

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Эффективность, клинико-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности

С.А. Галочкин, Э.Р. Казахмедов, В.В. Толкачева, Н.Х. Багманова

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва

**Для корреспонденции:**  
В.В. Толкачева. ГКБ им. В.В. Виноградова, Москва, Вавилова, 61. [tolkachevav@mail.ru](mailto:tolkachevav@mail.ru).

**Для цитирования:**  
Галочкин С.А., Казахмедов Э.Р., Толкачева В.В., Багманова Н.Х. Эффективность, клинико-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Клин фармакол тер* 2020; 29(1):25-30 [Galochkin SA, Kazakhmedov ER, Tolkacheva VV, Bagmanova NK. Efficacy, clinical and hemodynamic effects, safety and tolerability of sacubitril/valsartan in early initiation in patients with decompensated heart failure. *Klinicheskaia farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020; 29(1):25-30 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-25-30.

**Цель.** Оценка эффективности, клинико-гемодинамических эффектов, безопасности и переносимости сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии в стационаре у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН).

**Материал и методы.** В открытое исследование были включены 30 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу эпизода ОДСН II-IV класса по NYHA и фракцией выброса  $\leq 40\%$  (83,3% мужчин, средний возраст 66,0 лет). Пациенты получали первую дозу исследуемого препарата не позднее, чем за 6 ч до выписки из стационара. Период активного лечения составил 26 недель. Через 12 и 26 недель оценивали число пациентов, достигших целевой дозы 400 мг/сут, а также динамику симптомов и биомаркеров сердечной недостаточности (СН). В течение всего периода исследования регистрировали нежелательные явления.

**Результаты.** Целевую дозу исследуемого препарата через 12 недель получали 21 (70,0%) пациент, через 26 недель — 21 (77,8%). У большинства пациентов было достигнуто значительное снижение выраженности основных симптомов и активности биомаркеров СН. Три пациента прекратили лечение из-за нежелательных явлений, в то время как остальные завершили исследование в соответствии с протоколом.

**Заключение.** Сакубитрил/валсартан является хорошо переносимым и эффективным препаратом, обладающим высоким профилем безопасности у пациентов с ОДСН с низкой фракцией выброса.

**Ключевые слова.** Сердечная недостаточность, сакубитрил/валсартан, терапия.

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины остается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в связи с ее широкой распространенностью, неблагоприятными течением и исходами. ХСН — ведущая причина госпитализаций лиц старше 65 лет в развитых странах, при этом ожидается дальнейшее увеличение распространенности ХСН в мире [1]. За последние десятилетия значительно усовершенствовались методы диагностики и лечения больных со стабильным течением ХСН, однако в отношении пациентов с проявлениями острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) данные ограничены. ОДСН характеризуется быстрым появлением и нарастанием признаков и симптомов недостаточности кровообращения как *de novo*, так и на фоне уже имеющейся ХСН. ОДСН является наиболее частой причиной госпитализации пациентов с ХСН, а также повторных госпитализаций в течение 12 мес после выписки из стационара [2,3]. Частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки из стационара может достигать 25%, а смертность — 10% [4]. Именно поэтому пациенты с ХСН нуждаются в современной и высокоэффективной лекарственной терапии, а также в обеспечении преемственности между госпитальным и амбулаторным этапами ведения [5]. Текущая госпитализация предоставляет врачу возможность не только провести тщательное всестороннее обследование с оценкой рисков, но также оптимизировать или иницировать терапию ХСН препаратами с доказанной эффективностью и тем самым улучшить прогноз.

