

Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией

Жанна Давидовна Кобалава, Светлана Вадимовна Виллевалде*,
Имад Ахмадович Мерай, Ольга Ивановна Лукина

Российский университет дружбы народов
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель. Изучить влияние сакубитрил/валсартана по сравнению с валсартаном на натрийурез, диурез, артериальное давление (АД) и уровень биомаркеров у пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании 16 пациентов с АГ получали сакубитрил/валсартан 400 мг 1 р/сут или валсартан 320 мг 1 р/сут в течение 7 дней. Изучена динамика 24-часового диуреза и натрийуреза, фракционной экскреции натрия с мочой, динамика уровня АД, проанализированы растворимые биомаркеры: циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), плазменный мозговой натрийуретический пептид (BNP), средне-региональный предшественник предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP) и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Результаты. На фоне терапии сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном наблюдалась тенденция к более высоким уровням 24-часового натрийуреза в день 1 (21%, $p=0,068$). Фракционная экскреция натрия была достоверно выше на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в день 1 через 6 ч (50%, $p=0,004$) и последующих пробах до 12 ч, наибольший эффект достигался через 2-4 ч после приема препарата (среднее значение 2,08; $p=0,005$). Терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном ассоциировалась со значимым увеличением 24-часового диуреза в день 1 (41%, $p<0,05$), однако не в день 7 приема препарата (15%, $p=0,134$). Терапия сакубитрил/валсартаном в отличие от валсартана сопровождалась значимым увеличением 24-часовой экскреции цГМФ с мочой в день 1 (95%, $p<0,001$) и день 7 (83%, $p=0,001$). Сакубитрил/валсартан эффективнее валсартана снижал АД (в день 7 через 12 ч после приема препарата различия составили 13,6 мм рт.ст. ($p=0,004$) для систолического и 6,7 мм рт.ст. ($p=0,03$) для диастолического АД). На фоне лечения сакубитрил/валсартаном отмечалось снижение уровня NT-proBNP и MR-proANP в плазме и преходящее увеличение уровня BNP. Терапия сакубитрил/валсартаном и валсартаном хорошо переносилась и была безопасна.

Заключение. У пациентов с АГ терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном была ассоциирована с преходящим увеличением натрийуреза и диуреза, более выраженным снижением уровня АД и изменениями уровней биомаркеров, отражающих стойкое ингибирование неприлизина и снижение напряжения миокардиальной стенки.

Ключевые слова: сакубитрил/валсартан, натрийурез, диурез, артериальное давление, циклический гуанозинмонофосфат, мозговой натрийуретический пептид.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Мерай И.А., Лукина О.И. Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3): 370-377. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-370-377>

Effect of Sacubitril/Valsartan on Natriuresis, Diuresis and Blood Pressure in Hypertensive Patients

Zhanna D. Kobalava, Svetlana V. Villevalde*, Imad A. Meray, Olga I. Lukina
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Aim. To study the effect of sacubitril/valsartan compared with valsartan on natriuresis, diuresis, blood pressure (BP) and the level of biomarkers in hypertensive patients.

Material and methods. Hypertensive patients ($n=16$) received sacubitril/valsartan 400 mg QD or valsartan 320 mg QD for 7 days in a double-blind, randomized, cross-over study. The change in 24-hour diuresis and natriuresis, fractional urinary sodium excretion, and BP level have been studied, as well as soluble biomarkers: cyclic guanosine monophosphate (cGMP), plasma brain natriuretic peptide (BNP), mid-regional precursor of the atrial natriuretic peptide (MR-proANP) and the N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

Results. The trend toward higher levels of 24-hour natriuresis on Day 1 (21%, $p=0.068$) was found in the sacubitril/valsartan group compared to valsartan one. Fractional sodium excretion was significantly higher in the sacubitril/valsartan group on Day 1 after 6 hours (50%, $p=0.004$) and subsequent samples up to 12 hours; the maximum effect was achieved 2-4 hours after taking the medication (mean value 2.08, $p=0.005$). Sacubitril/valsartan therapy compared with valsartan therapy was associated with a significant increase in 24-hour diuresis on Day 1 (41%, $p<0.05$), but not on Day 7 (15%, $p=0.134$). Sacubitril/valsartan therapy, in contrast to valsartan therapy demonstrated a significant increase in 24 h cGMP urinary excretion on Day 1 (95%, $p<0.001$) and Day 7 (83%, $p=0.001$). Sacubitril/valsartan lowered BP more effectively than valsartan [on Day 7, 12 hours after taking the drug, the differences were 13.6 mm Hg ($p=0.004$) for systolic and 6.7 mm Hg ($p=0.03$) for diastolic BP. The decrease in the level of NT-proBNP and MR-proANP in plasma and the transient increase in the level of BNP were found in the sacubitril/valsartan group. Both sacubitril/valsartan and valsartan therapies were well tolerated and safe.

