

CLINICAL MEDICINE

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРВОГО ПРЕДСТАВИТЕЛЯ КЛАССА АРНИ
(АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И НЕПРИЛИЗИНА ИНГИБИТОР)
САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ****О. А. Калимулин, И. В. Рудченко, А. В. Кольцов, О. В. Щербатюк, С. Г. Бологов, В. А. Качнов**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

**EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE FIRST REPRESENTATIVE OF CLASS ARNI
(ANGIOTENSIN RECEPTOR-NEPRILYSIN INHIBITOR) SACUBITRIL/VALSARTAN IN PATIENTS
WITH CARDIOPULMONAL PATHOLOGY****O. A. Kalimulin, I. V. Rudchenko, A. V. Koltsov, O. V. Shcherbatyuk, S. G. Bologov, V. A. Kachnov**

S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Статья посвящена новому препарату — первому представителю класса АРНИ (ангиотензиновых рецепторов и неприлизи́на ингибитор) для лечения сердечной недоста точности — комбинации сакубитрила и валсартана, недавно появившейся на фармацевтическом рынке и уже вошедшей в европейские рекомендации ввиду доказанной эффективности и безопасности. В статье рассмотрен опыт применения комбинации сакубитрил/валсартан у пациентов с кардиопульмональной патологией. Целью данной статьи является обобщение основных шагов, ведущих к разработке новой схемы лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. В статье освещена история открытия ренин-ангиотензин-альдостероновой и натрий-уретической систем, а также механизмы их взаимодействия. Рассмотрены вопросы синтеза, секреции, клиренса вазоактивных веществ, регулирующих эти системы. Проанализирована диагностическая и прогностическая значимость лекарственных препаратов, направленных на различные звенья патогенеза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Рассмотрены как положительные, так и отрицательные результаты клинических исследований, которые в своем итоге привели к созданию нового препарата LCZ696, первого в своем классе ангиотензиновых рецепторов-неприлизи́н ингибитора. Проведена оценка результатов клинического исследования PARADIGM-HF, а также определена практическая и клиническая значимость возможности применения LCZ696 у различных категорий больных (библ.: 11 ист.).

Ключевые слова: валсартан, неприлизин, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сакубитрил, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких.

*Статья поступила в редакцию 03.07.2018 г.***ВВЕДЕНИЕ**

В терапевтической практике в основе эффективного лечения всегда лежал широкий общепатологический подход к оценке развития и течения заболеваний. Сегодня этот подход становится все более актуальным: старение населения, «омоложение» заболеваний, сходные факторы риска для разных патологических состояний обуславливают полиморбидность современного пациента, мозаичность и наслоение симптоматики. Одним из вариантов такой коморбидности является сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Важность рассмотрения вопросов, связан-

Summary. The article is devoted to a new drug- the first ARNI class (Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor) for the treatment of heart failure — a combination of sacubi tryl and valsartan, recently appeared on the pharmaceutical market, and already included in the European recommendations in view of proven efficacy and safety. The article deals with the experience of using the combination of sacubitril/valsartan in patients with cardiopulmonary pathology. The purpose of this article is to summarize the main steps leading to the development of a new treatment regimen for patients with severe heart failure. 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-nepriylsin 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 (bibliography: 11 refs).

Key words: chronic insufficiency, chronic obstructive pulmonary, nepriylsin, renin-angiotensin-aldosterone system, sacubitril, valsartan.

Article received 03.07.2018

ных с совместным течением ХСН и ХОБЛ, обусловлена высокой распространенностью этих заболеваний в общей популяции и их частым сочетанием. По данным отечественных и зарубежных авторов встречаемость ХОБЛ у пациентов с ХСН составляет 40–65% при условии исследования функции внешнего дыхания в группе риска развития ХОБЛ [1]. Наличие сочетанной кардиопульмональной патологии является прогностически неблагоприятным вследствие взаимного отягощения заболеваний, поэтому своевременная диагностика и начало терапии очень важны для таких пациентов. В ежедневной клинической практике соблюдение рекомендаций по лечению ХСН находит немало препятствий в условиях