Неприлизин — один из нескольких ферментов, участвующих в метаболизме амилоида Р головного мозга и спинномозговой жидкости и нейтрализующих систему натриуретических пептидов. Однако под действием ингибиторов неприлизина увеличивается концентрация ангиотензина WW, который, как известно, является вазоконстриктором. В связи с этим была предложена двойная молекула сакубитрил/валсартан (Юперлио®), которая подавляет активность неприлизина (сакубитрил) и блокирует рецепторы к ангиотензину II 1-го типа (валсартан). В исследовании PARADIGM-HF (n=8442) сакубитрил/валсартан достоверно превосходил ингибитор АПФ эналаприл по клинической эффективности, которую оценивали на основании сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу ОДСН у больных с сохраняющейся клинической картиной ХСН несмотря на лечение β-адреноблокаторами в максимальных переносимых дозах, антагонистами минералокортикоидных рецепторов в оптимальных дозах и диуретиками и коррекцию образа жизни. При лечении комбинированным препаратом было отмечено снижение частоты серьезных нежелательных явлений (НЯ) и частоты прекращения лечения вследствие НЯ по сравнению с контролем. Однако результаты были получены преимущественно среди стабильных амбулаторных больных ХСН, что могло служить причиной недостаточно активного внедрения препарата в клиническую практику, несмотря на включение его в рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности [6-9]. По данным регистра больных с сердечной недостаточностью (GWTG-HF), только 2,3% госпитализированных пациентов был назначен сакубитрил/валсартан до выписки из стационара, хотя показания к его применению имелись у 70% пациентов [10]. Одной из возможных причин было отсутствие данных о переносимости и безопасности препарата при его раннем назначении.

В недавно проведенном исследовании PIONEER-HF (n=887) у больных с ХСН и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), госпитализированных с ОДСН, назначение сакубитрил/валсартана после стабилизации гемодинамики ассоциировалось с более выраженным снижением уровня NT-proBNP по сравнению с таковым при лечении эналаприлом [11,12]. Еще одним перспективным биомаркером при ХСН считают стимулирующий фактор роста (sST2). Этот белок является членом семейства рецепторов интерлейкина-1 и определяется в трансмембранной форме на кардиомиоцитах и в растворимой форме (sST2) в сыворотке крови [13]. Если натрийуретические пептиды являются маркерами наличия ХСН, то sST2 определяет риск развития осложнений.

В исследовании TRANSITION (n=1002) 90% пациентов получали сакубитрил/валсартан в дозах от 100 до 400 мг/сут, при этом 50% достигли целевой дозы через 10 недель. В обоих исследованиях препарат обдал хорошим профилем безопасности и низкой частотой отмены [14]. Результаты исследования TRANSITION

показывают, что сакубитрил/валсартан может быть рекомендован пациентам в ранние сроки после эпизода ОДСН.

Целью исследования было оценить клинико-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с ОДСН.

## Материал и методы

В открытое проспективное исследование включали мужчин и женщин в возрасте ≥18 лет, госпитализированных в городской стационар с ОДСН (*de novo* или декомпенсацией ХСН) и сниженной ФВ ≤40% на скрининге. Пациенты не получали внутривенные диуретики и инотропные средства на протяжении не менее 24 ч до назначения сакубитрил/валсартана, а также вазодилаторы, за исключением нитроглицерина. Систолическое АД (САД) составляло ≥110 мм рт. ст. на протяжении не менее 6 ч до инициации сакубитрил/валсартана по данным неоднократных измерений.

Не включали пациентов с гиперчувствительностью к сакубитрилу, валсартану или любым блокаторам ангиотензиновых рецепторов, симптоматической гипотензией и/или САД <110 мм рт. ст. или >180 мм рт. ст., расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКД-EP1 <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, гиперкалиемией >5,4 ммоль/л, ангионевротическим отеком в анамнезе (наследственным, идиопатическим или связанным с предшествующей терапией ингибиторами АПФ или антагонистами ангиотензиновых рецепторов), тяжелым нарушением функции печени, билирумином циррозом и холестаазом.

Все пациенты перед проведением процедур исследования подписали информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Исходную дозу сакубитрил/валсартана выбирали врач-исследователь в соответствии с инструкцией по применению препарата. Ингибиторы АПФ отменяли за 36 ч до назначения препарата. Период активного лечения составил 26 недель. Дозу титровали с интервалом 2-4 недели на основании оценки клинического статуса и лабораторных данных. При необходимости допускались снижение дозы или временная отмена препарата.

Через 12 и 26 недель оценивали число пациентов, получающих целевую дозу препарата 400 мг/сут.