Conclusion. Sacubitril/valsartan therapy in hypertensive patients compared with valsartan therapy was associated with transient increase in natriuresis and diuresis, more pronounced decrease in BP and changes in biomarker levels reflecting persistent inhibition of neprilysin and decrease in myocardial wall tension.

Keywords: sacubitril/valsartan, natriuresis, diuresis, blood pressure, cyclic guanosine monophosphate, brain natriuretic peptide.

For citation: Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A., Lukina O.I. Effect of Sacubitril/Valsartan on Natriuresis, Diuresis and Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):370-377. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-370-377

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): villevalde_sv@rudn.university

Received / Поступила: 09.06.2017

Accepted / Принята в печать: 13.06.2017

Сакубитрил/валсартан – новый препарат, разработанный для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). После приема внутрь диссоциирует на валсартан и пролекарство сакубитрил (молекулу АНУЗ77), который затем метаболизируется в активный ингибитор неприлизина LBQ657. Препарат относится к группе ингибиторов неприлизина и блокаторов рецептора ангиотензина II (АРНИ), вследствие чего достигается одновременное ингибирование неприлизина (нейтральной эндопептидазы; НЭП) с помощью LBQ657 и блокада рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT_1) с помощью валсартана. Эффекты сакубитрил/валсартана обусловлены усилением эффектов натрийуретических пептидов (НУП) и других субстратов неприлизина и подавлением негативных сердечно-сосудистых и почечных эффектов ангиотензина II. В совокупности это благоприятно отражается на сердечно-сосудистой системе и имеет важное значение для пациентов с ХСН. В исследовании PARADIGM-HF терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с эналаприлом ассоциировалась со значимым снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН у пациентов с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [1].

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из основных проблем общественного здравоохранения, и по прогнозам ее распространенность в мире увеличится с 972 млн человек в 2000 г. до 1,56 млрд к 2025 г. [2]. Существует непрерывная связь между повышением АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью [3]. Кроме того, неконтролируемая АГ приводит к дезадапционному ремоделированию сердца, что впоследствии способствует развитию ХСН [4,5]. Было показано, что сакубитрил/валсартан обеспечивает более эффективный контроль АД по сравнению с изолированной блокадой AT_1 -рецепторов или плацебо у пациентов с АГ [6-8]. Эти результаты обусловлены новым механизмом действия сакубитрил/валсартана, включая повышение уровня НУП в результате ингибирования неприлизина. НУП играют ключевую роль в регуляции водно-электролитного баланса, объема внутрисосудистой жидкости, тонуса сосудов, способствуя снижению АД и гемодинамической нагрузки на сердце. Кроме того, НУП снижают тонус симпатической нервной системы и ингибируют высвобождение ренина и альдостерона, что приводит к дальнейшему снижению АД и препятствует неблаго-

приятному сердечно-сосудистому ремоделированию [9,10].

В данном исследовании оценивались фармакодинамические эффекты сакубитрил/валсартана у пациентов с АГ. Продемонстрировано транзиторное повышение натрийуреза и диуреза, более выраженное снижение АД по сравнению с валсартаном, а также изменение уровня биомаркеров в результате снижения нагрузки на миокард, что может свидетельствовать о потенциальном органопротективном эффекте. Ожидается, что данный механизм обеспечит дополнительные клинические преимущества в дополнение к эффектам блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Материал и методы

Дизайн исследования. Рандомизированное двойное слепое контролируемое с активным препаратом сравнения перекрестное исследование выполнено в Центре изучения новых лекарственных и диагностических препаратов РУДН (Москва, Россия). После скрининга длительностью до 4-х нед и 7-дневного открытого вводного периода терапии валсартаном 320 мг 1 р/сут пациенты были рандомизированы для терапии сакубитрил/валсартаном 400 мг 1 р/сут или валсартаном 320 мг 1 р/сут в течение 7 дней. Затем следовал открытый 7-дневный отмывочный период терапии валсартаном 320 мг 1 р/сут, который предшествовал второму двойному-слепому перекрестному 7-дневному периоду (рис. 1).

В исследование были включены пациенты 18 лет и старше с исходными средними значениями систолического АД в положении сидя от 120 до 170 мм рт.ст., получавшие стабильную антигипертензивную терапию в течение 2 мес, но без терапии диуретиками в течение последнего мес, с исходным уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м². В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом 1 типа, недавно перенесенным инфарктом миокарда, получающих диализ, реципиентов почечного трансплантата. Также были включены женщины с сохраненной детородной функцией. На протяжении всего периода исследования пациенты были госпитализированы, соблюдали диету с суточным потреблением хлорида натрия около 8,6 г и калия 5 г. Исследуемый препарат пациенты принима-

