего ANP использование иНЕП также стимулировало увеличение концентрации двух других вазодилаторов: ADM и брадикинина. Они в свою очередь также увеличили концентрацию вазопрессоров: ангиотензина II и эндотелина I. Два взаимонивелирующих эффекта, то есть снижение концентрации как сосудосуживающих, так и сосудорасширяющих пептидов, свело на нет использование иНЕП у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и ХСН.

С открытием и разъяснением действий неприлизина и его ингибиторов сходства и различия между системами РААС и НУП стали яснее. РААС активируется при уменьшении в диаметре эфферентных почечных артериол, а также при стимулировании бета-1-адренорецепторов через активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, что происходит в ответ на развитие гиповолемии, гипотензии и снижение уровня натрия и приводит к повышению продукции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата в стенке афферентных артериол почек и увеличению уровня ангиотензина II. Это в свою очередь вызывает сужение сосудов ренальных эфферентных артериол, повышает уровень альдостерона и усиливает реабсорбцию натрия. Кроме того, атриовентрикулярная перегрузка на фоне ХСН и артериальной гипертензии приводит к активации системы НУП, что способствует вазодилатации и натрийурезу. Хотя эти действия и оказывают полезный (адаптивный) эффект у пациентов, страдающих ХСН, быстрое разрушение данного пептида значительно уменьшает его сосудорасширяющее, натрийуретическое и диуретическое действия.

Учитывая тот факт, что повышение уровня ангиотензина II нивелирует положительный сосудорасширяющий и натрийуретический эффект от применения иНЕП, казалось логичным выяснить, привело бы снижение уровня ангиотензина II к решению данной проблемы. В исследовании, опубликованном в 1991 г. Seymour et al. [22], приведено сравнение применения селективного иНЕП и каптоприла (иАПФ) как по отдельности, так и в сочетании на модели крыс. Комбинация препаратов привела к большему снижению артериального давления, чем каждый ингибитор по отдельности. Важным шагом стало создание в 1994 г. Fournie-Zaluski таблетированной формы препарата – омапатрилата, блокирующего обе эти системы. Омапатрилат – первый препарат этого класса, прошедший

наибольшее количество клинических испытаний. В рандомизированном клиническом исследовании IMPRESS проведено сравнение омапатрилата с лизиноприлом у 573 пациентов, страдающих ХСН со сниженной ФВ [20], в результате чего было доказано значительное клиническое превосходство омапатрилата.

М. Packer et al. [17] в исследовании OVERTURE сравнивали омапатрилат с эналаприлом у 5770 пациентов, страдающих СН. Отмечались незначительная тенденция к превосходству омапатрилата в основной конечной точке (смертность от всех причин или госпитализация по поводу СН) и значительное уменьшение вторичной конечной точки сердечно-сосудистой смертности или госпитализации. Побочные эффекты в виде ангионевротического отека в группе принимавших омапатрилат регистрировались в 0,8% случаев по сравнению с 0,5% в группе, принимавших эналаприл. Чтобы получить более четкое представление о частоте этого осложнения, было проведено исследование OCTAVE, в которое было включено 25302 пациента, страдающих артериальной гипертензией. Как и ожидалось, омапатрилат превосходил лизиноприл в степени снижения артериального давления, однако количество случаев развития ангионевротического отека было значительно выше в группе принимавших омапатрилат (2,17%), чем в группе принимавших лизиноприл (0,68%). Данный побочный эффект обусловлен действием омапатрилата на деградацию брадикинина путем инактивации фермента аминокислотидазы Р. В свою очередь брадикинин является не только вазодилататором, но также увеличивает концентрацию простагландина и проницаемость сосудов. Полученные результаты привели к прекращению дальнейших клинических исследований всего класса препаратов – ингибиторов вазопептидазы.