В течение всего периода исследования оценивали параметры безопасности на основании жизненно-важных показателей, лабораторных данных, ЭКГ и НЯ. АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) и НЯ фиксировались пациентами в индивидуальном дневнике самоконтроля. Все пациенты могли связаться с врачом по телефону или электронной почте. Концентрацию NT-proBNP определяли на настольном иммунохемилюминесцентном анализаторе PATHFAST® (LSI Medicine Corporation, Япония), концентрацию sST2 измеряли в плазме крови иммунохроматографическим тестом латерального типа на экспресс-анализаторе ASPECT Plus (Critical Diagnostics, США).

Результаты анализировали с использованием пакета программ SPSS Statistics 22.0. Результаты считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ . Показатели представлены в виде медианы и межквартильного размера или средних значений и стандартных отклонений.

**ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов**

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	25 (83,3)
Возраст, лет	66,0 [58,0;76,0]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,2±4,2
Курение, n (%)	11 (36,7)
Причина ХСН, n (%)	
ИБС	20 (66,7)
Артериальная гипертензия	7 (23,3)
Дилатационная кардиомиопатия	3 (10,0)
Длительность ХСН, лет	3,8 [2,0;4,1]
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (90,0)
ИБС, n (%)	21 (70,0)
Инфаркт миокарда, n (%)	20 (66,7)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	17 (56,7)
Инсульт, n (%)	7 (23,3)
Сахарный диабет, n (%)	15 (50,0)
Хроническая болезнь почек 1-3 стадии, n (%)	11 (36,7)
ХОБЛ, n (%)	4 (13,3)
Аорто-коронарное шунтирование, n (%)	3 (10,0)
Чрескожное вмешательство на коронарных артериях, n (%)	5 (16,7)
Кардиостимулятор/кардиовертер, n (%)	1 (3,3)
ХСН <i>de novo</i> , n (%)	5 (16,7)
Госпитализации с ОДСН за 12 мес, n (%)	21 (70,0)

**ТАБЛИЦА 2. Медикаментозная терапия по поводу ХСН**

Препарат	n (%)
Ингибитор АПФ/антагонист ангиотензиновых рецепторов, n (%)	16 (53,3)
Бета-адреноблокатор, n (%)	23 (76,6)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	16 (53,3)
Петлевые диуретики, n (%)	17 (56,6)
Дигоксин, n (%)	9 (30,0)

## Результаты

С января по июнь 2019 года в исследование были включены 30 пациентов, в том числе 25 мужчин и 5 женщин (табл. 1). По направлению из поликлиники поступили 14 (46,7%) пациентов, остальные доставлены бригадами скорой помощи. Десять (33,3%) пациентов исходно были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, в котором они находились в течение в среднем 67,7±11,6 ч. Рекомендованную для лечения ХСН трехкомпонентную терапию (ингибитор АПФ/антагонист ангиотензиновых рецепторов + β-адреноблокатор + антагонист минералокортикоидных рецепторов) принимали чуть более половины пациентов в дозах, значительно ниже целевого уровня (табл. 2).

В стационаре пациенты получали лечение в соответствии со стандартами. Введение вазодилататоров (во всех случаях нитроглицерина) проводилось у 12 (40%) пациентов. В качестве петлевого диуретика применяли фуросемид. Внутривенный путь введения фуросемида при поступлении был выбран у 25 (83,3%) больных в средней дозе 60,0 [50,0; 80,0] мг. Среднее время перехода с внутривенной на пероральную форму составило 5,0 [4,0;7,8] дней.

Сакубитрил/валсартан был назначен в рекомендуе-

мой начальной дозе 200 мг/сут 15 пациентам и в дозе 100 мг/сут 15 больным, которые до включения в исследование получали небольшие дозы ингибитора АПФ или антагониста ангиотензиновых рецепторов. Лечение было начато в среднем через 9,5 [8,0;10,0] суток после госпитализации, общая продолжительность которой составила 10,2±1,9 суток.

Целевую дозу исследуемого препарата через 12 недель получали 21 (70,0%) пациент, через 26 недель – 21 (77,8%) (табл. 3). В одном случае титрование дозы не проводилось из-за развития симптоматической артериальной гипотензии. Через 26 недель 5 пациентов получили исследуемый препарат в дозе 100 мг 2 раза в день. У четырех из них наблюдалось снижение рСКФ. У одного пациента к 26-й неделе препарат был отменен в связи с развитием гиперкалиемии, два пациента умерли.