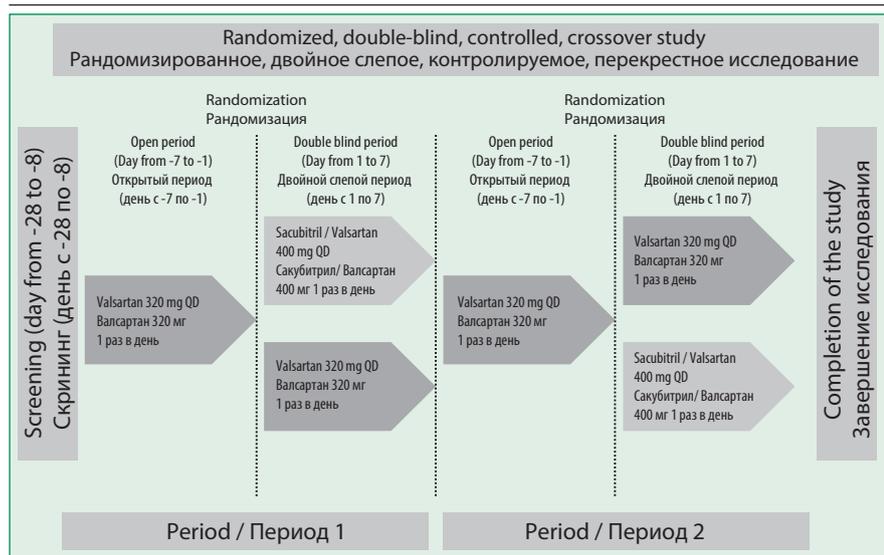


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

ли под наблюдением врача-исследователя 1 р/сут с 200 мл воды с 07:00 до 10:00 утра, в день 1 и день 7 – только с 50 мл воды. На весь период исследования пациенты прекращали прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, прямых ингибиторов ренина. Пациенты продолжали прием необходимой стабильной сопутствующей терапии за исключением диуретиков. Взятие образцов мочи проводилось каждые 24 ч в полипропиленовые контейнеры, хранившиеся в холодильнике при температуре 4-8°C. Взятие образцов проводилось в 1 и 7 дни в следующих интервальных точках: -2-0 ч, 0-4 ч, 4-6 ч, 6-12 ч и 12-24 ч относительно времени приема препарата.

Протокол исследования был одобрен Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Исследование было проведено в соответствии с Международной конференцией по гармонизации руководств по надлежащей клинической практике, этическими принципами Хельсинкской декларации, российскими регуляторными нормами. Все участники дали письменное информированное согласие до начала участия в исследовании.

Оценка фармакодинамики и АД. Изучена динамика 24-часового диуреза и натрийуреза, фракционной экскреции натрия с мочой через 4, 6, 12 и 24 ч после приема сакубитрил/валсартана в день 1 и 7, динамика уровня АД по сравнению с исходным в день 1 и 7. В день 1 и 7 анализировали растворимые биомаркеры: циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), плазменный мозговой натрийуретический пептид (BNP), средне-региональный предшественник предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP) и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Биомаркеры исследовали в центральной лаборатории Quest Diagnostics или SGS Cephas с использованием соответствующих наборов и методик.

Уровень цГМФ в моче оценивали с помощью набора R and D Systems (Миннеаполис, Миннесота, США); MR-proANP в плазме - на компактной платформе Kryptor (BRAMHS GmbH, Хеннигсдорф, Германия), BNP и NT-proBNP – с использованием иммуноферментного анализа (Siemens Healthcare, Тэрритаун, Нью-Йорк, США и Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана, США, соответственно).

Оценка безопасности. Для оценки безопасности регистрировались все нежелательные явления (НЯ) и серьезные НЯ (СНЯ) с определением степени тяжести и связи с приемом исследуемого препарата. Кроме того, проводилось регулярное мониторинг гематологических, биохимических показателей крови, мочи, общий осмотр, оценка основных показателей жизнедеятельности и массы тела.

Статистический анализ. Всего было запланировано включить 16 пациентов, из которых 14, как предполагалось, завершат исследование. Несмотря на то, что исследование носило пилотный характер, планируемый размер выборки имел 80% статистическую мощность для выявления достоверной 33% разницы в 24-часовой экскреции натрия на день 1 между группами при 5% частоте ошибки I типа.

Динамика 24-часового диуреза и натрийуреза, уровня АД и биомаркеров по сравнению с исходными значениями анализировали с помощью модели со смешанным эффектом, учитывая лечение, период и последовательность как фиксированные эффекты; исходные показатели как ковариаты; и пациент как случайный фактор. Для всех сравнений были получены среднеквадратические значения с 95% доверительным интервалом (ДИ). Число и процент пациентов с НЯ были перечислены предпочтительными терминами.