Следующим шагом стало объединение положительных эффектов ингибиторов вазопептидазы (подавление РААС и ингибирование системы нeприлизина) без их основного негативного эффекта, то есть подавления брадикинина, приводящего к развитию ангионевротического отека. Это было сделано достаточно просто – путем замены иАПФ в омапатрилате на БРА, так как в отличие от иАПФ БРА не тормозят распад брадикинина, в результате чего происходит снижение риска развития ангионевротического отека. В 2003 г. был заявлен новый препарат LCZ696 – супрамолекулярный комплекс, состоящий из 6 молекул валсартана и 6 молекул пролекарства иНЕП – сакубитрила (АНУ377). Данный препарат стал первым в своей группе ангиотензиновых рецепторов-ингибиторов неприлизина (АРНИ). В 2010 г. Ruilore [21] сравнил LCZ696 с валсартаном у 1328 больных артериальной гипертензией. Снижение систолического, диастолического и пульсового давления было достоверно ниже в группе больных, принимавших LCZ696 по сравнению с больными, принимавшими валсартан или пролекарство иНЕП (АНУ377) по отдельности. Отмечалась хорошая переносимость LCZ696, без значи-

мых эпизодов развития кашля и ангионевротического отека. В исследовании PARAMOUNT [23] был включен 301 пациент, страдающий СН с сохраненной ФВ, где сравнивались LCZ696 и валсартан. Снижение уровня Nt-proBNP через 12 недель было значительно больше в группе LCZ696; через 36 недель в этой же группе регистрировались лучшие результаты в уменьшении объема и размера левого предсердия, снижении функционального класса ХСН на основании критериев New York Heart Association.

В исследовании PARADIGM-HF проводилось сравнение LCZ696 с эналаприлом у 8442 пациентов, страдающих ХСН со сниженной ФВ. Исследование было прекращено досрочно после 27 месяцев наблюдения по причине значительного клинического превосходства исследуемого препарата [16]. Коэффициент первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН) равнялся 0,8, смерть по любой причине – 0,84 ( $p < 0,0001$ ). Хотя LCZ696 был связан с симптоматической гипотензией чаще, чем эналаприл, это не приводило к отмене препарата. Повышение уровня креатинина крови больше 2,5 мг/дл, калия больше 6 ммоль/л, а также развитие кашля происходило значительно реже в группе принимавших LCZ696, нежели в группе принимавших эналаприл. Однако отмечалась незначительная тенденция к увеличению случаев развития ангионевротического отека в группе принимавших LCZ696 ( $n=19$ ) по сравнению с группой принимавших эналаприл ( $n=10$ ;  $p=0,13$ ). LCZ696 показал дополнительные клинические преимущества, включающие меньшую потребность в интенсификации терапии ХСН, меньшее количество обращений по поводу декомпенсации ХСН и меньшее количество случаев использования препаратов с инотропным действием, механических устройств для стабилизации СН и трансплантации сердца. Результаты исследования PARADIGM-HF выводят новый класс препаратов LCZ696 на лидирующие позиции в лечении ХСН. Однако только реальная клиническая практика покажет эффективность и переносимость препарата, а также комплаентность пациентов к его использованию.

Результаты исследования PARAMOUNT у пациентов, страдающих СН с сохраненной ФВ, послужили стимулом для начала в 2014 г. нового многоцентрового исследования PARAGON, в котором будут сравниваться LCZ696 и БРА у пациентов, страдающих ХСН с сохраненной ФВ. Планируется включить в исследование 4300 пациентов с ФВ ЛЖ  $>45\%$ .

В настоящий момент доказано, что блокада РААС препаратами из группы иАПФ или БРА замедляет прогрессирование хронической болезни почек у пациентов, страдающих сахарным диабетом и без него. Результаты исследований позволяют предположить, что LCZ696 может превосходить блокаторы РААС в части, касающейся нефропротекции. В исследовании UKHARP (UK Heart and Renal Protection) сравнивается LCZ696 с БРА (ирбесартан) у пациентов, страдаю-

щих протеинурией, на фоне выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации (>20 и <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). С учетом того, что ХСН является частым серьезным осложнением у пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, применение LCZ696 может замедлить развитие и/или прогрессирование обоих заболеваний, что требует дальнейших клинических испытаний.