*Клинико-гемодинамические эффекты.* Систолическое и диастолическое АД на фоне лечения достоверно не изменилось (табл. 4).

У большинства пациентов было достигнуто значительное уменьшение выраженности основных симптомов ХСН с переходом пациентов в более низкий функциональный класс (табл. 5).

У всех пациентов определяли морфофункциональные параметры сердца по данным эхокардиографии исходно и через 26 недель терапии сакубитрил/валсартаном (табл. 6). Выявлено достоверное увеличение ФВ ЛЖ с 27,92±8,15 до 36,05±12,73% (p=0,004), а также достоверное снижение систолического давления в легочной артерии с 55,10±15,53 до 38,80±16,6 мм рт. ст. (p=0,003).

При анализе динамики биомаркеров ХСН на фоне лечения сакубитрил/валсартаном установлено достоверное снижение концентрации как NT-proBNP с 3199,5 [1349,5;5297,5] до 1191,0 [777,0;1949,0] нг/мл (p<0,05), так и sST2 с 64,65 [36,2;108,6] до 53,2 [34,6;69,9] нг/мл (p<0,05).

*Безопасность и переносимость.* Терапия сакубитрил/валсартаном хорошо переносилась пациентами. Один пациент выбыл из исследования из-за гиперкалиемии, а два пациента умерли (табл. 7). Остальные 27 (90%) пациентов завершили программу в соответствии с прото-

**ТАБЛИЦА 3. Динамика титрования дозы, n (%)**

Доза, мг/сут	Исходно (n=30)	Неделя 12 (n=30)	Неделя 26 (n=27*)
100	15 (50,0)	2 (6,7)	1 (3,7)
200	15 (50,0)	7 (23,3)	5 (18,5)
400	0	21 (70,0)	21 (77,8)

Примечание: \*два пациента умерли, а один прекратил лечение из-за гиперкалиемии

**ТАБЛИЦА 4. Динамика АД на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)**

Параметры	Исходно	Неделя 26
САД, мм рт. ст.	113,3 [101,0;124,4]	117,9 [110,6;120,7]
ДАД, мм рт. ст.	70,1 [68,4;74,1]	70,7 [68,8;75,0]

**ТАБЛИЦА 5. Динамика клинко-функциональных показателей на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)**

Параметр	Исходно (n=30)	Неделя 26 (n=27)
Функ. класс по NYHA, n (%)		
I	0	6 (22,2)
II	9 (30,0)	21 (77,8)
III	14 (46,7)	0
IV	7 (23,3)	0
Одышка при нагрузке, n (%)		
Нет	0	6 (22,2)
Легкая	5 (16,7)	19 (70,3)
Умеренная	20 (66,6)	2 (7,5)
Тяжелая	5 (16,7)	0
Слабость, n (%)		
Нет	3 (10,1)	14 (51,9)
Легкая	7 (23,3)	13 (48,1)
Умеренная	20 (66,6)	0
Ортопноэ, n (%)		
Нет	17 (56,7)	27 (100,0)
1 подушка	11 (36,6)	0
2 подушки	2 (6,7)	0
Отеки, n (%)		
Нет	4 (13,4)	16 (59,2)
Следы	8 (26,6)	7 (25,9)
1+	12 (40,0)	4 (14,9)
2+	4 (13,3)	0
3+	2 (6,7)	0
Хрипы, n (%)		
Нет	22 (73,3)	27 (100,0)
Менее трети площади легких	8 (26,7)	0
Гепатомегалия, n (%)	12 (40,0)	0

колом. Наиболее частыми НЯ были снижение рСКФ (n=5), артериальная гипотензия (n=4), госпитализации по поводу декомпенсации СН (n=2), фибрилляция предсердий (n=1), пневмония (n=1).

Назначение сакубитрил/валсартана сопровождалось достоверным улучшением функционального состояния печени (табл. 8).