Характеристика исследуемой группы. Были включены 16 пациентов, из которых 15 (93,8%) пациентов за-

Table 1. Characteristics of the study group

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы

Параметр	Значение
Возраст, лет	59,8±8,1
Женщины, n (%)	9 (56)
Европеоидная раса, n (%)	16 (100)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4±4,7
Систолическое АД, мм рт.ст.	139,6±9,2
Диастолическое АД, мм рт.ст.	79,3±14,0
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	103,9±79,5
BNP, пг/мл	36,3±45,5

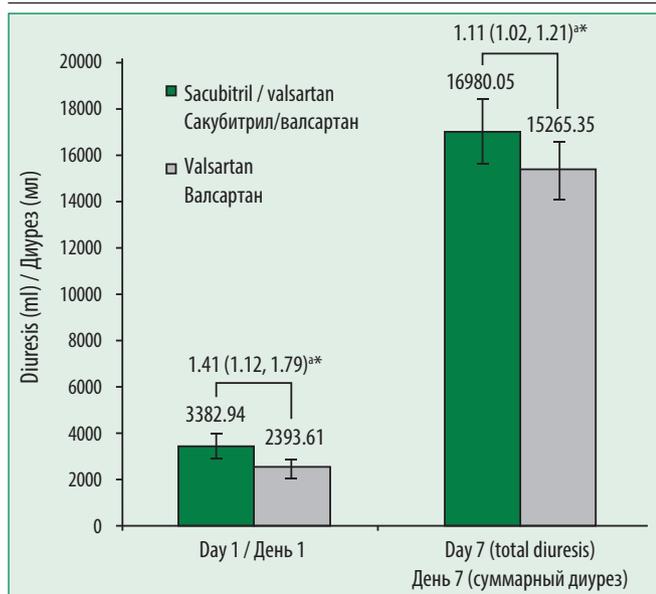


Figure 2. The level of diuresis on Day 1 and total diuresis during 7 days

Рисунок 2. Уровень диуреза в день 1 и суммарного диуреза за 7 дней

* $p < 0.05$ compared to the other group

The mean-square values are indicated; *95% confidence interval

* $p < 0,05$ по сравнению с противоположной группой

Указаны среднеквадратические значения; *95% доверительный интервал

вершили исследование. Один пациент отозвал информированное согласие и прекратил участие в исследовании. Все пациенты были представителями европеоидной расы, средний возраст составил 59,8 лет. Исходно средние значения АД составили 139,6/79,3 мм рт.ст., BNP – 36,3 пг/мл, СКФ – 103,9 мл/мин. Другие исходные характеристики приведены в табл. 1.

Результаты фармакодинамического исследования

Влияние сакубитрил/валсартана на диурез. Терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном была ассоциирована с более интенсивным диурезом (на 41%; $p < 0,05$) в день 1 (рис. 2). Кроме того, наблюдалось увеличение суммарного диуреза, измеренного в течение всего периода лечения, на 11% ($p < 0,05$). Уровень диуреза на день 7 лечения (15%, $p = 0,13$) достоверно не отличался.

Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез. В обеих группах регистрировалось увеличение натрийуреза в день 1 терапии по сравнению с исходным уровнем. В день 1 в группе сакубитрил/валсартана наблюдалась тенденция к более высокому уровню натрийуреза (на 21%, $p = 0,068$). Также не отмечено достоверных различий по уровню суммарного натрийуреза за 7-дневный период (рис. 3). При оценке экскреции натрия с мочой в определенном временном интервале было заре-

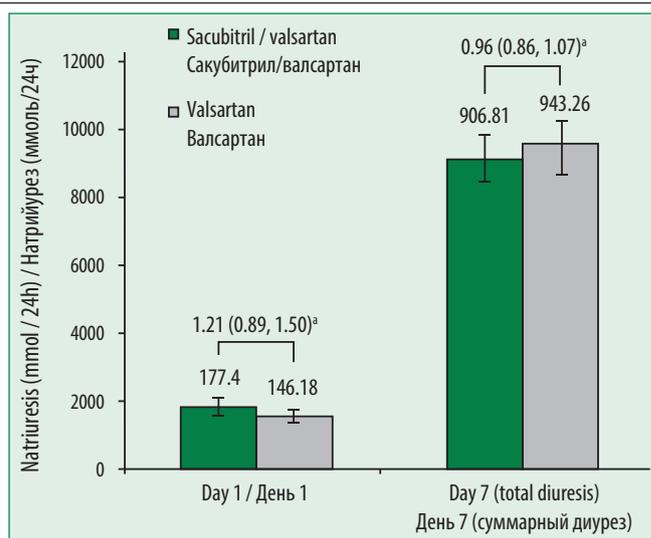


Figure 3. The level of natriuresis on Day 1 and total natriuresis during 7 days

Рисунок 3. Уровень натрийуреза в день 1 и суммарного натрийуреза за 7 дней

The mean-square values are indicated; *95% confidence interval

Указаны среднеквадратические значения; *95% доверительный интервал

гистрировано увеличение натрийуреза в группе сакубитрил/валсартана в день 1 (диапазон от 14 до 108%); статистически значимое увеличение в период 2-4 ч [относительный риск (ОР) 2,08; $p = 0,005$], 4-6 ч (ОР 1,53; $p = 0,003$), 0-6 ч (ОР 1,49; $p = 0,003$), 6-12 ч (ОР 1,42; $p = 0,040$) (рис. 4). Значимой разницы между группами по уровню натрийуреза на день 7 не отмечалось.

