

Сакубитрил/валсартан у пациентов с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса и ухудшением сердечной недостаточности

И.В. Жиров^{✉1,2}, Н.В. Сафронова¹, С.Н. Терешенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, а также с растущим экономическим бременем. В обзоре представлено описание последних исследований по применению сакубитрила/валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: сакубитрил/валсартан, сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ухудшение сердечной недостаточности

Для цитирования: Жиров И.В., Сафронова Н.В., Терешенко С.Н. Сакубитрил/валсартан у пациентов с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса и ухудшением сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2023;95(9):802–809.
DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202400

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Sacubitril/valsartan in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction and worsening heart failure: A review

Igor V. Zhironov^{✉1,2}, Natalia V. Safronova¹, Sergey N. Tereshchenko¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Heart failure with mildly reduced ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction are associated with significant morbidity and mortality, as well as growing economic burden. This review describes recent studies on the use of sacubitril/valsartan in heart failure patients with mildly reduced or preserved ejection fraction.

Keywords: sacubitril/valsartan, heart failure, heart failure with mildly reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, worsening heart failure

For citation: Zhironov IV, Safronova NV, Tereshchenko SN. Sacubitril/valsartan in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction and worsening heart failure: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):802–809. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202400

Введение

Сердечная недостаточность (СН) – многогранный жизнеугрожающий синдром, характеризующийся значительной заболеваемостью и смертностью, низкими функциональным статусом и качеством жизни пациентов, а также высокими затратами системы здравоохранения [1]. Большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ), доказавших улучшение выживаемости пациентов с СН, включали больных с СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤ 35 или $\leq 40\%$. Пациенты с СН с ФВ ЛЖ $> 40\%$ имеют не

менее серьезный прогноз, однако доказательная база в отношении эффективного лечения данной группы пациентов в настоящее время ограничена. Важно отметить, что период после декомпенсации СН является наиболее уязвимым в отношении повторной госпитализации и смерти [2–4]. Сакубитрил/валсартан представляет собой комбинацию ингибитора неприлизина и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА). В обзоре представлено описание результатов последних исследований по применению данного препарата у пациентов с СН с умеренно сниженной или сохраненной ФВ.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Сафронова Наталия Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-6624-3804

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ **Igor V. Zhironov**. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Natalia V. Safronova. ORCID: 0000-0001-6624-3804

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Классификация СН по ФВ ЛЖ

ФВ ЛЖ остается основным параметром для диагностики, фенотипирования, определения прогноза и выбора тактики лечения при СН. Согласно современным рекомендациям выделяют пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ – ФВ ЛЖ \leq 40%), умеренно сниженной ФВ ЛЖ (СНунФВ – ФВ ЛЖ 41–49%) и сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ – ФВ ЛЖ \geq 50%) [2–4]. Кроме того, выделяют пациентов с улучшением ФВ (ФВ ЛЖ $>$ 40%), которые ранее имели ФВ ЛЖ \leq 40%, но в последующем их ФВ ЛЖ превысила 40% [4].

Пациенты с СНсФВ в отличие от пациентов СНнФВ – более старшего возраста, чаще женщины, чаще имеют артериальную гипертензию (АГ), фибрилляцию предсердий (ФП), нарушение функции почек и несердечные сопутствующие заболевания, реже страдают ишемической болезнью сердца (ИБС) и имеют более низкие уровни натрийуретических пептидов [5, 6]. СНунФВ обладает некоторыми промежуточными чертами между СНнФВ и СНсФВ, но более выраженное клиническое и терапевтическое сходство отмечается между СНунФВ и СНнФВ, что оправдывает термин СН с «умеренно сниженной» ФВ. По сравнению с пациентами с СНсФВ общими характеристиками СНунФВ и СНнФВ являются более молодой возраст, чаще мужской пол, ишемическая этиология СН и более низкая распространенность ФП. В регистре ESC Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT) пациенты с СНунФВ являлись менее симптомными (более низкий класс по классификации выраженности хронической СН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA), реже получали диуретики и в целом имели меньше сопутствующих заболеваний, чем пациенты с СНсФВ или СНнФВ. Потенциальным объяснением этих результатов может стать то, что часть пациентов с СНунФВ оказались с улучшенной ФВ ЛЖ на фоне лечения [7].

Эпидемиология и прогноз СНунФВ и СНсФВ

Более 64 млн человек во всем мире страдают СН [8]. Мировые тенденции показывают общий рост числа больных с СН, в то время как распространенность СНнФВ останется стабильной или даже снизится, преимущественно из-за совершенствования методов лечения ИБС, распространенность СНсФВ неуклонно растет и в будущем может стать наиболее частой формой СН. По данным регистров, на долю СНсФВ и СНунФВ приходится около 50% пациентов с СН [1]. Например, в регистр G-CHF (Global Congestive Heart Failure registry) включены 23 047 пациентов (стационарных и амбулаторных) с впервые выявленным или предшествующим диагнозом СН из 40 стран в 8 различных географических регионах. СНнФВ выявлена у 54% пациентов, СНунФВ – у 21% и СНсФВ – у 24% [9]. По нашим данным, в регистре РИФ-ХСН ($n=1003$, пациенты с СН в сочетании с ФП) 39% пациентов – с СНсФВ, 15% – с СНунФВ и 46% – с СНнФВ [10]. Среди госпитализированных пациентов с СН в регистре GWTG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure) у 46% отмечена СНнФВ, у 8% – СНунФВ и у 46% – СНсФВ [11]. В многоцентровом когортном исследовании госпитализированных с декомпенсацией СН пациентов НИУ-НФ II (Heart Institute of Japan Heart Failure II), проведенном в Японии ($n=1245$) в период с 2013 по 2014 г., у 36% – СНнФВ, у 21% – СНунФВ и у 43% – СНсФВ [12].