коморбидности. В случае сочетания ХСН и ХОБЛ поднимается вопрос о влиянии сердечной недостаточности на течение ХОБЛ. Сердечная недостаточность (СН) выходит на первый план среди тяжелой патологии, определяя продолжительность и качество жизни все большего числа людей. Будучи сама по себе синдромом, сопровождающим множество заболеваний сердца, СН требует социального рассмотрения, отдельно от ее вызвавших нозологий. Лечение СН в большинстве случаев консервативное. Необходимость в таких устройствах, ресинхронизатор или специальные «поддерживающие» левый желудочек (ЛЖ) механизмы появляются в поздних стадиях заболевания [2]. В итоге логичным становится лечебное вмешательство, которое бы сочетало блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и тормозило бы активность фермента, расщепляющего натрийуретические пептиды (НУП) [3–5]. Таковым стало сочетание сакубитрила и валсартана. Сакубитрил — пролекарство, расщепляемое до активного метаболита LBQ657, ингибирующего неприлизин [6]. Комбинация сакубитрил/валсартан была изучена в лечении артериальной гипертензии, СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса (ФВ), показав при последней достоверное снижение летальности и частоты госпитализаций [7–10]. Как указано в Европейских рекомендациях, цели лечения ХСН включают улучшение клинического статуса, функциональных возможностей и качества жизни, а также предотвращение госпитализации и снижение риска смерти [11]. Исследования комбинации сакубитрил/валсартан позволяют рассчитывать на достижение всех этих целей в терапии пациентов.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние препарата сакубитрил/валсартан у пациентов с кардиопульмональной патологией (ишемической болезни сердца (ИБС) и ХОБЛ) на сократительную способность миокарда, бронхиальную проходимость и частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 16 пациентов (11 мужчин и 5 женщин), средний возраст 72 года, имеющие ИБС, осложненную ХСН II–III функционального класса по NYHA (New York Heart Association) в сочетании с ХОБЛ среднего и тяжелого течения, вне обострения. Срок госпитализации в среднем составил 10 дней. Всем больным было проведено лабораторное и клинико-инструментальное обследование, включавшее исследование НУП NT-proBNP, функции внешнего дыхания, эхокардиографию, на момент поступления

в стационар, затем на момент выписки из стационара при лечении комбинированной терапией с использованием препарата сакубитрил/валсартан в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сут и через 3 месяца на постоянном приеме препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар среднее значение исходного уровня NT-proBNP составило $4129,8 \pm 121,7$ пг/мл, среднее значение ФВ ЛЖ $45,1 \pm 2,1\%$, среднее значение объема выдоха форсированного за 1 сек/форсированная жизненная емкость легких (ОВФ₁/ФЖЕЛ) $72,8 \pm 0,7$, среднее значение давления в легочной артерии (СрДЛА) $22,07 \pm 0,02$ мм рт. ст. Через 10 дней приема препарата сакубитрил/валсартан в дозе 50 г (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сут средний уровень NT-proBNP составил $3847,2 \pm 91,4$ пг/мл, среднее значение ФВ ЛЖ $46,8 \pm 0,5\%$, среднее значение ОВФ₁/ФЖЕЛ $72,2 \pm 0,03$, СрДЛА — $22,05 \pm 0,04$ мм рт. ст. Через 3 месяца у 2 пациентов отмечались эпизоды декомпенсации ХСН, что потребовало стационарного лечения. Средний уровень NT-proBNP через 3 месяца составил $2181 \pm 84,2$ нг/мл, ФВ ЛЖ $51,8 \pm 0,3\%$, ОВФ₁/ФЖЕЛ до $73,4 \pm 0,3$, СрДЛА — $20,3 \pm 0,3$ мм рт. ст. При проведении сравнительного анализа исходной ФВ ЛЖ и ФВ ЛЖ через 3 месяца отмечался ее достоверный рост ($p = 0,005$), также при сравнительном анализе NT-proBNP отмечено его статистически значимое ($p = 0,003$) через 3 месяца приема препарата.