Влияние сакубитрил/валсартана на фракционную экскрецию натрия. Терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном ассоциировалась с увеличением фракционной экскреции натрия в день 1 в течение 12 ч после приема препарата; ($F_{\text{Na}} = [\text{UNa} \times \text{PCr}] / [\text{UCr} \times \text{PNa}] \times 100$, где UNa, PCr, Ucr и PNa – концентрация натрия в моче, креатинина в плазме, креатинина в моче и натрия в плазме, соответственно). Статистически значимое увеличение наблюдалось в периоде 4 ч ($p < 0,001$), 6 ч ($p < 0,01$) и 12 ч ($p < 0,05$) (рис. 5). Не получено достоверных различий при оценке фракционной экскреции натрия на день 7.

Влияние сакубитрил/валсартана на АД. В группе сакубитрил/валсартана регистрировалось снижение АД по сравнению с исходным уровнем на день 1 и день 7 терапии (рис. 6). Отмечалось статистически значимое снижение АД в день 7 в группе сакубитрил/валсартана по сравнению с группой валсартана (среднеквадратические значения [95% доверительный интервал]); день 1: систолическое АД (-7,78 [-16,59; 1,04] мм рт.ст., $p = 0,079$); диастолическое АД (-1,46 [-6,75; 3,83]; $p = 0,562$) и день 7: систолическое АД (-13,59 [-21,91; -5,27] мм рт.ст., $p < 0,05$), диастолическое АД (-6,65 [-12,53; -0,77] мм рт.ст., $p < 0,01$).

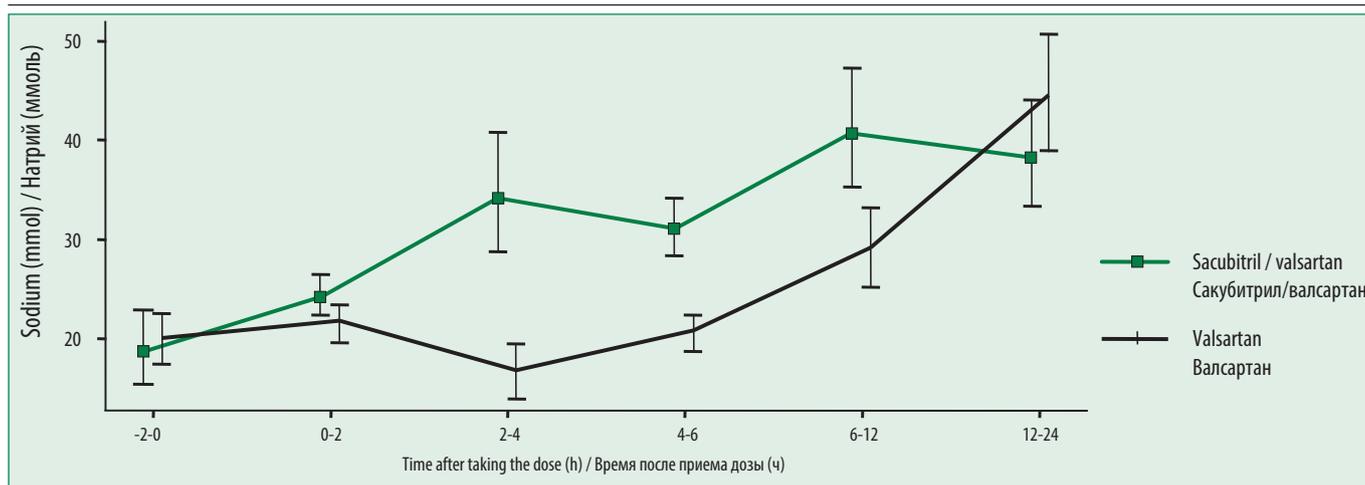


Figure 4. Mean-square values of sodium excretion in urine (mmol) on Day 1 at certain time intervals
Рисунок 4. Среднеквадратические показатели экскреции натрия с мочой (ммоль) в день 1 в определенные временные интервалы