Прогноз пациентов с СН остается неблагоприятным. Улучшение прогноза ограничено пациентами с СНнФВ. По данным Olmsted County cohort, смертность в течение 1 года и 5 лет после постановки диагноза для пациентов с СН всех типов составляла 20 и 53% соответственно [13].

В регистре ESC-HF-LT смертность в течение 1 года статистически значимо различалась между СНнФВ и СНсФВ (8,8% против 6,3%). У пациентов с СНунФВ наблюдались промежуточные показатели (7,6%) [7]. В целом прогноз при СНунФВ и СНсФВ лучше, чем при СНнФВ, однако большинство наблюдательных исследований показывает, что эта разница незначительна [13, 14].

Острая декомпенсация СН (ОДСН) является основной причиной госпитализации у лиц старше 65 лет и связана с высокой смертностью и частыми повторными госпитализациями. В следующие 25 лет ожидается рост абсолютного числа госпитализаций по поводу СН на 50% в связи с ростом и старением населения, а также увеличением распространенности сопутствующих заболеваний [15]. В то время как риск смерти снижается по мере увеличения ФВ, риск госпитализации по поводу СН не зависит от ФВ ЛЖ [16]. Смертность пациентов после эпизода ОДСН остается неприемлемо высокой. По данным регистра ESC-HF-LT, годовая смертность у пациентов с ОДСН достигает 24% [17, 18]. В течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируются 31% больных, на протяжении 90 дней – еще 11% и к 180-му дню – еще 11%. В течение года повторно госпитализируются 60% больных [19]. Повторные госпитализации при СНунФВ и СНсФВ, как и при СНнФВ, связаны с драматическим ухудшением прогноза [20]. Совершенствование подходов к лечению СНсФВ и СНунФВ является приоритетной задачей, поскольку ожидается, что данные фенотипы СН будут наиболее распространены в ближайшие годы [1]. Особое внимание необходимо уделять пациентам с недавним эпизодом ОДСН, так как данная группа пациентов имеет наиболее серьезный прогноз.

Лечение СНунФВ и СНсФВ

Специальных исследований по лечению пациентов с СНунФВ не проводилось. На основании субанализов ранее выполненных исследований рекомендуется рассмотреть возможность назначения разрешенных при СНнФВ β -адреноблокаторов (β -АБ), блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ, или БРА, или сакубитрил/валсартан), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ухудшения СН. Диуретики рекомендованы пациентам с застойными явлениями для облегчения симптомов и признаков СН [2–4].

В отношении терапии пациентов с СНсФВ рекомендовано лечение сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний. Назначение диуретиков рекомендовано для устранения застойных явлений. При зувольномическом статусе у пациентов, имеющих выраженные функциональные ограничения и тяжелую диастолическую дисфункцию ЛЖ, возможно назначение диуретиков для улучшения клинической симптоматики. Для иАПФ и БРА имеются ограниченные доказательства способности уменьшать выраженность симптомов и улучшать функциональный класс при СНсФВ. Способность β -АБ уменьшать выраженность симптомов при СНсФВ не доказана. АМКР могут быть рассмотрены с целью снижения риска госпитализаций по поводу ухудшения СН. Назначение иНГЛТ-2 рекомендовано для снижения госпитализаций по поводу СН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время укрепляются позиции ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и не-

прилизина в терапии СНунФВ и СНсФВ. Согласно американо-канадским рекомендациям назначение сакубитрила/валсартана рекомендовано рассмотреть у пациентов с СНунФВ или СНсФВ с наибольшим эффектом при ФВ ЛЖ ниже нормы (ФВ ЛЖ < 60%) [2–4]. Далее представлено описание новых данных по применению сакубитрила/валсартана у пациентов с СНунФВ или СНсФВ.

Сакубитрил/валсартан при СНунФВ и СНсФВ

Первым РКИ по изучению сакубитрила/валсартана у пациентов с СНсФВ и СНунФВ стало исследование II фазы **PARAMOUNT** ($n=301$, пациенты с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$). В течение 12 нед наблюдения в группе сакубитрила/валсартана отмечалось статистически значимое снижение уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) по сравнению с группой валсартана (отношение изменения по сравнению с исходным уровнем 0,77, 95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,92; $p=0,005$) [21].

Впоследствии в исследовании III фазы **PARAGON-HF** [22] эффективность сакубитрила/валсартана оценивалась в сравнении с терапией валсартаном у 4822 пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$. В исследование не включались пациенты с ОДСН. В качестве комбинированной первичной конечной точки принята госпитализация по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин. В течение периода наблюдения (медиана 35 мес) в группе сакубитрила/валсартана в сравнении с группой валсартана наблюдалось снижение риска достижения первичной конечной точки на 13%, однако разница не достигла статистической значимости (отношение рисков – ОР 0,87, 95% ДИ 0,75–1,01; $p=0,0587$). Важно отметить, что наибольшая польза от терапии сакубитрилом/валсартаном наблюдалась у пациентов с ФВ ЛЖ меньше или равной медиане (медиана ФВ ЛЖ в исследовании – 57%). В данной подгруппе назначение сакубитрила/валсартана ассоциировалось с достоверным снижением риска достижения первичной конечной точки на 22% (ОР 0,78, 95% ДИ 0,64–0,95). У женщин также обнаружено достоверное снижение первичной конечной точки на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,59–0,90). Кроме того, показано, что у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ сакубитрил/валсартан обладает высоким профилем безопасности. В исследовании **PARAGON-HF** оценки безопасности применения сакубитрила/валсартана соответствовали оценкам исследования **PARADIGM-HF**, где эффективность сакубитрила/валсартана сравнивалась с эналаприлом у пациентов с СНнФВ. В соответствии с результатами исследования **PARAGON-HF** сакубитрил/валсартан рекомендован для лечения пациентов с СНунФВ/СНсФВ с отметкой, что преимущества максимальны у пациентов с ФВ ЛЖ ниже нормы (ФВ ЛЖ < 60%) [4].