### Обсуждение

В данном исследовании изучались клинко-гемодинамические эффекты, безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана при ранней инициации терапии у пациентов с ОДСН. Было показано, что препарат является эффективным, хорошо переносится и обладает высоким профилем безопасности. Целевую дозу исследуемого препарата через 12 недель получали 70,0% больных, через 26 недель – 77,8%. У подавляющего большинства пациентов в течение 26 недель было достигнуто значительное уменьшение выраженности основных симптомов ХСН с переходом в более низкий функциональный класс, достоверное увеличение ФВ ЛЖ и снижение систолического давления в легочной артерии, а также снижение содержания NT-proBNP. Концентрация sST2, являющегося маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН, также значительно снизилась. Частота развития НЯ составила 10%.

ХСН с низкой ФВ остается одной из самых серьезных проблем ведения пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Она является частой

причиной госпитализаций, ведет к увеличению расходов и преждевременной смерти пациентов. На сегодняшний день большинство врачей используют алгоритм лечения ХСН, рекомендованный Европейским обществом кардиологов в 2016 г. [8]. Данный алгоритм можно разделить на две части. Первая – это классическая нейрогуморальная тройная блокада, предполагающая применение β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов минералокортикоидных рецепторов, вторая включает новый препарат сакубитрил/валсартан. Как известно, блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа являются альтернативой ингибиторам АПФ по данным результатов крупномасштабных исследований [14–17]. В отличие от ингибиторов АПФ, они не влияют на метаболизм кининов, что потенциально снижает риск развития ангионевротических осложнений. В наиболее крупном многоцентровом рандомизированном исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан сравнивали с эналаприлом (оба препарата назначали в дополнение к стандартной терапии) у больных с ХСН. Лечение сакубитрил/валсартаном привело к достоверному снижению относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 20% и от любых причин на 16%, а также риска госпитализаций по поводу ХСН на 21% [6].

В нашем исследовании при лечении сакубитрил/валсартаном основные симптомы ХСН значительно уменьшились, что сопровождалось достоверным снижением содержания NT-proBNP через 26 недель. Если натриуретические пептиды являются маркерами наличия ХСН, то sST2 определяет риск развития осложнений и позволяет оценить прогноз при ХСН. На концентрацию sST2 существенно не влияют возраст, индекс массы тела и функция почек [18,19]. В исследовании PRIDE у пациентов с декомпенсированной ХСН была выявлена связь концентраций sST2 с тяжестью заболевания. Среди 600 реанимационных больных с одышкой у 346 пациентов, госпитализированных с ОДСН, уровень sST2 в сыворотке крови был значительно выше, чем у больных с некардиальной патологией. Высокая концентрация sST2 коррелировала с функциональным классом ХСН по NYHA, ФВ ЛЖ и клиренсом креатинина.

**ТАБЛИЦА 6. Динамика показателей эхокардиографии у пациентов с ХСН на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель**

Параметр	Исходно	Неделя 26	p
Аорта, см	3,52±0,29	3,48±0,41	0,567
Левое предсердие, см	4,98±0,62	4,86±0,49	0,428
КДР, см	6,09±0,98	6,00±0,76	0,089
КСР, см	4,96±1,03	4,51±0,88	0,088
ФВ ЛЖ, %	27,92±8,15	36,05±12,73	0,004
ТМЖП, см	1,27±0,30	1,23±0,35	0,460
ТЗСЛЖ, см	1,15±0,16	1,13±0,20	0,886
Правый желудочек, см	3,47±0,59	3,18±0,42	0,086
СДЛА, мм рт. ст.	55,10±15,53	38,80±16,60	0,003

Примечание: КДР и КСР – конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ – толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии



**ТАБЛИЦА 7. Частота нежелательных явлений на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)**

Нежелательное явление	n (%)
Гиперкалиемия, n (%)	1 (3,3)
Снижение рСКФ $\geq 25\%$ , n(%)	5 (16,6)
Артериальная гипотензия, n (%)	4 (13,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (3,3)
Декомпенсация сердечной недостаточности, n (%)	2 (6,6)
Пневмония, n (%)	1 (3,3)
Смерть, n (%)	2 (6,6)

Примечание: один пациент умер внезапно и один - от острой сердечной недостаточности