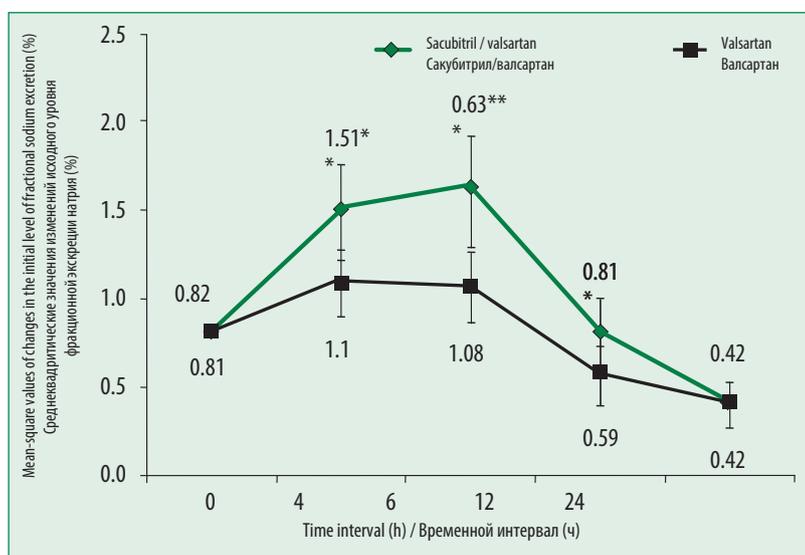


Figure 5. Fractional excretion of sodium on Day 1
Рисунок 5. Фракционная экскреция натрия в день 1
*** $p < 0.01$; ** $p = 0.01$; * $p < 0.05$ compared with the other group
The mean values are indicated initially (0 hours on Day 1) and at other time points; the mean-square values are indicated; 95% confidence interval
*** $p < 0.01$; ** $p = 0.01$; * $p < 0.05$ по сравнению с противоположной группой
Средние значения указаны исходно (0 ч в день 1) и в других временных точках; указаны среднеквадратические значения; 95% доверительный интервал

после приема препарата (различия между группами - 13,31 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,001$), а также на 7-й день через 6 ч после приема препарата (разница: - 18,85 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,04$). Терапия сакубитрилом/валсартаном приводит к большему снижению по сравнению с исходными значениями уровня MR-proANP на 7-й день по сравнению с 1-м днем (табл. 2).

BNP. В группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой контроля наблюдалось временное увеличение уровня BNP в плазме в 1 день, статистически значимая разница отмечалась в интервале 2 ч и 4 ч после приема препарата ($p = 0,046$ и $p = 0,047$, соответственно). На 7-й день терапии уровень BNP в плазме достоверно не отличался между группами и не отличался в различные интервалы времени после приема препарата, в отличие от показателей 1 дня (табл. 2).

NT-Pro BNP. Уровень NT-proBNP в группе сакубитрила/валсартана был ниже со 2 дня (24 ч) по 7-й день, однако, разница не была статистически достоверной (табл. 2).

Влияние сакубитрил/валсартана на уровень биомаркеров

ЦГМФ. Терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном ассоциировалась с примерно двукратным увеличением суточной экскреции ЦГМФ на день 1 и день 7 (геометрическое соотношение между сакубитрил/валсартаном и валсартаном [95% ДИ]; день 1: 1,95 [1,50, 2,53]; день 7: 1,83 [1,34, 2,52]) (табл. 2).

MR-proANP. На фоне терапии сакубитрил/валсартаном регистрировалось статистически значимое снижение уровня MR-proANP в плазме в 1 день через 6 ч

Безопасность и переносимость

Валсартан и сакубитрил/валсартан, как правило, хорошо переносились пациентами с АГ. Из 16 пациентов, включенных в исследование, у 4 (25%) было зарегистрировано, по крайней мере, одно НЯ. Только один пациент из четырех (6,7%) получал сакубитрил/валсартан и 3 пациента (18,8%) – валсартан. В группе сакубитрил/валсартана в качестве НЯ была зарегистрирована зубная боль, а в группе валсартана – боль в верхних отделах живота, дизурия и головная боль. Все НЯ соответствовали средней степени тяжести, за исклю-