В исследовании PARAMETER сравнивается LCZ696 с БРА (олмесартан) у 432 пожилых пациентов (возраст 60 лет), страдающих артериальной гипертензией, с пульсовым давлением >60 мм рт. ст. Конечные точки изменения систолического и пульсового давлений центральной аорты определены неинвазивно. LCZ696 может стать перспективным препаратом для лечения резистентной артериальной гипертонии.

Таким образом, современная концепция патогенеза ХСН аккумулирует в себе все вышеперечисленные теории на основе их взаимодополнения, так как не приходится рассчитывать на то, что с помощью одной, казалось бы, вполне логичной концепции патогенеза можно объяснить все нарушения у больного, страдающего сердечной недостаточностью, и тем более решить все проблемы терапии, оказывая влияние на единственный механизм развития и прогрессирования недостаточности кровообращения.

Однозначное превосходство нового класса препаратов АРНИ над эналаприлом по результатам клинических исследований не вызывает сомнений. LCZ696 может заменить обычные иАПФ или БРА у многих пациентов, страдающих ХСН со сниженной ФВ. Потенциал использования LCZ696 велик, он может применяться у пациентов, страдающих острой СН, СН и кардиоренальным синдромом, для профилактики ХСН у бессимптомных больных, страдающих гипертрофией ЛЖ, расширением и/или дисфункцией желудочков, при тяжелой гипертонии.

## Литература

- Беленков, Ю.Н. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / Ю.Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7 (1). – С. 3–7.
- Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2017. – № 18 (1). – С. 3–40.
- Curtiss, C. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure / C. Curtiss, J.N. Cohn, T. Vrobel // *Circulation*. – 1978. – Vol. 58. – P. 763–770.
- de Bold, A.J. Atrial specific granules of the rat heart: light microscopic staining and histochemical reactions / A.J. de Bold, J.J. Raymond, S.A. Bencosme // *J. Histochem. Cytochem.* – 1978. – Vol. 26. – P.1094–1102.
- Ferreira, S.H. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops Jararaca* / S.H. Ferreira // *Br. J. Pharm.* – 1965. – Vol. 24. – P. 163–169.
- Goldblatt, H. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia / H. Goldblatt [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1934. – Vol. 59. – P. 347–379.
- Hata, N. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study / N. Hata, Y. Seino, T. Tsutamoto // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72. – P. 1787–1793.
- Hinson, J.P. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide / J.P. Hinson, S. Kapas, D.M. Smith // *Endocrine Rev.* – 2000. – Vol. 21. – P. 138–167.
- Kerr, M.A. The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border / M.A. Kerr, A.J. Kenny // *Biochem. J.* – 1974. – Vol. 137. – P. 477–488.
- Kisch, B. Electron microscopy of the atrium of the heart / B. Kisch // *Exp. Med. Surg.* – 1956. – Vol. 14. – P. 99–112.
- Kitamura, K. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma / K. Kitamura [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* – 1993. – Vol. 192. – P. 553–560.
- Ksander, G.M. Dicarboxylic acid dipeptide neutral endopeptidase inhibitors / G.M. Ksander [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 1689–1700.
- Levin, E.R. Natriuretic peptides / E.R. Levin, D.G. Gardner, W.K. Sampson // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 321–328.
- Marks, L.S. Tigerstedt and the discovery of renin. An historical note / L.S. Marks, M.H. Maxwell // *Hypertension*. – 1979. – Vol. 1. – P. 384–388.
- Marshall, G.R. A specific competitive inhibitor of angiotensin II / G.R. Marshall, W. Vine, P. Needleman // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1970. – Vol. 67. – P. 1624–1630.
- McMurray, J.J.V. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J.J.V. McMurray, M. Packer, A.S. Desai // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 993–1004.
- Packer, M. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) / M. Packer [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 920–926.
- Pfeffer, M.A. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators / M.A. Pfeffer, E. Braunwald, L.A. Moyé // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 669–677.
- Roques, B.P. The enkephalinase inhibitor thiorphan shows antinociceptive activity in mice / B.P. Roques [et al.] // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P. 286–288.
- Rouleau, J.L. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure / J.L. Rouleau [et al.] // *IMPRESS randomised trial. Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P.615–620.
- Ruilope, L.M. Bloodpressure reduction with LCZ696, a novel dualacting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebocontrolled, active comparator study / L.M. Ruilope [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1255–1266.
- Seymour, A.A. Antihypertensive activity during inhibition of neutral endopeptidase and angiotensin converting enzyme / A.A. Seymour, J.N. Swerdel, B. Abboa-Offei // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 17. – P. 456–465.
- Solomon, S.D. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial / S.D. Solomon [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 1387–1395.
- Stephenson, S.L. The hydrolysis of a-human atrial natriuretic peptide by pig kidney microvillar membranes is initiated by endopeptidase-24.11 / S.L. Stephenson, A.J. Kenny // *Biochem. J.* – 1987. – Vol. 243. – P. 183–187.
- Sudoh, T. A new natriuretic peptide in porcine brain / T. Sudoh [et al.] // *Nature*. – 1988. – Vol. 332. – P. 78–81.
- Sybertz, E.J. SCH 39370, a neutral metalloendopeptidase inhibitor, potentiates biological responses to atrial natriuretic