В период после обострения СН пациенты наиболее уязвимы для повторной госпитализации и смерти. В ретроспективном анализе **PARAGON-HF** у пациентов с недавней госпитализацией по поводу СН риск повторной госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний оказался в 2–3 раза выше по сравнению пациентами без недавней госпитализации. В исследовании 622 (13% от общего числа рандомизированных) пациента по крайней мере 1 раз госпитализировались по поводу ОДСН в течение 30 дней до включения в исследование. В группе валсартана частота достижения первичной конечной точки (госпитализация по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин) среди пациентов с недавним обострением СН составляла 26,7 события на 100 пациенто-лет в сравнении с 7,9 события на 100 пациенто-лет у пациентов без недавней госпитализации. Важно отметить, что эффективность лечения

сакубитрилом/валсартаном по сравнению с валсартаном оказалась выше у пациентов с недавней госпитализацией по поводу СН. Абсолютное снижение риска достижения первичной конечной точки у пациентов, включенных в исследование в течение 30 дней после госпитализации, составило 6,4% в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой валсартана. Этот эффект уменьшался по мере увеличения времени от последней госпитализации [23].

ОДСН у пациентов с СНунФВ/СНсФВ обычно ассоциируется с повышением уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и NT-proBNP, которые снижаются после адекватного лечения и стабилизации состояния. Подобно данным **PARAGON-HF** в исследовании **I-PRESERVE** (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study) пациенты с недавней госпитализацией по поводу СН и повышением уровня NT-proBNP (>360 пг/мл) имели более высокий риск сердечно-сосудистой смерти и повторной госпитализации по поводу СН [24]. Снижение уровня BNP на фоне лечения связано с улучшением клинических исходов [25, 26]. В исследовании **PIONEER-HF** [27] оценивалось влияние терапии сакубитрилом/валсартаном, инициированной после стабилизации состояния во время госпитализации по поводу ОДСН, по сравнению с эналаприлом у пациентов с СНнФВ. Исследование **PIONEER-HF** показало, что терапия сакубитрилом/валсартаном ассоциировалась с большим снижением концентрации NT-proBNP, являлась безопасной, хорошо переносимой и связана с достоверным снижением комбинированной конечной точки (смерть или повторная госпитализация по поводу СН, или имплантация желудочкового вспомогательного устройства, или постановка в лист ожидания на трансплантацию сердца) на 46% (ОР 0,54, 95% ДИ 0,37–0,79).

В связи с этим оценка эффективности терапевтических стратегий, которые могут привести к снижению уровня BNP, у пациентов с СНунФВ/СНсФВ и недавней ОДСН является важной задачей. На основании описанных данных спланировано исследование **PARAGLIDE-HF**.

Результаты исследования PARAGLIDE-HF

Prospective comparison of ARNI with ARB Given after decompensated HFpEF (PARAGLIDE-HF) [28] – многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности, безопасности и переносимости сакубитрила/валсартана в сравнении с валсартаном при СНунФВ и СНсФВ (ФВ ЛЖ $>40\%$) у пациентов с недавним ухудшением СН. Ухудшение СН определялось как госпитализация, посещение отделения неотложной помощи или срочный амбулаторный визит, потребовавшие внутривенного введения диуретиков. Критериями включения стали возраст старше 18 лет, диагноз СН (установленный ранее или впервые выявленный) с ФВ ЛЖ $>40\%$ (за последние 3 мес) и уровнем NT-proBNP ≥ 500 пг/мл (или BNP ≥ 150 пг/мл) для пациентов с синусовым ритмом (NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл или BNP $300 \geq$ пг/мл при ФП). Пациентов включали во время госпитализации по поводу ухудшения СН после стабилизации состояния (систолическое артериальное давление – САД ≥ 100 мм рт. ст., отсутствие увеличения дозы внутривенных диуретиков, отсутствие внутривенных вазодилататоров в течение последних 6 ч, отсутствие инотропной поддержки в течение последних 24 ч до рандомизации) или в течение 30 дней после выписки. В исследование не включались пациенты, которые принимали сакубитрил/валсартан в течение последних 60 дней, имели уровень калия $>5,2$ ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – СКФ <20 мл/мин/1,73 м² или гиперчувствительность к исследуемым препаратам (вклю-

чая предшествующий ангионевротический отек). Кроме того, критериями исключения стали изолированная правожелудочковая СН, тяжелые клапанные пороки, гипертрофическая кардиомиопатия, инфильтративная кардиомиопатия, включая предполагаемый или подтвержденный амилоидоз сердца. Чтобы обеспечить необходимый 36-часовой интервал после предшествующего лечения иАПФ, перед началом приема сакубитрила/валсартана пациентов рандомизировали не ранее чем через 36 ч после приема последней дозы иАПФ.

Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в группу сакубитрила/валсартана с титрацией до целевой дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в день и группу валсартана с титрацией до 160 мг 2 раза в день при переносимости. Стартовая доза исследуемого препарата определялась исходя из клинической ситуации. У пациентов, которые ранее не принимали иАПФ/БРА или принимали данные препараты в низкой дозе, а также у пациентов с уровнем СКФ >20 и <30 мл/мин/1,73 м² терапию начинали с дозы первого уровня [сакубитрил/валсартан 50 мг (25,7 мг + 25,3 мг) 2 раза в день или валсартан 40 мг 2 раза в день]. Для пациентов, которые ранее принимали иАПФ/БРА в высокой дозе (например, эналаприл >10 мг/сут), терапию начинали с дозы второго уровня: сакубитрил/валсартан 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в день или валсартан 80 мг 2 раза в день. Рекомендовано, чтобы пациенты оставались на каждом уровне дозы в период титрации в течение 1–2 нед. Так, пациенты, начавшие лечение с дозы первого уровня, могли достигнуть целевой дозы препарата за 2–4 нед, а пациенты, начавшие лечение с дозы второго уровня, – за 1–2 нед. Однако максимальная доза исследуемого препарата определялась исследователем на основании клинического состояния каждого пациента. Коррекция дозы исследуемого препарата являлась возможной в любой момент в соответствии с клиническими показателями. Одновременный прием иАПФ или БРА запрещался, пока пациент получал исследуемый препарат.

Максимальная продолжительность лечения составляла 20 мес двойного слепого лечения, последний рандомизированный пациент наблюдался в течение как минимум 8 нед. Скрининг пациентов в исследование проводился в стационаре или в течение 30 дней после выписки по поводу декомпенсации СН. Визиты с оценкой уровня NT-proBNP проводились после рандомизации через 7 дней (неделя 1), 28 дней (неделя 4) и 56 дней (неделя 8). Далее визиты пациентов проводились каждые 16 нед.

Первичной конечной точкой исследования стало усредненное по времени пропорциональное изменение уровней NT-proBNP от исходного уровня до среднего значения недель 4 и 8.

Вторичные конечные точки включали составной иерархический результат с использованием методологии коэффицента выигрыша, состоящий:

- 1) из времени до сердечно-сосудистой смерти;
- 2) количества и времени госпитализаций по поводу СН во время наблюдения;
- 3) количества и времени срочных визитов по поводу СН во время наблюдения;
- 4) усредненного по времени пропорционального изменения уровней NT-proBNP (от исходного уровня до уровня недель 4 и 8).

Дополнительные вторичные клинические исходы включали общее число повторяющихся событий с течением времени (госпитализация по поводу СН, срочный визит по поводу СН, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний), случаи инбинированной конечной точки ухуд-

шения функции почек (достижение терминальной стадии почечной недостаточности, снижение СКФ ≥50% по MDRD от исходного уровня или смерть от почечных причин). Также оценивалась частота нежелательных явлений, представляющих особый интерес во время лечения, включая частоту симптоматической гипотензии, гиперкалиемию (калий >5,5 ммоль/л), ангионевротический отек и ухудшение функции почек, определяемое как повышение сывороточного креатинина ≥0,5 мг/дл и ухудшение СКФ ≥25%.

В исследование включены 467 пациентов, среди них 52% – женского пола, средний возраст – 70 ± 12 лет (среднее ± SD), медиана индекса массы тела составляла 33 (IQR 27–40) кг/м². Медиана ФВ ЛЖ – 55% (IQR 50–60%), 23% пациентов – с СНунФВ (ФВ ЛЖ 41–49%), 24% больных имели ФВ ЛЖ >60%. Медиана NT-proBNP на скрининге составляла 2009 (IQR 1291–3813) пг/мл, медиана BNP – 517 (IQR 350–911) пг/мл. Ишемическая этиология СН выявлена только у 18% пациентов. Большинство пациентов страдали АГ – 95,9%, ФП – у 58,5% пациентов, сахарный диабет – 48,6%. Исходно иАПФ/БРА получали 77,1% пациентов, β-АБ – 75,8%, АМКР – 28,9%, иНГЛТ-2 – 12%. За время наблюдения 39% пациентов получали исследуемый препарат в дозе первого уровня, 21% – в дозе второго уровня и у 40% пациентов удалось достичь целевой дозы исследуемого препарата, данные между группами сакубитрила/валсартана и валсартана значимо не различались.

Первичная конечная точка. Усредненное по времени снижение NT-proBNP оказалось статистически значимо больше в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой валсартана (коэффициент изменения 0,85, 95% ДИ 0,73–0,999; $p=0,049$). Большее снижение концентрации NT-proBNP при приеме сакубитрила/валсартана в сравнении с валсартаном стало очевидным уже на 1-й неделе наблюдения. Эффект сакубитрила/валсартана в целом являлся одинаковым в заранее определенных подгруппах, в том числе в группах с диагнозом СН, установленным ранее или впервые выявленным, а также в зависимости от исходного САД (<110 мм рт. ст. против ≥110 мм рт. ст.). Тем не менее более выраженный эффект от лечения сакубитрилом/валсартаном наблюдался в подгруппе с ФВ ЛЖ ниже нормы (≤60%) ($p_{\text{для взаимодействия}}=0,033$). У пациентов с ФВ ≤60% коэффициент изменения составил 0,78 (95% ДИ 0,65–0,93) [29].