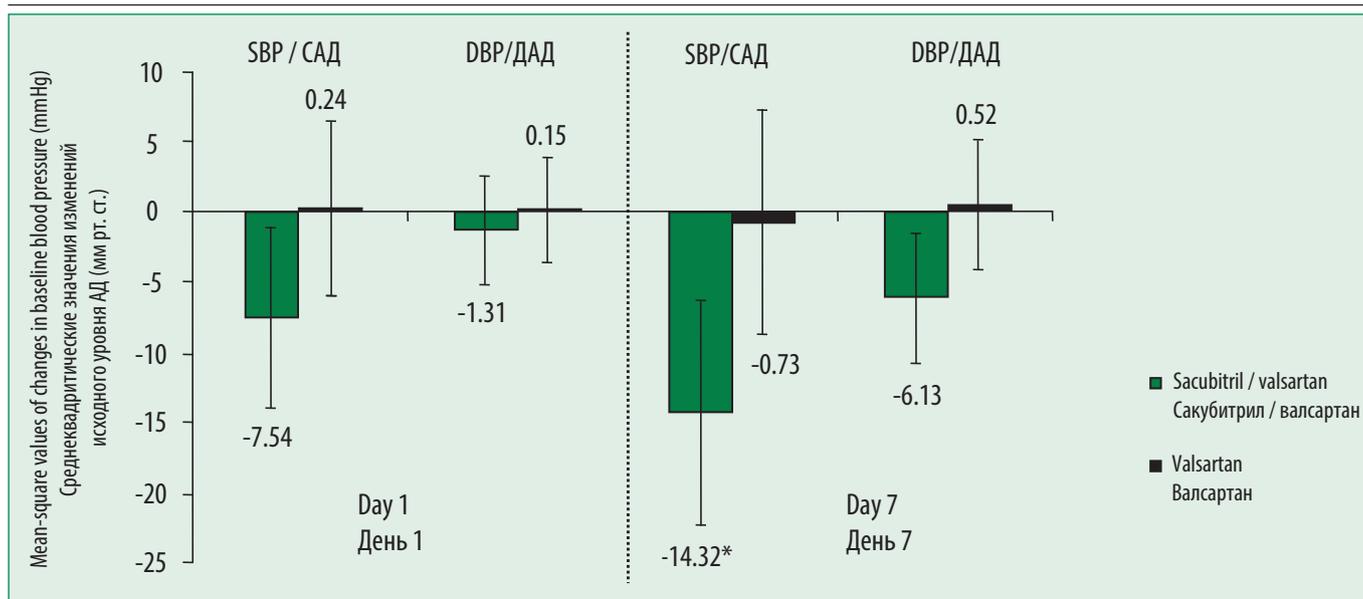


Figure 6. Changes in blood pressure level on Day 1 and Day 7

Рисунок 6. Изменения уровня АД в день 1 и день 7

* $p < 0.01$ compared to the opposite group; 95% confidence interval

SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure

* $p < 0,01$ по сравнению с противоположной группой; 95% доверительный интервал

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

чением дизурии легкой степени. По мнению исследователей, ни одно из НЯ не было связано с исследуемым препаратом, и ни в одном случае не потребовалось прекращения исследуемой терапии. Один пациент выбыл из исследования после отзыва информированного согласия. Не регистрировалось никаких клинически значимых изменений в биохимическом или общем анализе крови, а также в моче. Не было зарегистрировано ни одного летального исхода или СНЯ.

Обсуждение

В данном исследовании проводилась оценка эффектов сакубитрил/валсартана по сравнению с валсартаном на натрийурез, диурез, АД и динамику уровня биомаркеров у пациентов с АГ. Сакубитрил/валсартан хорошо переносился, и по сравнению с валсартаном приводил к увеличению диуреза, натрийуреза и фракционной экскреции натрия в день 1 и общего диуреза с 1-го по 7-й день терапии. Таким образом, терапия сакубитрил/валсартаном ассоциирована с преходящим повышением натрийуреза и диуреза у пациентов с АГ по сравнению с валсартаном, что соответствует механизму действия сакубитрил/валсартана.

Не регистрировалось статистически значимого различия по уровню суммарного 7-дневного натрийуреза. Это, вероятно, связано с отсутствием стойкого натрийуретического эффекта сакубитрил/валсартана, что отличает его от диуретиков. Данные результаты не являются неожиданными, так как экскреция натрия ре-

гулируется почками, и, возможно, имеет место активация контррегуляторных механизмов, активируемых независимо от действия НУП и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к реабсорбции натрия. Кратковременный натрийуретический эффект может обеспечить клиническое преимущество сакубитрил/валсартана над диуретиками в связи с низким риском гипонатриемии.

В группе сакубитрил/валсартана по сравнению с группой валсартана наблюдалось более эффективное снижение уровня систолического и диастолического АД в динамике на день 1 и день 7 терапии. На фоне терапии валсартаном не отмечалось значимого снижения АД по сравнению с исходным уровнем на день 1 и день 7. Отсутствие дополнительного снижения уровня АД на фоне терапии валсартаном обусловлено тем, что пациенты уже получали валсартан в течение 7 дней в вводном периоде. В большом исследовании фазы 2 у пациентов с АГ ($n = 1328$), терапия сакубитрил/валсартаном в дозе 200 и 400 мг 1 р/сут ассоциировалась со снижением среднего клинического систолического и диастолического АД на 5,3 и 6,3 мм рт.ст. по сравнению с валсартаном в дозе 160 и 320 мг, соответственно ($p < 0,05$) [6].

На фоне терапии сакубитрил/валсартаном отмечалось устойчивое повышение, примерно в 2 раза, экскреции цГМФ с мочой, что свидетельствует о стойком ингибировании неприлизина на протяжении всего периода лечения. Полученные данные демонстри-

Table 2. Change in the level of biomarkers on Day 1 and Day 7
Таблица 2. Динамика уровня биомаркеров на день 1 и день 7