factor and lowers blood pressure in desoxycorticosterone acetate-sodium hypertensive rats / E.J. Sybertz [et al.] // J. Pharm. Exp. Ther. – 1989. – Vol. 250. – P. 624–631.

27. Timmermans, P.B. Angiotensin II receptor antagonists: From discovery to antihypertensive drugs / P.B. Timmermans [et al.] // Hypertension. – 1991. – Vol. 18. – P. 136–142.

---

A.V. Koltsov, O.A. Kalimulin, V.A. Kachnov, V.V. Tyrenko, E.N. Tsygan

### Past and future of chronic heart failure therapy

**Abstract.** *The modern concept of the pathogenesis of chronic heart failure accumulates various theories, since it is not necessary to count on the fact that with the help of one seemingly quite logical concept of pathogenesis it is possible to explain all the disorders in a patient suffering from heart failure, and, moreover, to solve all the problems of therapy, affecting the only mechanism of development and progression of circulatory failure. The main steps leading to the development of a new treatment regimen for patients with severe heart failure are summarized. The article covers the history of the discovery of renin-angiotensin-aldosterone and natriuretic systems, as well as the mechanisms of their interaction. The questions of synthesis, secretion, clearance of vasoactive substances regulating these systems are considered. The diagnostic and prognostic significance of drugs aimed at various links of pathogenesis in patients with chronic heart failure was analyzed. Considered both positive and negative results of clinical studies, which in the end led to the creation of a new drug LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. The results of the clinical study PARADIGM-HF were evaluated, and the practical and clinical significance of the possibility of using LCZ696 in different categories of patients was determined. The unequivocal superiority of a new class of drugs angiotensin receptor-neprilysin inhibitor between inhibitor enalapril on the results of clinical studies no doubt. LCZ696 can replace conventional angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in many patients suffering from chronic heart failure with a reduced ejection fraction.*

**Key words:** *chronic heart failure, renin-angiotensin-aldosterone system, natriuretic peptides, adrenomedullin, neprilysin, valsartan, sacubitril, omapatrilat.*

Контактный телефон: 8-921-363-93-86; e-mail: vmeda-nio@mil.ru