Таким образом, применение сакубитрил/валсартана в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сут в течение 3 месяцев у пациентов с кардиопульмональной патологией (ИБС и ХОБЛ) способствовало улучшению сократительной способности миокарда в виде увеличения ФВ ЛЖ, уменьшения уровня NT-proBNP, что может свидетельствовать об уменьшении выраженности ХСН, в связи с этим можно косвенно судить об уменьшении частоты повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Не получено достоверных инструментальных данных об улучшении бронхиальной проходимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение современных лекарственных препаратов в клинической практике способствует снижению частоты повторных госпитализаций и смертности от эпизодов декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Как в случае этиотропной терапии, которая возможна далеко не всегда, так и при патогенетической терапии современные методы лечения могут значительно улучшить состояние больных, эффективно и безопасно повысить качество жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Kharitonov M. A., Grozovsky Yu. R.* Chronic obstructive pulmonary disease. St. Petersburg: VMedA Publ.; 2006. Russian (*Харитонов М. А., Грозовский Ю. Р.* Хроническая обструктивная болезнь легких. СПб.: ВМедА; 2006).
2. *Becnel M. F., Ventura H. O., Krim S. R.* Changing our Approach to Stage D Heart Failure. *Progress in cardiovascular diseases.* 2017; 60 (2): 205–14.
3. *Singh J. S. S., Burrell L. M., Cherif M., Squire I. B., Clark A. L., Lang C. C.* Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart.* 2017; 103 (20): 1569–77.
4. *Obrezan A. G., Kulikov N. V.* Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 149 (9): 83–92. Russian (*Обрезан А. Г., Куликов Н. В.* Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 149 (9): 83–92).
5. *Niederkoer E., Kiernan U., O'Rear J.* Detection of endogenous B-type natriuretic peptide at very low concentrations in patients with heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2008; 1: 258–64.
6. *Sible A. M., Nawarskas J. J., Alajajian D., Anderson J. R.* Sacubitril/Valsartan: A Novel Cardiovascular Combination Agent. *Cardiol. Rev.* 2016; 24 (1): 41–7.
7. *Barghash M. H., Desai A. S.* First-in-Class Composite Angioten-

- sin Receptor-Nepriylisin Inhibitors (ARNI) in Practice. *Clin. Pharmacol Ther.* 2017; 102 (2): 265–8.
8. *Lewis E. F., Claggett B. L., McMurray J. J. V., Packer M., Lefkowitz M. P., Rouleau J. L., Liu J., Shi V. C., Zile M. R., Desai A. S., Solomon S. D., Swedberg K.* Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ. Heart Fail.* 2017; 10 (8): e003430. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430
9. *Mogensen U. M., Kober L., Kristensen S. L., Jhund P. S., Gong J., Lefkowitz M. P., Rizkala A. R., Rouleau J. L., Shi V. C., Swedberg K., Zile M. R., Solomon S. D., Packer M., McMurray J. J. V.* The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. *Am. Heart J.* 2017; 188: 35–41.
10. *Pascual-Figal D. A.* Nephylisin and Heart Failure: A "Sympathetic" Relationship? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (17): 2154–6.
11. *Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G., Coats A. J., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parisi J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M. C., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., van der Meer P.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–200.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калимулин Олег Абдулбариевич — адъюнкт кафедры факультетской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(911)2468347, e-mail: olegin-83@mail.ru

Рудченко Игнат Валерьевич — канд. мед. наук, майор мед. службы, начальник лаборатории испытательной (биотехнических систем и технологий), ФГАУ «Военный инновационный технополис «ЭРА», 353456, Россия, г. Анапа, Пионерский пр., д. 28., конт. тел.: +7(911)7534759, e-mail: ignatrudchenko@mail.ru

Кольцов Андрей Валентинович — канд. мед. наук, начальник отделения клиники факультетской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(921)3639386, e-mail: andrewkoltsov83@gmail.ru

Щербатюк Оксана Витальевна — канд. мед. наук, преподаватель кафедры факультетской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(921)9468308, e-mail: oshcherbatyuk@mail.ru

Бологов Сергей Генрихович — докт. мед. наук, заместитель начальника кафедры факультетской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(921)9054805, e-mail: bologovs@inbox.ru

Качнов Василий Александрович — канд. мед. наук, докторант кафедры факультетской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(911)0949996, e-mail: kvasa@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kalimulin Oleg A. — M. D., Adjunct of the Faculty Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(911)2468347, e-mail: olegin-83@mail.ru

Rudchenko Ignat V. — M. D., Ph. D. (Medicine), Major of Medical Service, the Head of the Testing Laboratory (biotechnical systems and technologies), Company of Military Innovation Technopolis "ERA", 28, Pionerskiy av., Anapa, Russia, 353456, cont. phone: +7(911)7534759, e-mail: ignatrudchenko@mail.ru

Koltsov Andrey V. — M. D., Ph. D. (Medicine), the Head of the Faculty Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(921)3639386, e-mail: andrewkoltsov83@gmail.ru

Scherbatyuk Oksana V. — M. D., Ph. D. (Medicine), Faculty of the Clinic of Faculty Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(921)9468308, e-mail: oshcherbatyuk@mail.ru

Bologov Sergey G. — M. D., D. Sc. (Medicine), Deputy Head of the Faculty Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(921)9054805, e-mail: bologovs@inbox.ru

Kashnov Vasily A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Ph. D. student of the Clinic of Faculty Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(911)0949996, e-mail: kvasa@mail.ru