Дни	Сакубитрил/валсартан среднеквадратические значения (95% ДИ)	Валсартан среднеквадратические значения (95% ДИ)	Соотношение терапии (Сакубитрил/валсартан vs Валсартан [95% ДИ])	p
цГМФ, (нмоль/24 ч)				
день 1	1085,76 (867,64; 1358,71)	557,53 (448,87; 692,51)	1,95 (1,50; 2,53)	<0,001
день 7	1107,04 (869,95; 1408,76)	603,90 (474,68; 768,30)	1,83 (1,34; 2,52)	0,001
Дни	Сакубитрил/валсартан среднеквадратические значения (95% ДИ) Динамика по сравнению с исходными показателями	Валсартан среднеквадратические значения (95% ДИ) Динамика по сравнению с исходными показателями	Сравнение терапии Сакубитрил/валсартан против Валсартан (95% ДИ)	p
MR-proANP (пмоль/л) 12 ч				
день 1	-19,77 (-32,56; -6,98)	-15,20 (-27,10; -3,31)	-4,57 (-20,64; 11,51)	0,542
день 7	-23,09 (-35,90; -10,28)	-10,27 (-22,61; 2,06)	-12,82 (-29,98; 4,34)	0,126
BNP (пг/мл) 12 ч				
день 1	85,93 (23,34; 148,52)	8,51 (-48,97; 65,99)	77,41 (-5,33; 160,16)	0,064
день 7	38,45 (-13,98; 90,88)	25,79 (-24,48; 76,06)	12,66 (-59,98; 85,30)	0,722
NT-proBNP (пг/мл) 12 ч				
день 1	61,46 (3,83; 119,09)	33,17 (-22,28; 88,62)	28,29 (-47,77; 104,35)	0,438
день 7	12,22 (-26,18; 50,62)	47,27 (8,85; 85,68)	-35,04 (-89,58; 19,49)	0,198

цГМФ – циклический 3',5'-аденозинмонофосфат; MR-proANP – предсердный натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид,
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

руют, что, несмотря на транзиторный натрийуретический и диуретический эффект сакубитрил/валсартана, действие препарата приводит к стойкому повышению уровня ANP и его вторичного мессенджера цГМФ, и, как следствие – к вазодилатации, ингибированию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, предотвращению ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Биомаркеры нейрогуморальной регуляции, такие как MR-proANP и NT-proBNP, являются ценными предикторами общей смертности пациентов с АГ [11]. В данном исследовании терапия сакубитрил/валсартаном была ассоциирована со снижением уровня MR-proANP и NT-proBNP в плазме. Так как MR-proANP и NT-proBNP не являются субстратами неприлизина, но их уровень изменяется в ответ на гемодинамические изменения и перегрузку миокарда, снижение их концентрации свидетельствует об уменьшении гемодинамической нагрузки на миокард. Возможно, снижение нагрузки на миокард было связано с увеличением натрийуреза и диуреза и снижением уровня АД, что демонстрирует дополнительные преимущества сакубитрил/валсартана, достигаемые не только за счет блокады рецепторов АТ₁. По данным предыдущего исследования терапия сакубитрил/валсартаном у пациентов с ХСН ассоциировалась с увеличением уровня цГМФ и снижением NT-proBNP в плазме (p<0,01) [12].

На фоне терапии сакубитрил/валсартаном регистрировалось временное увеличение BNP в день 1 лечения, что не наблюдалось в группе терапии валсартаном. Эти результаты свидетельствуют о том, что неприлизин, по крайней мере, в некоторой степени участвует в деградации BNP. На день 7 не отмечалось значимых различий между группами по уровню BNP, что, вероятно, связано с более низкой аффинностью неприлизина к BNP и ограниченной ролью неприлизина в деградации BNP по сравнению с ANP и CNP [13].

Заключение

Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют, что эффекты сакубитрил/валсартана связаны с ингибированием неприлизина и блокадой рецепторов АТ₁, а не только с изолированной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в связи с чем препарат обладает клинически значимым преимуществом в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как АГ и ХСН.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Новартис, что никак не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Novartis company, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-nepriylisin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
2. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-23.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
4. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-nepriylisin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
5. Dahlöf B. Valsartan and the renin-angiotensin-aldosterone system: blood pressure control and beyond. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000;1:S14-S16.
6. Ruilope L.M., Dukat A., Bohm M., et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and nepriylisin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010;375:1255-66.
7. Kario K., Sun N., Chiang F.T., et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor nepriylisin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension.* 2014;63:698-705.
8. Voors A.A., Dorhout B., van der Meer P. The potential role of valsartan + AHU377 (LCZ696) in the treatment of heart failure. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22:1041-7.
9. Segura J., Salazar J., Ruilope L.M. Dual neurohormonal intervention in CV disease: angiotensin receptor and Nepriylisin inhibition. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22:915-25.
10. Mangiafico S., Costello-Boerrigter L.C., Andersen I.A., et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J.* 2013;34:886-893c.
11. Cannone V., McKie P.M., Burnett J.C.Jr. Can a cardiac peptide predict mortality in human hypertension? *Hypertension.* 2011;57:670-1.
12. Kobalava Z., Averkov O., Meray I., et al. Natriuretic peptide inhibition in the presence of angiotensin receptor blockade following short-term treatment with LCZ696 in heart failure patients: effect on ANP, BNP, NT-proBNP and cGMP. *Eur Heart J.* 2011;32 (Abstract Supplement):784-5.
13. Potter L.R. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J.* 2011;278(11):1808-17.

About the Authors:

Zhanna D. Kobalava - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Svetlana V. Villevalde - MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Imad A. Meray - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Olga I. Lukina – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Виллевалде Светлана Вадимовна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Мерай Имад Ахмадович – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Лукина Ольга Ивановна – аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН