

# СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Т.В. Статкевич<sup>1</sup>, Н.П. Митьковская<sup>1,2</sup>

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>  
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>  
E-mail: forget-me@tut.by, mitkovskaya1@mail.ru

УДК 616.12-008.46-085

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, медикаментозная терапия, ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Т.В. Статкевич, Н.П. Митьковская. Современные аспекты медикаментозной терапии синдрома хронической сердечной недостаточности. *Неотложная кардиология и кардиооваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 2, С. 1085–1096.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой важную не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему для государства. Наличие синдрома ХСН не только значительно повышает риски неблагоприятного течения заболеваний, лежащих в его этиологической основе, но и само по себе через развитие декомпенсаций обуславливает высокую частоту смертельных исходов.

Несмотря на все успехи фармакотерапии, прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью остается неблагоприятным. Более 40% пациентов умирают в течение 4 лет после постановки диагноза сердечной недостаточности, а однолетняя смертность пациентов с тяжелой ХСН (класс IV по NYHA) превышает 50%. Вышеизложенное обуславливает необходимость и важность использования всех возможных медикаментозных и немедикаментозных технологий терапии, направленных на снижение смертности, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов

с ХСН, а также снижающих количество и вероятность декомпенсаций и связанных с ними госпитализаций, и делает это направление одним из самых приоритетных в медицине.

В статье изложены современные подходы к лечению пациентов с синдромом ХСН с позиции доказательной медицины и с учетом рекомендаций ведущих международных организаций по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Используются лекарственные препараты проанализированы с позиции влияния на клиническую симптоматику, качество жизни пациентов, риск госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, а также показатели смертности. Сделан акцент на возможностях, механизме действия и дальнейших перспективах применения нового класса лекарственных препаратов в терапии ХСН, действующего на уровне ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы нейтральных эндопептидаз – ингибитора рецепторов ангиотензина-неприлизина.

## CURRENT ASPECTS OF DRUG THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE SYNDROME

T.V. Statkevich<sup>1</sup>, N.P. Mitkovskaya<sup>1,2</sup>

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus<sup>1</sup>  
Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

**Key words:** chronic heart failure, drug therapy, angiotensin-neprilisin receptor inhibitors.

**FOR REFERENCES.** T.V. Statkevich, N.P. Mitkovskaya. Current aspects of drug therapy of chronic heart failure syndrome. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 2, pp. 1085–1096.

Chronic heart failure (CHF) is an important problem for the country, which has both medical and socio-economic aspects. The presence of the syndrome not only significantly increases the risks of an unfavorable course of diseases underlying its etiological basis, but in itself, through the development of decompensation, causes a high frequency of deaths.

Despite all the advances in pharmacotherapy, the prognosis of heart failure remains poor. More than 40% of patients die within 4 years after the diagnosis of heart failure, and the one-year mortality rate for patients with severe CHF (NYHA class IV) exceeds 50%. The foregoing determines the need and importance of using all possible drug and non-drug therapy technologies aimed at reducing mortality, increasing the duration and quality of life of patients with CHF, as well as reducing

the number and likelihood of decompensation and related hospitalizations, and makes this direction one of the priorities in medicine.

The article describes current approaches to the treatment of patients with CHF syndrome from the perspective of evidence-based medicine and taking into account the recommendations of leading international organizations for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. The drugs used were analyzed in terms of their influence on clinical symptoms, quality of life of patients, the risk of hospitalization due to decompensation of CHF, and mortality rates. The emphasis is made on the possibilities, mechanism of action and further prospects for the use of a new class of drugs in the treatment of CHF, acting at the level of the renin-angiotensin-aldosterone system and the system of neutral endopeptidases – inhibitors of angiotensin-neprilisin receptors.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой важную не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему для государства. Наличие синдрома не только значительно повышает риски неблагоприятного течения заболеваний, лежащих в этиологической основе, но и само по себе через развитие декомпенсаций обуславливает высокую частоту смертельных исходов.

Распространенность ХСН составляет около 1,5% в общей популяции и значительно варьирует в зависимости от источника информации, но несомненно, что этот показатель увеличивается с возрастом пациентов, достигая у пожилых людей значений, которые представляют собой проблему и требуют соответствующей организации системы медицинского обслуживания. Госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН является частым и дорогостоящим явлением [29]. Продолжающееся старение населения приводит к постоянному росту распространенности ХСН и ее влиянию на экономику здравоохранения. Дополнительным фактором, обуславливающим увеличение числа пациентов с ХСН, являются значительные успехи в улучшении профилактики и лечения смертельных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый инфаркт миокарда или инсульт.

Разрастающаяся эпидемия ХСН ставит перед системой здравоохранения ряд дополнительных задач. Важно разработать методы достоверной диагностики ранних стадий систолической и диастолической дисфункции, лучше понять демографию, факторы риска и естественную историю ХСН, особенно ее начальных проявлений [26]. Особое значение придается расширению терапевтических возможностей, позволяющих оказывать влияние не только на динамику симптомов, но и на прогноз. В течение последних лет в терапии

ХСН наметился существенный прогресс. Наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторами появились новые группы лекарственных средств с доказанным прогностическим влиянием на течение заболевания, все большее клиническое значение придается возможностям имплантируемых внутрисердечных устройств (бивентрикулярным кардиостимуляторам, имплантируемым кардиовертерам/дефибрилляторам) [13, 37].

Несмотря на все успехи фармакотерапии, прогноз сердечной недостаточности остается плохим. Более 40% пациентов умирают в течение 4 лет после постановки диагноза, а однолетняя смертность пациентов с тяжелой ХСН (класс IV по NYHA) превышает 50%. Вышеизложенное обуславливает необходимость и важность использования всех возможных медикаментозных и немедикаментозных технологий терапии, направленных на снижение смертности, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с ХСН, а также снижающих количество и вероятность декомпенсаций и связанных с ними госпитализаций, и делает это направление одним из самых приоритетных в медицине [13, 42].

## Диагностика хронической сердечной недостаточности

Согласно современным представлениям, ХСН является собой клинический синдром, включающий характерные симптомы и признаки, связанные с нарушением структурного или функционального состояния сердечно-сосудистой системы и обуславливающие уменьшение сердечного выброса и/или повышение внутрисердечного давления в покое или при нагрузке. Симптомы и признаки типичной ХСН представлены в таблице 1.

Таблица 1.  
Симптомы и признаки типичной хронической сердечной недостаточности [32]

Симптомы		Признаки	
Типичные	Менее типичные	Специфичные	Менее специфичные
• Одышка	• Ночной кашель	• Повышенное давление в яремных венах	• Прибавка массы тела (>2 кг/нед.)
• Ортопноэ	• Свистящее дыхание	• Гепато-югулярный рефлюкс	• Потеря веса
• Пароксизмальная ночная одышка	• Ощущение раздутости	• Третий сердечный тон	• Кахексия
• Снижение толерантности к нагрузке	• Потеря аппетита	• Латеральное смещение верхушечного толчка	• Сердечные шумы
• Усталость	• Спутанность мышления		• Периферические отеки
• Повышенная утомляемость	• Депрессия		• Легочная крепитация
• Увеличение времени восстановления после нагрузок	• Сильное сердцебиение		• Ослабленное дыхание и притупление в базальных отделах
• Отек лодыжек	• Головокружение		• Тахикардия
	• Обморок		• Неритмичный пульс
	• Бендопноэ		• Тахипноэ
			• Дыхание Чейн-Стокса
			• Гепатомегалия
			• Асцит
			• Похолодание конечностей
			• Олигурия
			• Низкое пульсовое давление

Symptoms		Signs	
Typical	Less typical	Specific	Less specific
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnea</li> <li>• Orthopnea</li> <li>• Paroxysmal nocturnal dyspnea</li> <li>• Reduced load tolerance</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Undue fatigability</li> <li>• Increased recovery time after loads</li> <li>• Swelling of the ankles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Night cough</li> <li>• Wheezing</li> <li>• Feeling bloated</li> <li>• Loss of appetite</li> <li>• Confusion of thinking</li> <li>• Depression</li> <li>• Palpitation</li> <li>• Dizziness</li> <li>• Faint</li> <li>• Bendopnea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased pressure in the jugular veins</li> <li>• Hepatojugular reflux</li> <li>• The third heart tone</li> <li>• Lateral displacement of the apical push</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased body weight (&gt; 2 kg/week)</li> <li>• Weight loss</li> <li>• Cachexia</li> <li>• Heart murmur</li> <li>• Peripheral edema</li> <li>• Pulmonary crepitation</li> <li>• Decreased breath sounds and dullness in the basal parts</li> <li>• Tachycardia</li> <li>• Irregular heart rate</li> <li>• Tachypnea</li> <li>• Cheyne-Stokes Breath</li> <li>• Hepatomegaly</li> <li>• Ascites</li> <li>• Cold extremities</li> <li>• Oliguria</li> <li>• Low pulse pressure</li> </ul>

Table 1. Symptoms and signs of typical CHF [32]

Важным, с точки зрения диагностики и подходов к терапии, представляется классификация сердечной недостаточности, учитывающая значение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ):

1. ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  (ХСН-сФВ).

2. ХСН со средней ФВ ЛЖ 40–49% (ХСН-срФВ).

3. ХСН со сниженной ФВ ЛЖ  $< 40\%$  (ХСН-нФВ).

При выявлении синдрома ХСН все большее значение придается определению уровня натрийуретических пептидов. Особен-

но ценным представляется их определение в ситуациях ХСН с сохраненной или средней ФВ ЛЖ, когда изменения структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы минимальны, а симптомы, не отличающиеся специфичностью, не позволяют убедительно обосновать диагноз. При хроническом течении пороговое значение мозгового натрийуретического пептида (BNP) составляет 35 пг/мл, а N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) соответствует 125 пг/мл [23, 33].

Критерии, используемые для диагностики вариантов ХСН, приведены в таблице 2.

ХСН-сФВ	ХСН-срФВ	ХСН-нФВ
симптомы±признаки	симптомы±признаки	симптомы±признаки
ФВ ЛЖ $\geq 50\%$	ФВ ЛЖ 40–49%	ФВ ЛЖ $< 40\%$
1. Повышение уровня натрийуретических пептидов. 2. Как минимум один из дополнительных критериев: – структурное изменение сердца (гипертрофия ЛЖ и/или дилатация левого предсердия); – признаки диастолической дисфункции.	3. Повышение уровня натрийуретических пептидов 4. Как минимум один из дополнительных критериев: – структурное изменение сердца (гипертрофия ЛЖ и/или дилатация левого предсердия); – признаки диастолической дисфункции.	

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН-сФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ  $> 50\%$ ; ХСН-нФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка  $< 40\%$ ; ХСН-срФВ – хроническая сердечная недостаточность со средней ФВ ЛЖ 40–49%.

Таблица 2. Критерии, используемые для определения типа хронической сердечной недостаточности [32]

CHF-pEF	CHF-mrEF	CHF-rEF
Symptoms±Signs	Symptoms±Signs	Symptoms±Signs
LVEF $\geq 50\%$	LVEF 40–49%	LVEF $< 40\%$
1. Increased level of natriuretic peptides. 2. Minimum one of the additional criteria: – structural changes in the heart (LV hypertrophy and/or dilatation of the left atrium); – signs of diastolic dysfunction.	3. Increased level of natriuretic peptides. 4. Minimum one of the additional criteria: – structural changes in the heart (LV hypertrophy and/or dilatation of the left atrium); – signs of diastolic dysfunction.	

Note: LVEF – left ventricular ejection fraction; CHF-rEF – chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction  $< 40\%$ ; CHF-mrEF – chronic heart failure with left ventricular ejection fraction 40–49%; CHF-pEF – chronic heart failure with left ventricular ejection fraction  $> 50\%$

Table 2. Criteria used to determine the type of chronic heart failure [32]

## Медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности

### Медикаментозная терапия ХСН со средней и сохраненной ФВ ЛЖ

В настоящее время отсутствует дифференцированный подход и четкие клинические доказательства преимуществ терапии определенным классом лекарственных средств в отношении пациентов с ХСН со средней/сохраненной ФВ ЛЖ. Медикаментозная терапия этих пациентов сосредоточена, главным образом, на лечении сопутствующих заболеваний, повлекших за собой развитие синдрома ХСН: артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и др. С другой стороны, клинические исследования, посвященные терапии указанных сопутствующих заболеваний, демонстрируют возможности этой терапии по снижению числа случаев вновь выявленной ХСН и определяют необходимость дальнейшего изучения этого вопроса [32].

### Медикаментозная терапия ХСН со сниженной ФВ ЛЖ

Задачи лечения пациентов на рассматриваемом этапе включают не только контроль/

уменьшение симптоматики ХСН, но и повышение функциональной способности, качества жизни, с акцентом на снижение числа госпитализаций и показателей смертности [18].

### Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА)

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в условиях ХСН-нФВ – это доказанный метод улучшения симптомов и переносимости физических нагрузок, снижения числа госпитализации и увеличения выживаемости [6, 16].

Назначение иАПФ обязательно для всех пациентов при отсутствии противопоказаний. Отдельно необходимо подчеркнуть необходимость титрования дозы до максимально переносимой, так как именно в этих условиях достигается максимальное торможение РААС и развиваются оптимальный клинический результат [22].

Использование БРА обеспечивает гемодинамические, нейрогормональные и клинические эффекты, связанные с влиянием на активность РААС и снижает заболеваемость и смертность у пациентов с ХСН. Особенно актуально их назначение у пациентов с непереносимостью иАПФ. Как и иАПФ, БРА следует с осторожностью назначать пациентам с низким системным артериальным давлением, почечной недостаточностью или повышенным уровнем калия в сыворотке крови [41].

Дозы лекарственных препаратов, рекомендованные для лечения ХСН, приведены в таблице 3. При исходной гипотензии у пациента может потребоваться более медленное наращивание и уменьшение стартовой дозировки.

### β-адреноблокаторы

Патогенетически в развитии сердечной недостаточности ключевую роль, наряду с РААС, играет симпатическая нервная система. Это объясняет уменьшение заболеваемости, смертности и числа госпитализаций у пациентов с ХСН, принимающих β-адреноблокаторы.

Более того, клинические испытания убедительно доказывают прогностические преимущества комбинированной терапии иАПФ и β-адреноблокатором при лечении ХСН-нФВ [28].

Рассматриваемая группа лекарственных препаратов относится к терапии первой линии и требует максимально раннего назначения у пациентов со стабильной легкой или умеренной систолической сердечной

Таблица 3. Дозы иАПФ и БРА, влияющие на течение заболевания и использованные в рандомизированных клинических исследованиях по ХСН (или после инфаркта миокарда) [32]

	Стартовая доза, мг	Целевая доза, мг
<b>Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента</b>		
Каптоприл	6,25 (3 раза в сутки)	50 (3 раза в сутки)
Эналаприл	2,5 (2 раза в сутки)	20 (2 раза в сутки)
Лизиноприл	2,55 (1 раз в сутки)	2035 (1 раз в сутки)
Рамиприл	2,5 (1 раз в сутки)	10 (1 раз в сутки)
Трандолаприл	0,5 (1 раз в сутки)	4 (1 раз в сутки)
<b>Блокатор рецепторов ангиотензина</b>		
Кандесартан	4-8 (1 раз в сутки)	32 (1 раз в сутки)
Валсартан	40 (2 раза в сутки)	160 (2 раза в сутки)
Лозартан	50 (1 раз в сутки)	150 (1 раз в сутки)

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов

Table 3. Doses of ACE inhibitors and ARBs that affect the course of the disease and were used in randomized clinical trials for CHF (or after myocardial infarction) [32]

	Starting dose, mg	Target dose, mg
<b>Angiotensin-converting enzyme inhibitor</b>		
Captopril	6.25 (3 times per day)	50 (3 times per day)
Enalapril	2.5 (2 times per day)	20 (2 times per day)
Lisinopril	2.5-5 (1 time per day)	20-35 (1 time per day)
Ramipril	2.5 (1 time per day)	10 (1 time per day)
Trandolapril	0.5 (1 time per day)	4 (1 time per day)
<b>Angiotensin receptor blocker</b>		
Candesartan	4-8 (1 time per day)	32 (1 time per day)
Valsartan	40 (2 times per day)	160 (2 times per day)
Losartan	50 (1 time per day)	150 (1 time per day)

Note: CHF – chronic heart failure; ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB – angiotensin receptor blocker.

недостаточностью (ФВ ЛЖ < 40%, класс II-III по NYHA). Осторожность и тщательный контроль при назначении необходимы при тяжелой (IV класс по NYHA) сердечной недостаточности, текущей или недавней (< 4 недель) декомпенсации сердечной недостаточности, нарушениях проводимости и склонности к брадикардии. Начало терапии  $\beta$ -адреноблокаторами целесообразно с низких дозировок с постепенным удваиванием дозы каждые 2 недели (у некоторых пациентов может потребоваться более медленное повышение титра) с тщательным контролем частоты сердечных сокращений, артериального давления и клинического статуса. Одобренные стартовые и целевые дозировки составляют соответственно 1,25 мг 1 раз в сутки/10 мг 1 раз в сутки для бисопролола, 3,125 мг 2 раза в сутки/25 мг 2 раза в сутки для карведилола, 12,5–25 мг 1 раз в сутки/200 мг 1 раз в сутки для пролонгированных лекарственных форм метопролола сукцината и 1,25 мг 1 раз в сутки/10 мг 1 раз в сутки для небиволола [7, 32].

#### **Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (альдостерона)**

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) через связывание альдостерона вносят свой вклад в блокаду РААС и доказано влияют на прогноз и вероятность/скорость прогрессирования ХСН-нФВ. Спиринолактон или эплеренон должны быть рекомендованы всем пациентам с сохраняющимися симптомами (NYHA II-IV), ФВ ЛЖ  $\leq$  35%, несмотря на назначение иАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов [30].

Ввиду влияния данной группы на уровень калия и функцию почек при назначении необходим контроль электролитов, креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Стартовая доза для спиронолактана и эплеренона составляет 25 мг 1 раз в сутки, через 48 недель целесообразно рассмотреть возможность повышения дозы до целевой – 50 мг в сутки. Контроль биохимического анализа крови необходим через 1 и 4 недели после начала терапии или увеличения дозы, далее на 8-й и 12-й неделе, 6, 9 и 12 месяце с последующей частотой 1 раз в 4 месяца. Если результаты контрольных анализов демонстрируют уровень калия более 5,5 ммоль/л, креатинина более 221 мкмоль/л или СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то необходимо уменьшить дозу вдвое и проконтролировать показатели. Немедленное прекращение терапии необходимо при уровне калия > 6,0 ммоль/л, креатинина > 310 мкмоль/л или СКФ < 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [32].

#### **Ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина**

Несмотря на достижения последних лет в предотвращении развития и лечении кардиоваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистая патология по-прежнему сохраняет свои лидирующие позиции в заболеваемости и смертности и рассматривается как тяжелое бремя для системы здравоохранения во всем мире. Создание новых терапевтических инструментов, которые могут вмешиваться в различные патофизиологические пути, замедляя развитие клинических проявлений и осложнений ХСН, представляет собой важную и актуальную задачу.

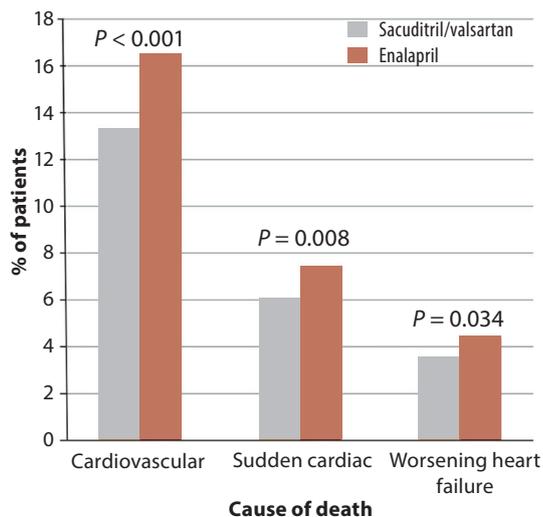
Ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNI) – новый терапевтический класс лекарственных препаратов. Его разработка обусловлена несомненным позитивным воздействием блокады нейрогормональных систем (РААС, симпатической нервной системы) на течение кардиоваскулярных заболеваний, а механизм действия направлен на дополнительную гормональную систему – натрийуретические пептиды (НП), которые при нарушении регуляции играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Лекарственное вещество, которое состоит из двух составляющих: валсартана и сакубитрила (ингибитора неприлизина), оказывает комплексное действие на нейрогормональные системы. С одной стороны, сакубитрил/валсартан через блокаду РААС обладает способностью противодействовать эффектам ангиотензина II, с другой, благодаря ингибированию неприлизина, замедляет разрушение НП, что приводит к повышению уровней мозгового и предсердного натрийуретических пептидов и реализации их физиологических эффектов.

Семейство НП включает три разные молекулы – предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и натрийуретический пептид С-типа (CNP), которые играют важную роль в кардиоренальном гомеостазе. НП синтезируются в сердце в ответ на объемную перегрузку и стресс/растяжение кардиомиоцитов. Эффекты реализуются через связывание с рецепторами и повышение выработки циклического гуанозинмонофосфата. ANP и BNP способствуют регулированию сосудистого тонуса, в основном благодаря своим сосудорасширяющим свойствам. Повышение уровня НП приводит к увеличению продукции оксида азота (NO) с последующим расслаблением гладкомышечных клеток сосудов и снижению артериального давления, может увеличивать СКФ за счет прямого ва-

Рисунок 1.  
Показатели смертности  
в зависимости  
от типа терапии  
в исследовании  
PARADIGM-HF [35]

Figure 1.  
Mortality indicators  
depending  
on the type of therapy  
in PARADIGM-HF  
study [35]



зодилатирующего эффекта на афферентные артериолы с увеличением ультрафильтрации крови. Более того, высокие значения НП усиливают натрийурез, воздействуя непосредственно на натриевые каналы в нефроне, уменьшая высвобождение ренина из юкстагломерулярных клеток и ингибируя синтез и высвобождение альдостерона [32, 39].

Проведенные исследования свидетельствуют, что НП могут влиять на постнагрузку левого желудочка, воздействуя не только на тонус сосудов и гомеостаз жидкости в организме, но также, в долгосрочной перспективе, уменьшая неблагоприятное ремоделирование сердца и сосудов. ANP на уровне сердца способствует угнетению симпатического отдела вегетативной нервной системы, вызывая уменьшение частоты сердечных сокращений. Высокие уровни НП снижают экспрессию трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который является важной профибротической молекулой [19, 39].

Клинические данные подтвердили важность дополнительного влияния на нейрогуморальные системы. Исследование PARADIGM-HF является ключевым в появившейся рекомендации лечения ХСН-нФВ группой ARNI. Сравнение эффективности терапии сакубитрил/валсартан и иАПФ (эналаприл) у симптомных пациентов с ХСН-нФВ было прекращено досрочно через 27 месяцев в связи с явным преимуществом в снижении риска общей и кардиоваскулярной смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности в подгруппе ARNI (рисунок 1) [24].

Общепризнанно, в том числе ведущими клиническими руководствами, что концентрации НП являются независимыми прогностическими маркерами у пациентов с ХСН [32, 41]. В исследовании PARADIGM-HF зарегистрировано большее снижение средних значений NT-proBNP в подгруппе пациен-

тов, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с подгруппой эналаприла через 4 недели после рандомизации, при этом почти вдвое больше пациентов, получавших ARNI, достигали значений NT-proBNP  $< 1\,000$  пг/мл. Пациенты, достигшие такой степени снижения NT-proBNP, имели более низкий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций из-за декомпенсации ХСН во время последующего наблюдения [43]. Дальнейшие исследования (PROVE-HF, EVALUATE-HF) продемонстрировали не только прогностически благоприятную динамику НП с первых недель терапии сакубитрилом/валсартаном, но и корреляцию с улучшением показателей ремоделирования сердца и сосудов через 6 и 12 месяцев терапии, включая объемные показатели, сократительную функцию и жесткость сосудистой стенки [8, 10, 12, 20, 31].

Согласно инструкции по применению, зарегистрированной на территории Республики Беларусь лекарственной формы сакубитрил/валсартан, препарат рекомендован взрослым пациентам с клинически выраженной ХСН-нФВ (II–IV класса по NYHA) со сниженной ФВ ЛЖ. Начальная доза сакубитрила/валсартана составляет 49 мг/51 мг два раза в сутки с последующим (через 24 недели) увеличением до целевой дозы 97 мг/103 мг два раза в сутки при условии хорошей переносимости пациентом. Случаи непереносимости (систолическое артериальное давление (САД)  $\leq 95$  мм рт. ст., симптоматическая гипотензия, гиперкалиемия, нарушение функции почек) могут потребовать коррекции комбинированной терапии или временного снижения дозы, а в отдельных ситуациях – отмены препарата. В связи с влиянием на уровень артериального давления у пациентов с САД 100–110 мм рт. ст. целесообразна более медленная титрация дозы со стартом 24 мг/26 мг два раза в сутки. Для пожилых пациентов, при нарушениях функции почек и/или печени также требуется коррекция режимов дозирования. Не рекомендуется начинать лечение у пациентов с уровнем сывороточного калия  $> 5,4$  ммоль/л или с САД  $< 100$  мм рт. ст. Существует потенциальный риск развития ангионевротического отека при одновременном применении с другими блокаторами РААС, поэтому сакубитрил/валсартан не должен применяться с иАПФ или БРА. Особо необходимо обозначить необходимость минимум 36-часового интервала между началом терапии ARNI и отменой иАПФ.

Определенная дискуссия существует в отношении оптимальных сроков начала терапии ARNI. В PARADIGM-HF назначение препарата осуществлялось амбулаторным пациентам в условиях относительно стабильного течения симптомной ХСН-нФВ. Дальнейшее

изучение возможностей препарата (исследование PIONEER-HF) продемонстрировало, что начало терапии сакубитрилом/валсартаном в период госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН или вскоре после выписки возможно, хорошо переносится и приводит к примерно 45% снижению риска повторной госпитализации в течение последующих 8 недель [2, 27, 38]. Выводы исследования PIONEER-HF были подтверждены и дополнены результатами проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования TRANSITION, проведенного в 156 центрах в 19 странах и включившего более 1000 пациентов с ХСН-нФВ. Около половины пациентов, стабилизированных после декомпенсации ХСН, в стационаре или сразу после выписки достигли целевой дозы сакубитрила/валсартана в течение 10 недель, более 86% пациентов смогли продолжить терапию в начальной дозе сакубитрила/валсартана в течение 2 недель после назначения с последующим титрованием при небольшом количестве нежелательных явлений и случаев отмены препарата, особенно с учетом непростой и уязвимой категории пациентов [3, 40].

Старт терапии сакубитрилом/валсартаном на госпитальном этапе также ассоциировался с быстрым снижением NT-proBNP, которое было статистически значимым при выписке. Благоприятный ответ NT-proBNP с течением времени был связан с лучшим прогнозом, а в качестве предикторов эффективности необходимо отметить достижение целевой дозы, уровень САД ( $\geq 120$  мм рт.ст.) и функцию почек (СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [3, 31]. Дальнейшие исследования свидетельствуют о том, что для пациентов с ХСН-нФВ начало приема сакубитрила/валсартана во время госпитализации ассоциировано со снижением числа госпитализаций, увеличением ожидаемой продолжительности жизни с поправкой на качество, а также со значительным экономическим преимуществом [17].

Многочисленные данные, убедительно доказывающие клинический и прогностический эффект ARNI у пациентов с ХСН-нФВ, заставили исследователей обратить внимание на возможности препарата у пациентов с сохраненной фракцией выброса. В исследовании PARAGON-HF оценивалась динамика NT-proBNP в группах терапии сакубитрилом/валсартаном и валсартаном. Полученные данные продемонстрировали преимущество комбинированной нейрогормональной модуляции со снижением NT-proBNP на 19% по сравнению с валсартаном через 16 недель после рандомизации с сопоставимым снижением у мужчин (20%) и женщин (18%), и у пациентов с ФВ левого желудочка  $< 57\%$  (20%) и  $> 57\%$  (18%) [9]. Интересные результаты получены также в отношении сыворо-

точной концентрации мочевой кислоты, независимо предсказывающей неблагоприятные исходы при ХСН. Терапия сакубитрилом/валсартаном в подгруппе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ значительно снижала рассматриваемый биохимический показатель, что ассоциировалось со снижением риска неблагоприятных исходов [34].

Таким образом, можно заключить, что ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина – молодой, но чрезвычайно перспективный класс лекарственных препаратов, уверенно занявший место в терапии пациентов с ХСН-нФВ, и также демонстрирующий возможности и свою потенциальную пользу и при сохраненной ФВ ЛЖ [21].

### Диуретики

Использование диуретиков в терапии ХСН целесообразно при наличии у пациентов признаков и симптомов застоя (одышка, отеки) независимо от ФВ ЛЖ. Для пациентов с ХСН-нФВ абсолютно необходима их комбинация с иАПФ или АРА,  $\beta$ -адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов при отсутствии противопоказаний. Главной целью применения является достижение и поддержание эволюции минимально возможными дозировками препарата/препаратов. При сохраненной функции почек и незначительных застойных явлениях могут быть назначены тиазидные или тиазидоподобные диуретики, однако большинству пациентов требуется назначение петлевых из-за тяжести симптоматики и неизбежного, в условиях ХСН, ухудшения функции почек. С осторожностью, при наличии резистентных отеков, может быть назначена комбинация петлевых, тиазидных/тиазидоподобных диуретиков и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Включение диуретиков в схему терапии пациентов с ХСН требует регулярного контроля функции почек и электролитов [14, 15].

Среди петлевых диуретиков самым распространенным и наиболее изученным является фуросемид. Однако накапливается все больше данных о фармакодинамических и фармакокинетических преимуществах торасемида, для которого отмечены и требуют дальнейшего изучения антифибротическое, нейрорегуляторное и другие, полезные в условиях ХСН, фармакологические свойства. Использование пролонгированных форм торасемида позволяет избежать повышенной постдиуретической реабсорбции, а отсутствие быстрого увеличения объема выделяемой мочи не вызывает значимого изменения объема циркулирующей крови, и, тем самым, не происходит потенцирование избыточной секреции ангиотензина II и нора-

Таблица 4.  
Дозы диуретиков,  
используемые  
при терапии  
хронической  
сердечной  
недостаточности [32]

	Стартовая доза (мг)	Суточная доза (мг)
<b>Петлевые диуретики</b>		
Фуросемид	20–40	40–240
Буметанид	0,5-1,0	1–5
Торасемид	5–10	10–20
<b>Тиазидные/тиазидоподобные диуретики</b>		
Бендрофлуметиазид	2,5	2,5–10
Гидрохлортиазид	25	12,5-100
Метолазон	2,5	2,5–10
Индапамид	2,5	2,5–5

Table 4.  
Doses of diuretics used  
in the treatment  
of chronic heart  
failure [32]

	Starting dose (mg)	Daily dose (mg)
<b>Loop diuretics</b>		
Furosemide	20–40	40–240
Bumetanide	0.5–1.0	1–5
Torsemid	5–10	10–20
<b>Thiazide / thiazide-like diuretics</b>		
Bendroflumethiazide	2.5	2.5-10
Hydrochlorothiazide	25	12.5–100
Metolazone	2.5	2.5–10
Indapamid	2.5	2.5–5

дреналина, которые приводят к снижению СКФ и ухудшению функции почек. Также выбор указанной формы способствует улучшению качества жизни и переносимости терапии [25].

Рекомендованные Европейским обществом кардиологов дозировки диуретиков приведены в таблице 4.

### Ивабрадин

Ивабрадин создает дополнительные терапевтические возможности для пациентов с симптоматической ХСН (II-IV класс по NYHA) и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  при синусовом ритме и частоте сердечных сокращений  $\geq 70$  ударов в минуту, которые уже получают максимально переносимые дозы иАПФ/БРА,  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Стартовая доза ивабрадина составляет 5 мг 2 раза в сутки, целевая – 7,5 мг 2 раза в сутки. Использование ивабрадина в терапии указанной категории пациентов с ХСН имеет прогностическое влияние и ассоциировано со снижением риска госпитализации с сердечной недостаточностью и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [5, 32].

### Гидралазин и изосорбида динитрат

Применение рассматриваемой комбинации затруднительно на территории Республики Беларусь в связи с отсутствием регистрации гидралазина. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, с целью снижения риска госпитализации и смерти мо-

жет быть рассмотрено назначение гидралазина и изосорбида динитрата у пациентов с ХСН (III-IV класс по NYHA) при значениях ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  или ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  в сочетании с дилатацией ЛЖ при сохранении симптомов на фоне терапии иАПФ/БРА,  $\beta$ -адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов, а также в случае толерантности и наличия противопоказаний к указанным группам лекарственных средств [32].

### Сердечные гликозиды

История терапии сердечной недостаточности препаратами из группы сердечных гликозидов исчисляется многими десятилетиями и, несмотря на это, наполнена противоречивыми и дискутабельными данными относительно пользы их применения и влияния на показатели смертности [4, 36].

Сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий находятся в тесных патогенетических взаимоотношениях. С одной стороны, ХСН является признанным фактором риска развития фибрилляции предсердий, с другой – наличие аритмии приводит к потере активной фазы наполнения ЛЖ, а при высокой частоте желудочковых сокращений способствует ограничению и пассивного наполнения, усугубляя проявления ХСН. Влияние дигоксина на проявления сердечной недостаточности и учет его возможностей для контроля частоты желудочковых сокращений в условиях фибрилляции предсердий послужили основой рекомендации экспертов о потенциальной пользе использования дигоксина с целью контроля ускоренного ритма желудочков у пациентов с симптомной ХСН-нФВ и фибрилляцией предсердий, когда нет возможности использовать другие варианты терапии. Преимущество указанного подхода еще предстоит полностью оценить. Дигоксин при фибрилляции предсердий за счет повышения тонуса блуждающего нерва может не только эффективно контролировать частоту желудочковых сокращений, но и повышать ФВ ЛЖ, тем самым снижая выраженность клинической симптоматики сердечной недостаточности. Однако положительные эффекты сердечных гликозидов компенсируются потенциальным вредным воздействием, таким как ограниченная полезность в условиях повышенной симпатической активности, аритмогенный потенциал, узкое терапевтическое окно и риск серьезных лекарственных взаимодействий [4].

Результаты Digitalis Investigation Group более точно определили роль дигоксина в лечении ХСН с нормальным синусовым ритмом. Включение дигоксина в состав терапии пациентов не привело к снижению показателя общей смертности, но способствовало

снижению частоты госпитализаций в целом и в связи с декомпенсацией ХСН. В результате, дигоксин может быть рассмотрен у пациентов с ХСН и синусовым ритмом при сохранении симптомов несмотря на лечение иАПФ,  $\beta$ -адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов [11].

Получены свидетельства, что смертность, вызванная декомпенсацией ХСН, несколько снижается при приеме дигоксина, но, вместе с тем, предполагается рост аритмической смерти. Использование дигоксина значительно сократилось, и последние рекомендации руководства значительно снизили важность этого препарата в лечении сердечной недостаточности. Изменению текущей ситуации могут способствовать полученные данные о сильной корреляционной связи между концентрацией в сыворотке крови и безопасностью/эффективностью дигоксина, что указывает на необходимость изменения подхода к дозированию этого лекарственного средства. Экспериментальные и клинические

результаты свидетельствуют о том, что оптимизация терапевтической пользы и предотвращение вреда означает дозирование для достижения низких концентраций дигоксина в сыворотке крови (0,5–0,9 нг/мл) [1].

Суммируя вышеизложенное, приводим алгоритм лечения пациентов с ХСН-нФВ, предложенный экспертами Европейского общества кардиологов (рисунок 2).

## Заключение

Число случаев ХСН прогрессивно увеличивается в популяции, особенно среди пациентов старших возрастных групп. Текущие успехи в лечении связаны, прежде всего, с пониманием патофизиологии и роли нейрогуморальной активации в естественном течении заболевания. Несмотря на многочисленные клинические исследования за последние 10 лет возможности терапии ХСН расширились за счет единичных лекарствен-

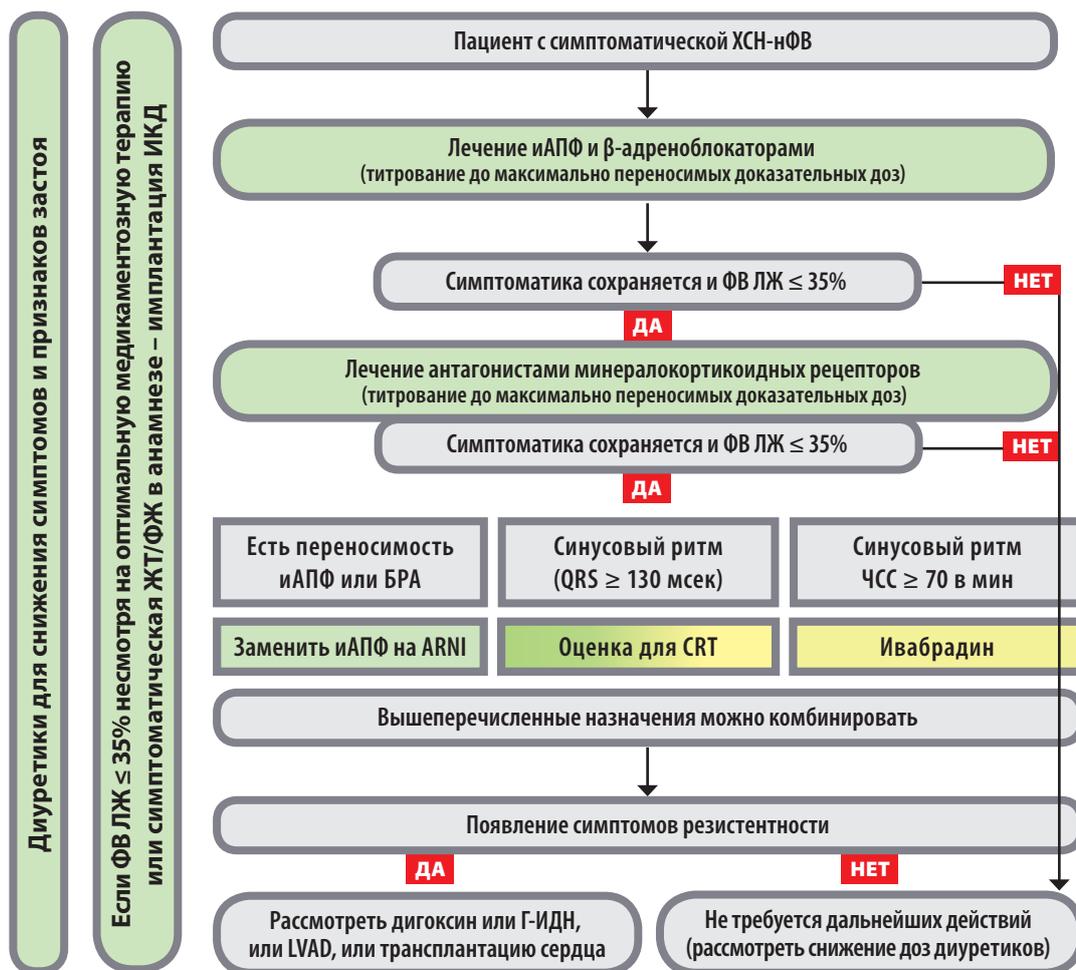


Рисунок 2. Терапевтический алгоритм для пациентов с симптоматической ХСН-нФВ

Примечание: зеленый цвет соответствует рекомендациям I класса, желтый – II класса.

ХСН-нФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка  $<$  40%; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокатор ангиотензиновых рецепторов; ARNI – ингибитор рецептора ангиотензина-неприлизина; CRT – сердечная ресинхронизирующая терапия; Г-ИДН – гидролазин и изосорбида динитрат; LVAD – левожелудочковый аппарат вспомогательного кровообращения; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков.

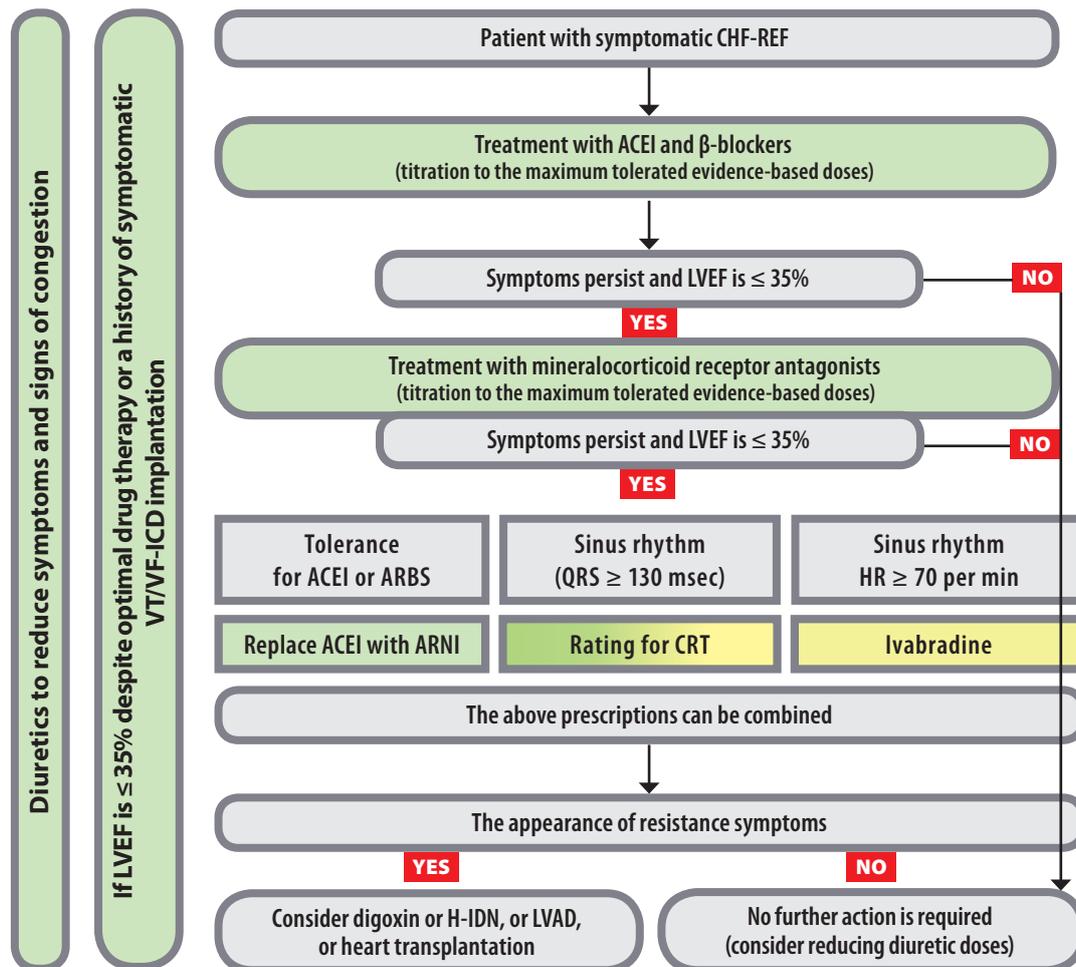


Figure 2. Therapeutic algorithm for patients with symptomatic CHF-REF

Note: green color corresponds to the recommendations of class I, yellow – class IIA.

CHF-REF – chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction  $<40\%$ ; LVEF – left ventricular ejection fraction; ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB – angiotensin receptor blocker; ARNI – angiotensin-neprilysin receptor inhibitor; CRT – cardiac resynchronization therapy; H-IDN – hydralazine and isosorbide dinitrate; LVAD – left ventricular assist device; VT – ventricular tachycardia; VF – ventricular fibrillation.

ных средств. В дополнение к использованию иАПФ/БРА,  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов появился новый класс лекарственных препаратов, влияющих на показатели смертности и вероятность декомпенсации ХСН – ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина.

Сетевой метаанализ, включивший в себя 57 рандомизированных клинических исследований, проведенных в период с 1987 по 2015 гг., и сравнивавший терапию ХСН с учетом базовых характеристик пациентов, исходного риска, исходов и наблюдаемых эффектов лечения, продемонстрировал максимальное снижение показателя смертности (на 56%) при использовании комбинированной терапии ARNI +  $\beta$ -адреноблокатор + антагонист минералокортикоидных рецепторов. В дополнение необходимо отметить, что проведенный анализ чувствительности, который не учитывал фоновую терапию, показал, что монотерапия ARNI бо-

лее эффективна, чем монотерапия иАПФ или БРА [6].

Доказательная база относительно прогностического влияния терапии в настоящее время сконцентрирована вокруг пациентов с ХСН-нФВ. Улучшение диагностических возможностей диктует необходимость и переводит фокус на пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, для которых пока отсутствуют утвержденные методы лечения, влияющие на смертность. Используемые подходы для терапии рассматриваемой категории пациентов по-прежнему сосредоточены на сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях: артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий или ишемической болезни сердца. Запланированные и текущие клинические исследования на современном этапе связаны именно с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, что представляется актуальным с учетом наметившейся в последние годы тенденции к значительному росту количества таких пациентов.

## REFERENCES

- Adams K.F., Ghali J.K., Patterson J.H., Stough W.J., Butler J., Bauman J.L., Ventura Y., Sabbah H., Mackowiak J.I., Veldhuisen D.J. A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. *Eur J Heart Fail*, 2014, vol. 16, no. 5, pp. 483-493. doi: 10.1002/ehf.64.
- Ambrosy A.P., Braunwald E., Morrow D.A., DeVore A.D., McCague K., Meng X., Duffy C.I., Rocha R., Velazquez E.J. Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 76, no. 9, pp.1034-1048. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.073.
- Ambrosy A.P., DeVore A.D., Velazquez E.J. In-hospital initiation of sacubitril/valsartan in acute decompensated heart failure: being in the right place at the right time. *Eur J Heart Fail*, 2019, vol. 21, no. 8, pp.1008-1011. doi: 10.1002/ehf.1540.
- Bavishi C., Khan A.R., Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2015, vol. 188, pp. 99-101. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.031.
- Böhm M., Borer J., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Komajda M., Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*, 2013, vol. 102, no. 1, pp. 11-22. doi: 10.1007/s00392-012-0467-8.
- Burnett H., Earley A., Voors A., Senni M., McMurray J.J.V., Deschaseaux C., Cope S. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*, 2017, vol. 10, no. 1, pp. e003529. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529.
- Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D'Ascenzo F., Castagno D., Van Tassel B., Mukherjee D., Lichstein E. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*, 2013, vol. 16, no. 346, pp. f55. doi: 10.1136/bmj.f55.
- Cunningham J.W., Claggett B.L., O'Meara E., Prescott M.F., Pfeffer M.A., Shah S.J., Redfield M.M., Zannad F., Chiang L.M., Rizkala A.R., Victor C Shi V.C., Lefkowitz M.P., Rouleau J., McMurray J., Solomon S.D., Zile M.R. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 76, no. 5, pp.503-514. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.072.
- Cunningham J.W., Vaduganathan M., Claggett B.L., Zile M.R., Anand I.S., Packer M., Zannad F., Lam C., Janssens S., Jhund P.S., Kober L., Rouleau J., Shah S.J., Chopra V.K., Shi V.C., Lefkowitz M.P., Prescott M.F., Pfeffer M.A., McMurray J., Solomon S.D. Effects of Sacubitril/Valsartan on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 372-381. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.002.
- Desai A.S., Solomon S.D., Shah A.M., Claggett B.L., Fang J.C., Izzo J., McCague K., Abbas C.A., Rocha R., Mitchell G.F. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019, vol. 322, no. 11, pp. 1-10. doi: 10.1001/jama.2019.12843.
- Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 1997, vol. 336, no. 8, pp. 525-533. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
- Drazner M.H. Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition (ARNI) Therapy and Reverse Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*, 2019, vol. 322, no. 11, pp. 1051-1053. doi: 10.1001/jama.2019.12662.
- Dunlay S.M., Roger V.L. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, vol. 11, no. 4, pp. 404-415. doi: 10.1007/s11897-014-0220-x.
- Faris R., Flather M., Purcell H., Henein M., Poole-Wilson P., Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*, 2002, vol. 82, no. 2, pp. 149-158. doi: 10.1016/s0167-5273(01)00600-3.
- Faris R., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P., Coats A. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, vol. 15, no. 2, pp. CD003838. doi: 10.1002/14651858.CD003838.pub3.
- Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*, 1995, vol. 273, pp. 1450-456.
- Gaziano T.A., Fonarow G.C., Velazquez E.J., Morrow D.A., Braunwald E., Solomon S.D. Cost-effectiveness of Sacubitril-Valsartan in Hospitalized Patients Who Have Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2822. Online ahead of print.
- Gheorghide M., Shah A.N., Vaduganathan M., Butler J., Bonow R.O., Rosano G.M.C., Taylor S., Kupfer S., Misselwitz F., Sharma A., Fonarow G.C. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin*, 2013, vol. 9, no. 3, pp.285-290. doi: 10.1016/j.hfc.2013.05.002.
- Gori M., Volterrani M., Piepoli M., Senni M. Angiotensin receptor-nephrilysin inhibitor (ARNI): Clinical studies on a new class of drugs. *Int J Cardiol*, 2017, vol. 226, pp. 136-140. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.083.
- Januzzi Jr J.L., Prescott M.F., Butler J., Felker G.M., Maisel A.S., McCague K., Camacho A., Piña L.L., Rocha R.A., Shah A.M., Williamson K.M., Solomon S.D. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*, 2019, vol. 322, no. 11, pp. 1-11. doi: 10.1001/jama.2019.12821.
- Kazuomi K. The Sacubitril/Valsartan, a First-in-Class, Angiotensin Receptor Nephri-lysin Inhibitor (ARNI): Potential Uses in Hypertension, Heart Failure, and Beyond. *Curr Cardiol Rep*, 2018, vol. 20, no. 5. doi: 10.1007/s11886-018-0944-4.
- Maggioni A.P., Anker S.D., Dahlstrom U., Filippatos G., Ponikowski P., Zannad F., Amir O., Chioncel O., Leiro M.C., Drozd J., Erglis A., Fazlibegovic E., Fonseca C., Fruhwald F., Gatzov P., Goncalvesova E., Hassanein M., Hradec J., Kavaluniene A., Lainscak M., Logeart D., Merkely B., Metra M., Persson H., Seferovic P., Temizhan A., Tousoulis D., Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2013, vol. 15, no. 10, pp. 1173-1184. doi: 10.1093/eurjhf/hft134.
- Maisel A., Mueller C., Adams K., Anker S.D., Aspromonte N., Cleland J.G.F., Cohen-Solal A., Dahlstrom U., DeMaria A., DiSomma S., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Jourdain P., Komajda M., Liu P.P., McDonagh T., McDonald K., Mebazaa A., Nieminen M.S., Peacock W.F., Tubaro M., Valle R., Vanderhyden M., Yancy C.W., Zannad F., Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*, 2008, vol. 10, no. 9, pp. 824-839. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
- McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R. Angiotensin-nephrilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014, vol. 371, no. 11, pp. 993-1004.
- Miles J.A., Hanumanthu B.K., Patel K., Chen M., Siegel R.M., Kokkinidis D.J. Torsemide versus furosemide and intermediate-term outcomes in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *J Cardiovasc Med*, 2019, vol. 20, no. 6, pp. 379-388. doi: 10.2459/JCM.0000000000000794.
- Miller L.V., Missov E.D. Epidemiology of heart failure. *Cardiol Clin*, 2001, vol. 19, no. 4, pp. 547-555. doi: 10.1016/s0733-8651(05)70242-3.
- Morrow D.A., Velazquez E.J., DeVore A.D., Desai A.S., Duffy C.I., Ambrosy A.P., Gurm Y., McCague K., Rocha R., Braunwald E. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation*, 2019, vol. 139, no. 19, pp. 2285-2288. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039331.
- Nochioka K., Sakata Y., Shimokawa H. Combination Therapy of Renin Angiotensin System Inhibitors and  $\beta$ -Blockers in Patients with Heart Failure. *Adv Exp Med Biol*, 2018, vol. 1067, pp. 17-30. doi: 10.1007/5584\_2018\_179.
- Orso F., Fabbri G., Maggioni A. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, vol. 243, pp. 15-33. doi: 10.1007/164\_2016\_74.
- Papademetriou V., Toumpourleka M., Imprialos K.P., Alataki S., Manafis A., Stavropoulos K. The Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Curr Pharm Des*, 2018, vol. 24, no. 46, pp. 5517-5524. doi: 10.2174/1381612825666190219141326.
- Pascual-Figal D., Wachter R., Senni M., Bao W., Noè A., Schwende H., Butylin D., Prescott M.F. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study. *JACC Heart Fail*, 2020, vol. 8, no. 10, pp. 822-833. doi: 10.1016/j.jchf.2020.05.012.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J., Coats A., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyanopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G., 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). *Eur J Heart Fail*, 2016, vol. 18, no. 8, pp. 891-975. doi: 10.1002/ehf.592.

33. Roberts E., Ludman A.J., Dworzynski K., Al-Mohammad A., Cowie M.R., McMurray J.J.V., Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*, 2015, vol. 350, pp. h910. doi: 10.1136/bmj.h910.
34. Selvaraj S., Claggett B.L., Pfeffer M.A., Desai A.S., Mc Causland F.R., McGrath M.M., Anand I.S., Veldhuisen D.J., Kober L., Janssens S., Cleland J.G.F., Pieske B., Rouleau J.L., Zile M.R., Shi V.C., Lefkowitz M.P., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Serum uric acid, influence of sacubitril-valsartan, and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail*, 2020. doi: 10.1002/ehfj.1984.
35. Sokos G.G., Raina A. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with sacubitril/valsartan. *Vasc Health Risk Manag*, 2020, vol. 16, pp. 41-52. doi: 10.2147/VHRM.S197291. eCollection 2020.
36. Vamos M., Erath J.W., Hohnloser S.H. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*, 2015, vol. 36, no. 28, pp. 1831-1838. doi: 10.1093/eurheartj/ehv143.
37. Van Der Meer P., Gaggin H.K., Dec G.W. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 73, no. 21, pp. 2756-2768. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.478.
38. Velazquez E.J., Morrow D.A., DeVore A.D., Duffy C.A., Ambrosy A.P., McCague K., Rocha R., Braunwald E. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*, 2019, vol. 380, no. 6, pp. 539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
39. Volpe M., Rubattu S., Battistoni A. ARNI: A Novel Approach to Counteract Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*, 2019, vol. 20, no. 9, pp. 2092. doi: 10.3390/ijms20092092.
40. Wachter R., Senni M., Belohlavek J., Straburzynska-Migaj E., Witte K.K., Kobalava J., Fonseca C., Goncalvesova E., Cavusoglu Y., Fernandez A., Chaaban S., Bøhmer E., Pouleur A.C., Mueller C., Tribouilloy C., Lonn E., Buraiki J.A.L., Gniot J., Mozheiko M., Lelonek M., Noè A., Schwende H., Bao W., Butylin D., Pascual-Figal D. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*, 2019, vol. 21, no. 8, pp. 998-1007. doi: 10.1002/ehfj.1498.
41. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey Jr D.I., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz Hollenberg S.M., Lindenfeld J.A., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, no. 6, pp. 776-803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
42. Zeymer U., Clark A.L., Barrios V., Damy T., Drożdż J., Fonseca C., Lund L.H., Di Comite G., Hupfer S., Maggioni A.P. Management of heart failure with reduced ejection fraction in Europe: design of the ARIADNE registry. *ESC Heart Fail*, 2020, vol. 7, no. 2, pp. 727-736. doi: 10.1002/ehf2.12569.
43. Zile M.R., Claggett B.L., Prescott M.F., McMurray J.J.V., Packer M., Rouleau J.L., Swedberg K., Desai A.S., Gong G., Shi V.C., Solomon S.D. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016, vol. 68, no. 22, pp. 2425-2436. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.931.

Поступила 01.09.2020

Данная информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. Данная информация подлежит распространению в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий или прямой передаче медицинским и фармацевтическим работникам. Распространение информации любыми другими способами, которые открывают доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено.

Статья создана при поддержке Novartis Pharma Services AG (Швейцария). Представительство в Республике Беларусь.