**ТАБЛИЦА 8. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=27)**

Параметр	Исходно	Неделя 26	p
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62,9 [50,7;83,5]	62,7 [37,1;82,5]	0,837
Креатинин, мкмоль/л	103,0 [86,0;120,0]	101,0 [82,5;135,8]	0,614
Глюкоза, ммоль/л	6,4 [4,7;7,7]	6,4 [5,4;8,7]	0,386
Калий, ммоль/л	4,8 [4,3;4,8]	4,6 [4,3;4,9]	0,920
Мочевина, ммоль/л	8,6 [7,3;13,6]	6,9 [6,1;13,9]	0,247
Общий билирубин, мкмоль/л	17,0 [11,5;32,8]	17,5 [8,3;21,8]	0,731
АСТ, Ед/л	25,0 [16,0;33,4]	17,5 [14,0;20,8]	0,001
АЛТ, Ед/л	24,0 [14,0;34,7]	13,5 [9,3;21,3]	0,001
Щел. фосфатаза, Ед/л	88,5 [76,3;101,5]	75,0 [67,0;108,0]	0,702
Общий холестерин, ммоль/л	3,5 [2,9;4,6]	3,8 [2,9;4,3]	0,658
Кальций, ммоль/л	2,4 [2,3;2,4]	2,4 [2,3;2,4]	0,778
Альбумин мочи, мг/л	10,7 [1,0;24,0]	14,3 [3,8;102,9]	0,148

нина. По аналогии с BNP при нарушении систолической функции ЛЖ наблюдалась более высокая концентрация sST2, чем у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Тем не менее, sST2 оказался менее значимым маркером при диагностике ХСН, чем NT-proBNP [18,19]. Mueller и соавт. определяли концентрации sST2 у 137 больных с декомпенсацией ХСН. К концу первого года наблюдения умер 41 пациент. Медиана концентрации sST2 оказалась предиктором смертности в течение 1 года, независимым от других факторов [20]. В нашем исследовании у 84% пациентов исходная концентрация sST2 превышала принятый пороговый уровень в 35 нг/мл, что отражает риск неблагоприятных исходов. Через 26 недель выявлено достоверное снижение sST2 с 64,65 [36,2; 108,6] до 53,2 [34,6;69,9] нг/мл ( $p < 0,05$ ). Таким образом, терапия сакубитрил/валсартаном оказывала благоприятное влияние на биомаркер неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

В исследовании у 80 пациентов (средний возраст 59 лет; мужчины 76%) через 3 мес терапии сакубитрил/валсартаном наблюдалось значимое повышение ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации ЛЖ [21]. На фоне терапии отмечалось значительное снижение размеров и объемов ЛЖ, а ФВ ЛЖ увеличилась на 18% (с 28,4 $\pm$ 7,7 до 31,9 $\pm$ 8,2%;  $p < 0,001$ ). Также выявлено уменьшение индекса объема левого предсердия (с 43,7 $\pm$ 15,2 до 39,5 $\pm$ 13,9 мл/м<sup>2</sup>;  $p = 0,005$ ) и систолическо-

го давления в легочной артерии (с 42,5 $\pm$ 12,3 до 38,8 $\pm$ 12,0 мм рт. ст.;  $p = 0,012$ ). В нашем исследовании получены сходные результаты, в частности наблюдалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ с 27,92 $\pm$ 8,15 до 36,05 $\pm$ 12,73% ( $p = 0,004$ ) и снижение систолического давления в легочной артерии (с 55,10 $\pm$ 15,50 до 38,80 $\pm$ 16,60 мм рт. ст.;  $p = 0,003$ ).

В исследовании TRANSITION оценивали безопасность и переносимость сакубитрил/валсартана у пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ после эпизода ОДСН и последующей стабилизации состояния. Через 10 недель более 86% пациентов получали исследуемый препарат в дозе 200 мг 2 раза в день [22]. В нашем исследовании через 12 недель целевую дозу получали 70% пациентов, а через 26 недель – 77,8%.

Таким образом, терапия сакубитрил/валсартаном является не только эффективной, хорошо переносимой и обладает высоким профилем безопасности при назначении пациентам ХСН и низкой ФВ ЛЖ на госпитальном этапе, но и оказывает благоприятное влияние на ФВ ЛЖ и биомаркер неблагоприятного прогноза.

#### Конфликт интересов: нет.

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al., ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787–847.
- Christ M, Stork S, Dorr M, et al, Trend HF Germany Project. Heart failure epidemiology 2000–2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. Eur J Heart Fail 2016;18:1009–18.
- Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al; Heart Failure Association of the ESC. 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;15:1173–84.
- Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalisation for heart failure. Nat Rev Cardiol 2015;12:220–9.
- Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология 2018;58(6S):8–158 [Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya 2018;58(6S):8–158. (In Russ.)].
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993–1004.
- EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004062/WC500197538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf).
- 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; 18(8):891–975.
- FDA approves new drug to treat heart failure. Available at: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm).
- Ambrosy AP, Mentz RJ, Fuizat M, et al. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions. Eur J Heart Fail 2018;20:963–72.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2019;380:539–48.
- Кобалава Ж.Д. Виллевалде С.В., Лукина О.И. Прорыв в лечении больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: клиническое значение исследования PARADIGM-HF. Кардиология 2017;2:76–82 [Kobalava ZD, Villevalde SV, Lukina OI. A Breakthrough in the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: the clinical significance of the PARADIGM HF-Trial. Cardiology 2017;2:76–82 (In Russ.)].
- Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. Circulation 2004;109:2186–90.
- Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl

- J Med 2001;345:1667-5.
15. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
  16. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
  17. 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):370-7 [Kobalava ZD, Villevalde SV, Meray IA, Lukina OI. Effect of sacubitril/valsartan on natriuresis, diuresis and blood pressure in hypertensive patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):370-7 (In Russ.)].
  18. Januzzi J, Peacock W, Maisel A, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):607-13.
  19. Januzzi J, Camargo C, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95(8):948-54.
  20. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem* 2008;54(4):752-6.
  21. Maurin V, Canu A, Bernard A, et al. Early reverse remodeling and improvement of echo parameters after introduction of sacubitril/valsartan in 80 stable and well-treated HFrEF patients. *Eur J Heart Failure* 2017;19(Suppl. 1):296 (P1189).
  22. Watcher R, Senni M2, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilized heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomized TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(8):998-1007.

### Efficacy, clinical and hemodynamic effects, safety and tolerability of sacubitril/valsartan in early initiation in patients with decompensated heart failure

S.A. Galochkin, E.R. Kazakhmedov, V.V. Tolkacheva, N.Kh. Bagmanova

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the tolerability, efficacy and clinical outcomes of the initiation sacubitril/valsartan in the hospital in patients stabilized after acute heart failure (AHF).

**Material and methods.** Thirty patients admitted to the clinic for an episode of AHF II-IV class NYHA and ejection fraction  $\leq 40\%$  (83.3% males, mean age of 66.0 [58.0-76.0] years) were included into the open-label study. Patients received the first dose of the study drug at least 6 hours prior to discharge from the hospital. The period of active treatment was 26 weeks. At week 12 and 26, we evaluated the number of patients who had achieved the target daily dose of 400 mg, and changes in signs and symptoms and severity of heart failure (HF) were evaluated. During the entire period of the study, safety parameters were investigated in all patients.

**Results.** Target dose of sacubitril/valsartan (200 mg b.i.d.) was achieved in 21 (70%) patients at week 12 and in 21 (77.8%) patients at week 26. Most patients showed an improvement in signs and symptoms and severity of HF. One patient discontinued treatment due to adverse event, and two patients died from cardiovascular causes, whereas 27 (90%) patients completed the study according to the protocol.

**Conclusion.** Sacubitril/valsartan is well tolerated, effective and safe drug in patients with chronic HF and a low ejection fraction.

**Key words.** Heart failure, sacubitril/valsartan, treatment.

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** V.V. Tolkacheva. Vinogradov Muni ci - pal Clinical Hospital, Vavilova, 61, Moscow, Russia. [tolkachevav@mail.ru](mailto:tolkachevav@mail.ru).

**To cite:** Galochkin SA, Kazakhmedov ER, Tolkacheva VV, Bagmanova NKh. Efficacy, clinical and hemodynamic effects, safety and tolerability of sacubitril/valsartan in early initiation in patients with decompensated heart failure. *Kliniches - kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020; 29(1):25-30. (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-25-30.