Вторичные конечные точки. Соотношение выигрышей для иерархического исхода численно благоприятствовало пациентам, получавшим сакубитрил/валсартан, по сравнению с больными, получавшими валсартан, но не являлось статистически значимым (коэффициент выигрышей 1,19, 95% ДИ 0,93–1,52; $p=0,16$). Однако в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ ≤60% наблюдалось достоверное преимущество сакубитрила/валсартана (коэффициент выигрышей 1,46, 95% ДИ 1,09–1,95). Назначение сакубитрила/валсартана ассоциировалось со снижением риска ухудшения функции почек (отношение шансов – ОШ 0,61, 95% ДИ 0,40–0,93), но увеличивало риск симптоматической гипотензии (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,09–2,76) [29]. Потенциальные причины повышенного риска симптоматической гипотензии в исследовании PARAGLIDE-HF могут быть связаны с более значительными колебаниями объема циркулирующей крови, а также вегетативной дисфункцией во время события ухудшения СН у пациентов с ФВ ЛЖ >40% [30].

В свете аналогичных результатов исследования PARAGON-HF данные PARAGLIDE-HF обеспечивают дополнительную поддержку клинических преимуществ сакубитрила/валсартана у пациентов с СНунФВ/СнФВ, особенно среди тех, у кого ФВ ЛЖ ниже нормы (ФВ ЛЖ <60%).

Объединенный анализ PARAGLIDE-HF и PARAGON-HF

Основной целью PARAGLIDE-HF стала оценка изменений уровней BNP, исследование не имело достаточной мощности для оценки клинических исходов. Более крупное исследование PARAGON-HF включало подгруппу пациентов с недавним ухудшением СН, подобных пациентам исследования PARAGLIDE-HF. Объединенный анализ PARAGLIDE-HF и PARAGON-HF являлся предварительно запланированным в статистическом анализе PARAGLIDE-HF для более полной оценки терапевтических эффектов сакубитрила/валсартана на сердечно-сосудистые и почечные исходы. В первичный анализ вошли 1088 пациентов: участники исследования PARAGLIDE-HF ($n=466$) и подгруппа исследования PARAGON-HF ($n=622$, пациенты, которые госпитализированы по поводу СН в течение 30 дней до рандомизации). Кроме того, проведен вторичный объединенный анализ, который включал всех участников двух исследований ($n=5262$).

Первичной конечной точкой анализа стала комбинация ухудшения СН (госпитализации по поводу СН и неотложные визиты по поводу ухудшения СН) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Вторичной конечной точкой являлась комбинированная конечная точка ухудшения функции почек для обоих исследований (достижение терминальной стадии почечной недостаточности, снижение СКФ $\geq 50\%$ по MDRD от исходного уровня или смерть от почечных причин). Кроме того, проведена оценка общего количества госпитализаций по поводу СН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (первичная конечная точка исследования PARAGON-HF).

Первичная конечная точка. В первичном объединенном анализе пациентов с недавним ухудшением СН по сравнению с валсартаном сакубитрил/валсартан значительно снижал общее количество событий с ухудшением СН и сердечно-сосудистую смертность на 22% (27,5 события против 34,5 события на 100 пациенто-лет, $n=1088$, ОР 0,78, 95% ДИ 0,61–0,99; $p=0,042$). Для предотвращения одной первичной конечной точки необходимым являлось лечить сакубитрилом/валсартаном в течение года 14 пациентов, что говорит о высокой клинической эффективности препарата. Сакубитрил/валсартан также снижал риск госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 24% ($n=1088$, ОР 0,76, 95% ДИ 0,60–0,97; $p=0,029$). Значимое снижение риска для первичной конечной точки также наблюдалось в объединенном анализе, включающем всех участников двух исследований ($n=5262$, ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98; $p=0,027$). В объединенном анализе всех участников двух исследований статистическая значимость достигнута к 9-му дню после рандомизации, однако польза от лечения оказалась выше у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 60\%$ (ОР 0,78, 95% ДИ 0,66–0,91) по сравнению с теми, у кого ФВ ЛЖ $> 60\%$ (ОР 1,09, 95% ДИ 0,86–1,40; $p_{\text{для взаимодействия}}=0,021$). У пациентов с недавним ухудшением СН наибольший эффект от лечения наблюдался также при ФВ ЛЖ $\leq 60\%$.

Вторичные конечные точки. Сакубитрил/валсартан ассоциировался с более низкими показателями почечной комбинированной конечной точки в первичном объединенном анализе ($n=1088$, ОР 0,67, 95% ДИ 0,43–1,05; $p=0,080$) и объединенном анализе всех участников ($n=5262$, ОР 0,60, 95% ДИ 0,44–0,83; $p=0,002$). В первичном объединенном анализе сакубитрил/валсартан снижал риск ухудшения функции почек, определяемого как повышение суточного креатинина $\geq 0,5$ мг/дл и ухудшение СКФ $\geq 25\%$ ($n=1088$, ОШ 0,71, 95% ДИ 0,54–0,94; $p=0,017$). В объединен-

ном анализе всех участников сакубитрил/валсартан имел более низкий риск ухудшения функции почек по сравнению с валсартаном (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,63–0,82; $p<0,001$), но повышал риск симптоматической гипотензии (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,31–1,72; $p<0,001$). Сакубитрил/валсартан статистически значимо снижал риск ухудшения СН и смерти от всех причин в первичном объединенном анализе ($n=1088$, ОР 0,77, 95% ДИ 0,61–0,97; $p=0,028$) и в объединенном анализе всех участников ($n=5262$, ОР 0,87, 95% ДИ 0,77–0,99; $p=0,030$) [31].

Объединенный анализ PARAGLIDE-HF и PARAGON-HF показывает эффективность раннего назначения сакубитрила/валсартана после эпизода обострения СН у пациентов с СНунФВ или СНсФВ. Объединенный анализ всех участников показал преимущества лечения сакубитрилом/валсартаном независимо от давности ухудшения СН. Большая мощность позволила повысить точность и обосновать положительный эффект лечения сакубитрилом/валсартаном в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СНунФВ или СНсФВ.

Клинический пример. Декомпенсация СНсФВ

Пациентка К. 72 лет госпитализирована с жалобами на прогрессирующую одышку, возникающую при повседневной деятельности. В течение недели у больной отмечаются ортопноэ, нарастание отеков нижних конечностей.

Анамнез заболевания: повышение артериального давления (АД) регистрируется с 50 лет с максимальными цифрами до 200/110 мм рт. ст. Длительное время гипотензивную терапию не принимала, чувствовала себя удовлетворительно. Около 5 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа, принимает метформин по 850 мг 2 раза в день. В последние 3 года отмечает появление одышки, снижение толерантности к физическим нагрузкам, утомляемость, периодические отеки нижних конечностей. При компьютерной томографической ангиографии от 2021 г. гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено. Тогда же выполнялась эхокардиография, выявлено увеличение левого предсердия (ЛП), давления наполнения ЛЖ, ФВ ЛЖ – 55%.

Постоянно принимает биспролол 2,5 мг/сут, энalapрил 10 мг 2 раза в сутки, гидрохлортиазид 12,5 мг/сут, метформин 850 мг 2 раза в сутки.

Физикальное обследование: рост – 164 см, масса тела – 92 кг, индекс массы тела – 34 кг/м². Кожные покровы бледные, набухание яремных вен, симметричные отеки стоп и голеней до средней трети. АД – 160/98 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – ЧСС – 86 уд/мин. Дыхание ослабленное, влажные хрипы в нижних отделах. Тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент II тона на легочной артерии. Живот мягкий, безболезненный, печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги.

Инструментальное и лабораторное обследование:

Электрокардиография – ритм синусовый, ЧСС – 65 уд/мин, отклонение электрической оси влево, вольтажные критерии гипертрофии ЛЖ, стрейн-синдром (косонисходящая депрессия ST и отрицательные T в I, II, aVL, грудных отведениях); **рис. 1.**

Рентгенография органов грудной клетки – признаки венозного застоя в легких 2-й степени.

Эхокардиография – увеличение размеров ЛП – 94 мл, гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ 128 г/м²). Повышение давления наполнения ЛЖ (отношение E/e_{ср} – 16). Локальных нарушений сократимости не выявлено. ФВ ЛЖ – 54%. Признаки легочной гипертензии – среднее давление в легочной артерии 40 мм рт. ст. (**рис. 2**).

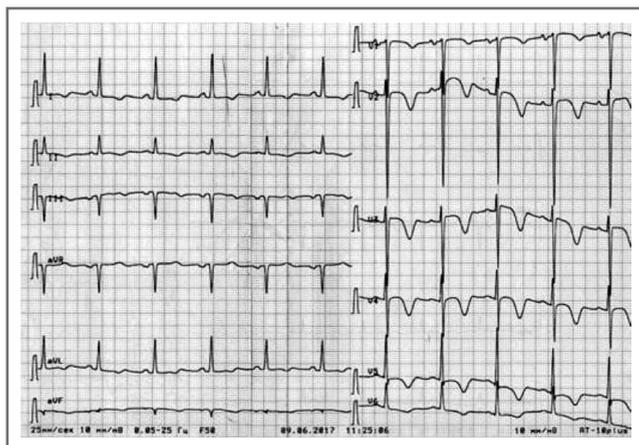


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки К., 72 года. Ритм синусовый, ЧСС – 65 уд/мин, отклонение электрической оси влево, voltaжные критерии гипертрофии ЛЖ, стрейн-синдром (косонисходящая депрессия ST и отрицательные T в I, II, aVL, грудных отведениях).

Fig. 1. ECG of patient K., 72 years old.

Sinus rhythm, heart rate 65 bpm, left axis deviation, the voltage criteria for left ventricular hypertrophy, and strain pattern (downsloping ST depression and negative T wave at I, II, aVL, and precordial leads).

Офтальмолог – гипертоническая ангиопатия, Salus III.

При оценке лабораторных анализов обращает на себя внимание повышение концентрации NT-proBNP до 1254 пг/мл. Уровень креатинина составил 98 мкмоль/л, СКФ – 51 мл/мин/1,73 м², калий – 4,3 ммоль/л, глюкоза крови – 6,8 ммоль/л.

Диагноз: гипертоническая болезнь III стадии. АГ 3-й степени. Риск 4 (очень высокий). Гипертоническое сердце. Хроническая СНсФВ ЛЖ, функциональный класс III по NYHA. Хроническая болезнь почек 3а стадии. Сахарный диабет 2-го типа, легкая форма в стадии компенсации. Алиментарное ожирение 1-й степени.

Клиническая симптоматика пациентки обусловлена декомпенсацией СНсФВ ЛЖ. Учитывая наличие симптомов и признаков СН, ФВ ЛЖ > 50%, объективных признаков структурных и функциональных аномалий сердца (диастолическая дисфункция ЛЖ, повышение давления наполнения ЛЖ), а также повышение уровня NT-proBNP, диагноз СНсФВ не вызывает сомнений. Диагноз ИБС исключен ранее в ходе обследования, развитие СН, вероятнее всего, обусловлено длительно протекающей и плохо контролируемой АГ. Учитывая декомпенсацию СН, начата активная мочегонная терапия – фуросемид 40 мг внутривенно, спиронолактон 100 мг/сут. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений назначена профилактическая доза эноксапарина 40 мг подкожно 1 раз в сутки. При контрольной рентгенографии органов грудной клетки через 5 дней нарушения легочной гемодинамики регрессировали. В рамках госпитализации с целью улучшения прогноза заболевания принято решение о назначении сакубитрила/валсартана. Ранее пациентка находилась на терапии эналаприлом 20 мг/сут, поэтому перед назначением сакубитрила/валсартана соблюден период вымывания не менее 36 ч после отмены эналаприла. Учитывая нарушение функции почек, стартовая доза сакубитрила/валсартана составляла 50 мг (25,7 мг + 25,3 мг) 2 раза в день. На фоне лечения до-

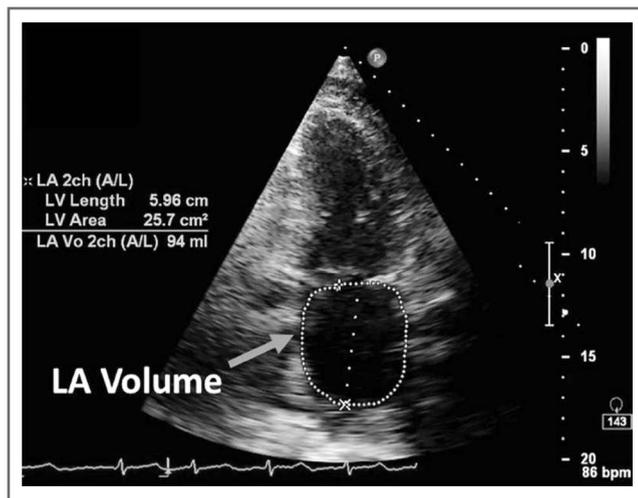


Рис. 2. Пациентка К., 72 года. Апикальная двухкамерная позиция, измерение объема ЛП.

Fig. 2. Patient K., 72 years old. Apical two-chamber position, left atrial volume measurement.

стигнута компенсация СН, пациентка выписана из стационара на терапии:

- 1) сакубитрил/валсартан 50 мг (25,7 мг + 25,3 мг) 2 раза в сутки;
- 2) бисопролол 2,5 мг/сут;
- 3) эплеренон 25 мг/сут;
- 4) торасемид 10 мг/сут;
- 5) метформин 850 мг 2 раза в сутки;
- 6) дапаглифлозин 10 мг/сут.

Через 2 нед после назначения сакубитрила/валсартана уровень креатинина – 102 мкмоль/л, СКФ – 49 мл/мин/1,73 м², калий – 4,5 ммоль/л. АД – 140/84 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд/мин. Отмечает уменьшение одышки, увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Доза сакубитрила/валсартана увеличена до 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в день.

Повторный визит через 2 нед: уровень креатинина 108 мкмоль/л, СКФ – 46 мл/мин/1,73 м², калий – 4,4 ммоль/л. АД – 132/80 мм рт. ст., ЧСС – 70 уд/мин. Данных за ухудшение СН при осмотре не выявлено. Доза сакубитрила/валсартана увеличена до целевой – 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в день.

Повторный визит через 2 нед: уровень креатинина 101 мкмоль/л, СКФ – 50 мл/мин/1,73 м², калий – 4,3 ммоль/л, отмечено снижение уровня NT-proBNP до 735 пг/мл (исходный уровень NT-proBNP – 1254 пг/мл). АД – 124/76 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд/мин. При осмотре признаков задержки жидкости не выявлено, доза торасемида уменьшена до 5 мг/сут. Пациентке рекомендовано продолжение терапии с периодическими визитами к специалисту. Контроль лабораторных показателей каждые 4 мес.

Практическое применение сакубитрила/валсартана

Показаниями для назначения сакубитрила/валсартана являются СН и эссенциальная АГ¹. Пациентам с СНунФВ или СНсФВ с эпизодом декомпенсации СН назначение сакубитрила/валсартана возможно во время госпитализации, после стабилизации состояния. В исследовании PARAGLIDE-HF стабилизацию состояния определяли как

¹Общая характеристика лекарственного препарата Юпериио® РУ ЛП-№(002132)-(PF-RU) от 07.04.2023. Режим доступа: 131-02001_Uperio_SmPC_0002_v2_final.pdf (novartis.com). Ссылка активна на 01.09.2023.

САД ≥ 100 мм рт. ст., отсутствие увеличения дозы внутривенных диуретиков, отсутствие внутривенных вазодилаторов в течение последних 6 ч, отсутствие инотропной поддержки в течение последних 24 ч [28].

Для минимизации риска ангионевротического отека необходимо обеспечить период вымывания не менее 36 ч после отмены терапии иАПФ. Перед началом лечения необходима оценка функции почек и уровня электролитов. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) сакубитрил/валсартан может применяться с осторожностью. Противопоказаниями к применению сакубитрила/валсартана являются ангионевротический отек в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или БРА, нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлда–Пью), билиарный цирроз и холестаза, беременность/риск беременности и период грудного вскармливания, возраст младше 18 лет* [2, 3].

Рекомендуемая начальная доза сакубитрила/валсартана составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, которые ранее не принимали иАПФ/БРА или принимали данные препараты в низкой дозе, а также у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) или умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлда–Пью) стартовая доза сакубитрила/валсартана составляет 50 мг (25,7 мг + 25,3 мг) 2 раза в день. Целевая доза сакубитрила/валсартана – 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в день. Титрация (удвоение дозы) препарата проводится под контролем переносимости с интервалом не менее 2 нед. Необходимо стремиться к целевой дозе препарата, если это невозможно, то к максимально переносимой дозе. Контроль уровня калия, креатинина показан через 1–2 нед после начала лечения/повышения дозы препарата, далее каждые 4 мес¹ [2, 3].

Бессимптомное снижение АД обычно не требует изменения терапии. Головокружение, предобморочные состояния являются частым явлением и нередко проходят со временем. Необходимо пересмотреть потребность в других вазодилаторах и по возможности уменьшить дозу или прекратить их прием, исключить устранимые причины возникновения артериальной гипотензии (например, гиповолемию). Если нет признаков задержки жидкости, возможно уменьшение дозы диуретиков [3].

Некоторое повышение уровня мочевины, креатинина и калия, как и для других препаратов, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, возможно после назначения сакубитрила/валсартана. Если увели-

чение небольшое и бессимптомное, никаких действий не требуется. При значительном повышении уровня креатинина или калия, которое сохраняется при коррекции дозы сопутствующих препаратов, дозу сакубитрила/валсартана следует уменьшить и повторно оценить биохимический анализ крови через 1–2 нед. Для повышения безопасности лечения необходимо избегать пищевые добавки, содержащие калий (например, пищевая соль с добавлением калия), калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), препараты, содержащие калий, нефротоксические препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, триметоприм, сульфаметоксазол + триметоприм)¹ [2, 3].

Заключение

Объединенный анализ PARAGLIDE-HF и PARAGON-HF показал снижение риска госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых и почечных осложнений при применении сакубитрила/валсартана у пациентов с СНунФВ или СНсФВ. Наибольшая польза наблюдалась у пациентов с ФВ ЛЖ ниже нормы (ФВ ЛЖ $< 60\%$). Сакубитрил/валсартан эффективен как у пациентов со стабильным течением СН, так и у больных после недавней декомпенсации.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ДИ – доверительный интервал
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ЧСС – частота сердечных сокращений
 β -АБ – β -адреноблокаторы
BNP – мозговой натрийуретический пептид
IQR (InterQuartile range) – межквартильный интервал
NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона
NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации
SD – Standard Deviation (стандартное отклонение)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87. DOI:10.1093/cvr/cvac013
- Хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации Минздрава России, 2020 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1. Ссылка активна на 07.09.2023 [Chronic heart failure, clinical recommendations of the Russian Ministry of Health, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1. Accessed: 07.09.2023 (in Russian)].
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-1032. DOI:10.1161/CIR.0000000000001063
- Talha KM, Butler J. Breakthroughs in the treatment of heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2022;45 Suppl. 1(Suppl. 1):S31-39. DOI:10.1002/clc.23846
- Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(2):100-16. DOI:10.1038/s41569-021-00605-5
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85. DOI:10.1002/ejhf.813
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- Joseph P, Dokainish H, McCready T, et al; G-CHF Investigators. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. *Am Heart J*. 2020;227:56-63. DOI:10.1016/j.ahj.2020.06.002
- Zhirov I, Sazonova N, Osmolovskaya Y, et al. Predictors of Unfavorable Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation and Concomitant Heart Failure with Different Ejection Fractions: RIF-CHF Register One-Year Follow-Up. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:1692104. DOI:10.1155/2019/1692104
- Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.074
- Shiga T, Suzuki A, Haruta S, et al; HIJ-HF II Investigators. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. *ESC Heart Fail*. 2019;6(3):475-86. DOI:10.1002/ehf2.12418
- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996-1004. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.0924
- Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678-85. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016:25:2
- Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation*. 2020;141(5):352-61. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586
- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1242-54. DOI:10.1002/ejhf.890
- Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-25. DOI:10.1002/ejhf.566
- Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Сердечная недостаточность*. 2014;15(2):67-75 [Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Registry of hospitalized patients with decompensated circulation ("Pavlov's hospital registr"). Report 2. Clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with decompensated circulation. *Heart Failure Journal*. 2014;15(2):67-75 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2014.2.1934
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al; 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. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61227-6
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. DOI:10.1056/NEJMoa1908655
- Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, et al. Prior Heart Failure Hospitalization, Clinical Outcomes, and Response to Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan in HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(3):245-54. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.003
- Kristensen SL, Jhund PS, Køber L, et al. Relative Importance of History of Heart Failure Hospitalization and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level as Predictors of Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2015;3(6):478-86. DOI:10.1016/j.jchf.2015.01.014
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2020;8(5):372-81. DOI:10.1016/j.jchf.2020.03.002
- 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
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48. DOI:10.1056/NEJMoa1812851
- Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of the PARAGLIDE-HF Trial: Sacubitril/Valsartan vs Valsartan in HFmrEF and HFpEF With a Worsening Heart Failure Event. *J Card Fail*. 2023;29(6):922-30. DOI:10.1016/j.cardfail.2023.02.001
- Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al; PARAGLIDE-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(1):1-12. DOI:10.1016/j.jacc.2023.04.019
- Fudim M, Khan MS, Paracha AA, et al. Targeting Preload in Heart Failure: Splanchnic Nerve Blockade and Beyond. *Circ Heart Fail*. 2022;15(3):e009340. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009340
- Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF. *Eur Heart J*. 2023;ehad344. DOI:10.1093/eurheartj/ehad344



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received: 07.09.2023