

Опыт применения сакубитрил/валсартана в лечении артериальной гипертензии

Ощепкова Е. В.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель обзора — провести анализ антигипертензивной эффективности и безопасности комбинации сакубитрил/валсартан (сак/валс), представителя нового класса ингибиторов рецепторов ангиотензина II/неприлизина (АРНИ), у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) по данным клинических исследований, в т.ч. рандомизированных, и метаанализов, опубликованных в открытой печати. Рандомизированные клинические исследования, проведенные в разных возрастных, этнических и клинических когортах пациентов с АГ, а также выполненные метаанализы показали более значимый антигипертензивный эффект сак/валс по сравнению с монотерапией блокаторами рецепторов ангиотензина II, подтвержденный данными офисного артериального давления (АД) и 24-часового мониторинга АД. При 1-2 ст. АГ при сравнении сак/валс с валсартаном или олмесартаном продемонстрирована большая степень снижения систолического и диастолического АД на $\sim 5/2$ мм рт.ст. в исследованиях продолжительностью 8-12 нед. Установлен дозозависимый эффект сак/валс. Получен положительный опыт применения сак/валс при разных клинических вариантах АГ (рефрактерная АГ, изолированная систолическая АГ у пожилых, АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, с хронической болезнью почек), а также успешного использования сак/валс в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. В длительных исследованиях (52 нед.) у пожилых пациентов с АГ показаны положительные эффекты

сак/валс в снижении центрального аортального давления, систолического АД в ночные часы и уменьшении пульсового АД. Несколько метаанализов показали одинаковые профили переносимости по сравнению с контрольными группами и отсутствие повышенного риска нежелательных явлений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, антигипертензивные препараты, натрийуретические пептиды, класс ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/06-2023

Рецензия получена 20/07-2023

Принята к публикации 21/07-2023



Для цитирования: Ощепкова Е. В. Опыт применения сакубитрил/валсартана в лечении артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3636. doi:10.15829/1728-8800-2023-3636. EDN OVRQKP

Experience of sacubitril/valsartan therapy in hypertension

Oshchepkova E. V.

E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

The aim of the review was to analyze the antihypertensive efficacy and safety of sacubitril/valsartan combination, a representative of a new class of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNIs), in patients with hypertension (HTN) according to clinical trials, including randomized, and meta-analyses. Randomized clinical trials conducted in different age, ethnic and clinical cohorts of HTN patients, as well as meta-analyses showed a more significant antihypertensive effect of sacubitril/valsartan compared with monotherapy with angiotensin II receptor blockers, confirmed by office blood pressure (BP) and 24-hour BP monitoring. At grade 1-2 HTN, sacubitril/valsartan showed greater reduction in systolic and diastolic blood pressure by $\sim 5/2$ mm Hg compared to valsartan or olmesartan according to 8-12-week studies. A dose-dependent effect of sacubitril/valsartan was established. A favorable experience was obtained with sacubitril/valsartan use in various clinical variants of HTN (refractory HTN, isolated systolic HTN in the elderly, HTN in combination with heart

failure, with chronic kidney disease), as well as the successful use of sac/vals in combination with other antihypertensive drugs. In long-term studies (52 weeks) in elderly patients with HTN, the positive effects of sacubitril/valsartan in reducing central aortic pressure, systolic blood pressure at night and a decrease in pulse pressure have been shown. Several meta-analyses have shown similar tolerability profiles compared to controls and no increased risk of adverse events.

Keywords: hypertension, cardiovascular diseases, antihypertensive drugs, natriuretic peptides, class of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Oshchepkova E. V. ORCID: 0000-0003-4534-9890.

*Corresponding author: arthylab@list.ru

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: arthylab@list.ru

[Ощепкова Е. В.* — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4534-9890].

Received: 15/06-2023
Revision Received: 20/07-2023
Accepted: 21/07-2023

For citation: Oshchepkova E. V. Experience of sacubitril/valsartan therapy in hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3636. doi:10.15829/1728-8800-2023-3636. EDN OVRQKP

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АГЭ — антигипертензивный эффект, АД — артериальное давление, АДф — офисное измерение АД, амл — амлодипин, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (ARNI), АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ББ — β-блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, валс — вальсартан, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, Д — диуретики, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы АПФ, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИСАГ — изолированная систолическая АГ, ЛЖ — левый желудочек, НЕП — неприлизин, НУП — натрийуретические пептиды, НЯ — нежелательные явления, олм — олмесартан, ОШ — отношение шансов, ПД — пульсовое давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РАГ — резистентная АГ, РКИ — рандомизированные клинические исследования, САД — систолическое АД, САДц — центральное аортальное давление, сак — сакубитрил, сак/валс — комбинация сакубитрила/валсартана, САС — симпатoadреналовая система, СД — сахарный диабет, СМАД — мониторирование АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ССА — синдром старческой астении, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистая система, ФВ — фракция выброса, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АНР — предсердный НУП, ВНР — мозговой НУП, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание среди взрослого населения, составляющее, в среднем, 30-40%.
- Сакубитрил/валсартан — первый представитель класса ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ) — был одобрен для лечения эссенциальной АГ в 2021г в России.

Что добавляют результаты исследования?

- Клинические исследования, показали более значимый антигипертензивный эффект сакубитрила/валсартана по сравнению с монотерапией блокаторами рецепторов ангиотензина II.
- Получены положительные результаты терапии сакубитрилом/валсартаном при различных клинических вариантах АГ и его применения в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypertension (HTN) is the most common cardiovascular disease among the adult population, averaging 30-40%.
- Sacubitril/valsartan, the first member of angiotensin receptor-nepilysin inhibitors (ARNI), was approved for the treatment of essential hypertension in 2021 in Russia.

What might this study add?

- Clinical studies have shown a more significant antihypertensive effect of sacubitril/valsartan compared with monotherapy with angiotensin II receptor blockers.
- Favorable results of therapy with sacubitril/valsartan in various clinical variants of hypertension and its use in combination with other antihypertensive drugs have been obtained.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и ведущим фактором риска (ФР) других тяжелых ССЗ — ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ), нарушений ритма сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также инсульта и хронической болезни почек (ХБП). В исследовании PURE (Prospective URban Epidemiological study) подтверждена роль АГ как ведущего ФР развития фатальных и нефатальных ССЗ и смерти от всех причин [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения, в среднем, составляет 30-45% с большими вариациями в разных странах [2]. В российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) распространенность АГ в выборке населения 25-64 лет составила 44%. Антигипертензивную терапию (АГТ) принимали 60,9% женщин и 39,5% мужчин. Эффективно

лечились только 53,5% женщин и 41,4% мужчин. С возрастом доля респондентов с эффективным контролем артериального давления (АД) значительно снижалась ($p < 0,0005$) [3]. Оценка лечения амбулаторных пациентов с АГ по данным национального регистра АГ показала, что целевое АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) в 2010г достигалось у 40,2%, в 2020г — у 47,2%. С 2010 по 2020гг увеличивается число больных АГ очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) (с 18,1 до 57,3%) вследствие перенесенного ИМ, развившейся ХСН [4]. Увеличение продолжительности жизни, старение населения, увеличение числа малоподвижных пациентов с избыточной массой тела и ожирением, рост ФР создает предпосылки к повышению заболеваемости АГ во многих странах мира. Согласно прогнозу, к 2025г число пациентов с АГ увеличится на 15-20% и достигнет почти 1,5 млрд человек [5]. До 50-летнего возраста наблюдается повышение как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД). После 50 лет ДАД имеет тенденцию к снижению, а САД

прогрессивно повышается, наблюдается различная представленность разных подтипов АГ в популяции [6]. Заболеваемость АГ увеличивается с возрастом, достигая $\geq 60\%$ у лиц > 60 лет. Преобладающей формой у лиц > 60 лет становится изолированная систолическая АГ (ИСАГ), при которой повышается только САД, а ДАД снижается < 90 мм рт.ст. [7]. В последние десятилетия достигнут прогресс в понимании патофизиологии, рисков, связанных с АГ, профилактике и лечении эффективными лекарственными средствами. Получены доказательства, что снижение АД у пациентов с АГ может существенно снизить преждевременную заболеваемость ССЗ и смертность. Созданные медикаментозные и немедикаментозные методы лечения позволяют добиться коррекции АГ и предотвратить развитие ее осложнений. Несмотря на это, контроль АД у пациентов с АГ остается неудовлетворительным [8, 9], что и обуславливает то, что АГ остается большим бременем для здравоохранения в силу высокой инвалидизации, заболеваемости и смертности населения. Экспертами обсуждаются потенциальные возможности трансляции достижений фундаментальной науки в области патогенеза АГ в клиническую практику с целью поиска новых терапевтических мишеней; полагают, что среди причин недостаточной эффективности контроля АГ, связанных с медицинскими, врачебными, социальными факторами и плохой приверженностью лечению пациентов, существуют и другие механизмы АГ, противодействующие снижению АД [10]. С увеличением числа пациентов с АГ во всем мире потребность в более эффективных антигипертензивных препаратах (АГП) для достижения целевого АД и снижения риска ССЗ имеет большое клиническое значение.

Роль натрийуретических пептидов (НУП) в сердечно-сосудистой системе (ССС)

Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС) систем — ведущие механизмы развития и прогрессирования АГ, среди которых: вазоконстрикция, дисфункция эндотелия, задержка натрия, нарушение функции барорефлекса, жесткость артерий и др. Активация РААС также вызывает гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ) (ГЛЖ), фиброз, почечную дисфункцию и т.д. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), воздействующие на РААС, — основные АГП, используемые уже на старте лечения АГ в комбинации с блокаторами кальциевых каналов (БКК) или диуретиками (Д) [11, 12]. Другая гормональная система, обеспечивающая регуляцию ССС, включая уровень АД — НУП, обнаружен-

ные в 80-х годах прошлого столетия в предсердиях крыс, при введении которых животным снижалось кровяное давление и увеличивалась экскреция натрия [13]. Эти работы положили начало исследованиям сердца как эндокринного органа. В настоящее время выделено порядка 8 НУП, среди которых хорошо изучены: предсердный НУП (Atrial Natriuretic Peptide, ANP), мозговой НУП (Brain Natriuretic Peptide, BNP) и НУП С-типа, осуществляющие регуляцию и поддержание сердечно-почечного гомеостаза посредством дилатации артерий и противодействия объемной перегрузке сердца, подавления активности РААС и САС. ANP и BNP синтезируются в основном в сердце: ANP — в предсердиях при их растяжении; BNP — миоцитами желудочков в ответ на перегрузку объемом, приводящую к их растяжению; НУП С-типа вырабатывается в эндотелиальных клетках сосудов в ответ на провоспалительные цитокины. Предсердные НУП и НУП В-типа проявляют диуретические и натрийуретические эффекты за счет образования циклического гуанозинмонофосфата [14, 15]. НУП синтезируются в виде прегормонов с последующим преобразованием в активные гормоны. НУП, продуцируемые кардиомиоцитами, воздействуют на клетки-мишени через специфические рецепторы растворимой гуанилициклазы А (GC-A) и В типов. НУП усиливают натрийурез путем ингибирования реабсорбции натрия в проксимальном и дистальном отделах нефрона, что, в свою очередь, вызывает диурез. ANP и BNP высвобождаются в ответ на перегрузку давлением и объемом, вызванную сердечной недостаточностью [16]. НУП также обладают антипролиферативным и антифибротическим эффектами на органы-мишени, участвуют в метаболической регуляции: окислении липидов, образовании и дифференцировке адипоцитов, активации адипонектина, секреции инсулина и толерантности к углеводам, что может обеспечивать защиту от развития метаболического синдрома. Генетические модели гена *ANP* или рецептора GC-A подтвердили, что оба сердечных гормона имеют огромное значение для гомеостаза АД, при их дефиците или дисбалансе может развиваться АГ [17]. Исследования с использованием более сложных технологий (чувствительные масс-спектрометрические методы) показали, что у пациентов с ХСН и высоким уровнем BNP в плазме, оцениваемым с помощью обычного диагностикума (Biosite), недостаточно зрелого BNP 1-32, вследствие чего может изменяться процессинг proBNP 1-108 и/или BNP 1-32 и возникает относительный дефицит защитного НУП, что в последующем было подтверждено [18]. Данные литературы по вопросу о том, имеется ли повышение НУП или их снижение при АГ, противоречивы, генетические исследования обнаруживают генетический полиморфизм особенно на стадии

предшественников НУП [19]. Более поздние исследования свидетельствуют о существовании относительного дефицита биологически активных сердечных НУП при АГ [20].

Свойства неприлизина (НЕП) и препаратов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ)

К вазопептидазам, помимо известного ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), относится НЕП (цинксодержащая металлопротеиназа, нейтральная эндопептидаза), которая является мишенью для фармакологического воздействия. НЕП имеет большое значение для катаболизма вазоактивных пептидов и пептидов, участвующих в диурезе и натрийурезе, в т.ч. НУП, ангиотензина I, брадикинина и эндотелина-1. НЕП также вызывает деградацию опиоидных пептидов, вещества Р, пептидов, участвующих в механизмах воспаления, β -амилоидного белка и гастрин. Считают, что физиологический эффект НЕП зависит от баланса между его действием на сосудорасширяющие и сосудосуживающие пептиды. Ингибитор НЕП повышает уровни циркулирующих НУП и брадикинина, но также повышает и вазоконстрикторы — ангиотензин II и эндотелин-1. На основании теоретических и экспериментальных разработок было сделано заключение, что препарат, который одновременно ингибировал бы как НЕП, так и эффекты РААС, снижая при этом системное и почечное сосудистое сопротивление, содержание альдостерона и увеличение натрийуреза и диуреза, был бы полезным в лечении ХСН и АГ. Синергический эффект ингибирования НЕП и блокады РААС может также предотвращать фиброз и гипертрофию миокарда, повышать скорость клубочковой фильтрации и предотвращать фиброз в почках.

Создан новый класс препаратов АРНИ (ARNI), сочетающий ингибитор НЕП (сакубитрил — сак) и БРА, известный как БРА с ингибированием нейтральной эндопептидазы [16, 21]. Гидролизруется сак под воздействием карбоксилэстеразы в печени в ингибитор НЕП. На первом этапе эналаприл был объединен с сакубитрилом, который вызывал повышенный риск ангионевротического отека из-за накопления брадикинина, что препятствовало его использованию в лечении. Затем был создан препарат, получивший название LCZ696, представляющий собой двойной ингибитор рецептора ангиотензина II и НЕП в виде единой молекулы, синтезированной путем совместной кристаллизации валсартана (валс) и пролекарства-ингибитора НЕП — сак. Валс характеризуется высоким сродством к рецепторам ангиотензина II (подтип AT1) и хорошей переносимостью. В РФ комбинация сакубитрил/валсартан (сак/валс) зарегистрирована под торговым названием Юперо для лечения

больных с ХСН и эссенциальной АГ. Клинические испытания сак/валс в лечении ХСН выявили также их потенциал в контроле повышенного АД. Проведены рандомизированные клинические исследования (РКИ) в разных возрастных, этнических и различных по клинко-инструментальным характеристикам группах пациентов с АГ, а также метаанализы, показавшие хороший потенциал сак/валс в качестве АГП [22, 23]. В одном из первых крупных международных РКИ [24] изучены антигипертензивный эффект (АГЭ) и переносимость разных доз сак/валс — 100, 200 и 400 мг/сут. в сравнении с валс в дозах 80, 160 и 320 мг/сут. или плацебо. Обследовано 1328 пациентов с АГ 1-2 ст. из 18 стран. Большинство пациентов были европеоидной расы (87%) и мужчинами (57%) среднего возраста 53 года (18-75 лет), средняя продолжительность АГ составила 6,8 лет. Контроль АД осуществлялся с помощью офисного измерения АД (АДоф), у части пациентов — 24 ч мониторингирования АД (СМАД). Частота преждевременного прекращения лечения варьировала от 4 до 7% в группах изучаемого препарата и была ниже во всех группах пациентов, принимавших сак/валс, чем в группах сравнения. Значимое снижение среднего ДАД и САД регистрировалось уже в течение первой нед. лечения во всех группах активного лечения, наибольший АГЭ наблюдался к 4 нед. лечения и был максимально выражен при использовании дозы 400 мг сак/валс. В целом результаты исследования продемонстрировали, что лечение пациентов с АГ 1-2 ст. сак/валс обеспечивает большую степень снижения АД по сравнению с валс. Результаты АДоф и СМАД дали основание считать, что сак/валс по сравнению с валс в большей степени снижает САД, чем ДАД, тем самым уменьшая пульсовое давление (ПД). Известно, что высокое ПД является маркером жесткости артерий и независимым предиктором ССЗ и сердечно-сосудистой смерти [25, 26]. Его снижение может быть полезным для пациентов с ИСАГ, у которых имеет место высокая сосудистая жесткость, а также при диастолической дисфункции ЛЖ. Нежелательные явления (НЯ), развившиеся во время 8-нед. периода лечения были нечастыми, легкими и носили транзиторный характер, дозозависимости в развитии НЯ не отмечено.

В другом многоцентровом международном, включая РФ, РКИ подтверждена эффективность сак/валс по сравнению с олмесартаном (олм) у 376 пациентов АГ с 1-2 ст. АГ как по данным АДоф, так и по СМАД [27]. Следует отметить, что ранее у этих пациентов не удавалось эффективно контролировать АД 20 мг олм. Через 8 нед. лечения в группе сак/валс среднее 24-часовое САД по сравнению с группой олм статистически значимо было ниже

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра¹

- ◆ АГ является причиной СН в 95% случаев²
- ◆ У половины пациентов после постановки диагноза ХСН продолжительность жизни не превышает 5 лет³
- ◆ Дисбаланс систем САС, РААС и НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН⁴⁻⁸
- ◆ За год в России умирают более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью²

АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, САС — симпатно-адреналовая система, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, НУП — натрийуретические пептиды.

1. Messerli F.H. et al. JACC: Heart Fail. 2017; 5(8):543–551. 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13. 3. Roger V.L. et al. JAMA. 2004;292(3):344–350. 4. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>; 5. Braunwald E. JACC. 2015;65:1029–41. 6. Brewster U.C. et al. Am J Med Sci. 2003;326(1):15–24. 7. Pandey K.N. J Am Soc Hypertens. 2008 July 1; 2(4): 210–226. 8. Хирманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2016; 6(2):3–25.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru
502325/GenMed/All/0822/1

(-4,3 vs -1,1 мм рт.ст., $p < 0,001$). Большая доля пациентов достигла контроля АД с помощью сак/валс по сравнению с олм.

Изучение комбинации сак/валс

Эффективность и безопасность сак/валс у больных АГ

Исследование эффективности и безопасности сак/валс проведено у пациентов с тяжелой АГ в 8-нед. многоцентровом открытом исследовании. Пациенты с 3 ст. АГ (САД ≥ 180 , ДАД ≥ 110 мм рт.ст.) характеризуются очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Установлено экспоненциальное повышение смертности от ССЗ и инсульта с повышением АД, начиная с уровня $\geq 115/75$ мм рт.ст. [28]. В азиатской популяции выявлена более сильная связь АГ и риском развития инсульта по сравнению с европеоидной популяцией [29]. Наиболее ранний, эффективный и быстрый контроль АД у пациентов с АГ 3 ст. необходим для снижения ССР [30]. Исследование проведено с участием 35 пациентов, преимущественно мужчин японского происхождения в возрасте ≥ 20 лет с диагнозом АГ 3 ст. [31]. Средний возраст пациентов составил 51,3 года, 11,4% были ≥ 65 лет. В исследование включались ранее не леченные пациенты (с вновь диагностированной АГ или не получавшие АГП в течение 4 нед. до скрининга) с уровнем САД ≥ 180 и < 220 мм рт.ст. или уровнем ДАД ≥ 110 и < 120 мм рт.ст., а также пациенты, получавшие АГП, с уровнем САД ≥ 180 и < 220 мм рт.ст. или ДАД ≥ 110 и < 120 мм рт.ст., для которых устанавливался вводный период без лечения. Начальная доза сак/валс составила 200 мг, при недостижении ДАД < 100 и САД < 160 мм рт.ст. и отсутствии НЯ через 2 нед. или через 4 нед. ДАД < 90 и САД < 140 мм рт.ст. доза повышалась до 400 мг. Для пациентов, у которых не достигнуто целевое ДАД < 90 и САД < 140 мм рт.ст. на сак/валс в дозе 400 мг, добавлялись другие АГП в свободной или фиксированной форме, кроме БРА или иАПФ. К концу лечения большинство пациентов получали дозу в 400 мг, а 60% дополнительно получали другие АГП для достижения целевого АД. Снижение АД при приеме сак/валс наблюдалось уже на 1 нед., наибольшее снижение к 8 нед. лечения (степень снижения составила 35,3/22,1 мм рт.ст.). На 4 нед., когда еще не были добавлены другие АГП, сак/валс обеспечил снижение АД на 23,1/14,0 мм рт.ст. Снижение ПД на 8,3 $\pm$ 10,1 мм рт.ст. наблюдалось на 1 нед. лечения, максимальное его снижение на 8 нед. (среднее снижение на 13,2 $\pm$ 12,6 мм рт.ст. от исходного уровня). Целевые САД и ДАД были достигнуты в 85,7 и 100% случаев к 8 нед. Среди 48,6% пациентов, сообщивших хотя бы об одном НЯ, наиболее часто назывался назофарингит. Данное исследование показало, что препарат сак/валс, первый в классе ARNI, в целом

безопасен и эффективен, в т.ч. для снижения САД и ПД при лечении тяжелой АГ у пациентов азиатского региона.

Эффективность и безопасность сак/валс у больных с ХСН

Эффективность и безопасность сак/валс изучена у пациентов с ХСН. Проспективное исследование с участием 8442 пациентов с ХСН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $< 40\%$ PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) продемонстрировало снижение смертности и госпитализации по причине декомпенсации ХСН при лечении сак/валс по сравнению с эналаприлом. Анализ безопасности показал, что у пациентов, получавших сак/валс, чаще наблюдалась симптоматическая гипотензия, чем в группе эналаприла (14 vs 9,2%, $p < 0,001$), однако этот побочный эффект редко приводил к прекращению лечения (0,9 vs 0,7%, $p = 0,38$) [32]. В исследовании PARADIGM-HF в основном пациенты были с нормотензией.

Показана эффективность сак/валс у пациентов с ХСН со сниженной ФВ и АГ не только на уровень АД, но и на патологически измененные показатели функционального состояния сердца и сосудов [33]. Группа "вмешательства", которых лечили сак/валс, составила 30 пациентов среднего возраста 74,37 $\pm$ 3,5 лет, группа контроля — 30 пациентов сопоставимого возраста и пола. До включения в исследование всех больных лечили β -блокаторами (ББ) и вазодилататорами; после рандомизации больные группы контроля получали валс 80 мг 2 раза/сут.; группы "вмешательства" — сак/валс 50 мг 2 раза/сут., при хорошей переносимости дозу увеличивали до 100 мг 2 раза/сут. Целевое САД было < 130 , ДАД < 80 мм рт.ст. Для достижения целевого АД увеличивали дозы/или добавляли другие АГП, за исключением препаратов РААС. Клиническая эффективность в группе "вмешательства" составила 93,3%, в группе контроля — 83,3%. У больных, получавших сак/валс, выявлено значимое улучшение ФВ ЛЖ, вазодилаторной функции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, функции эндотелия (повышение оксида азота (NO) и снижение эндотелина-1), а также повышение уровня адипонектина, снижение активности матричной металлопротеиназы-9 и более выраженное снижение N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сравнении с пациентами контрольной группы.

Сак/валс и резистентная АГ (РАГ)

Получен положительный опыт применения сак/валс для лечения РАГ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в исследовании PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) [34].

У пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ часто наблюдается трудно контролируемая АГ, несмотря на использование нескольких классов АГП. Имеются данные, что РАГ встречается у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ так часто, как и в целом среди пациентов с АГ — 10-20% [35, 36]. Большая выборка пациентов, включенных в исследование PARAGON-HF, позволила *post hoc* изучить распространенность РАГ при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и влияние ингибирования НЕП на АД у них. РАГ определялась при недостижении целевого АД (САД <140, ДАД <90 мм рт.ст.), несмотря на использование трех АГП разных классов в максимально переносимых дозах, включая диуретики (Д). В конце лечения 4795 пациентов были классифицированы в соответствии с уровнем САД. РАГ определялась при САД $\geq$ 140 мм рт.ст. (при сахарном диабете (СД) $\geq$ 135 мм рт.ст.), несмотря на лечение валс, БКК и Д. РАГ к антагонистам минералокортикоидных рецепторов (АМР) определялась при недостижении целевого АД, несмотря на вышеуказанную 3-компонентную АГТ+АМР. В качестве первичной точки исследования PARAGON-HF оценивалась совокупность госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых причин. РАГ среди всех исследуемых пациентов диагностирована у 15,2%, АМР-РАГ — у 2,8%. Средний возраст пациентов с РАГ составил 72,5 $\pm$ 8,2 лет. У пациентов с РАГ был чаще СД, чем у пациентов с контролируемой АГ (60,5 vs 35,6%), регистрировался более низкий уровень NT-проBNP (744 vs 962 пг/мл), соответственно. Лечение проводилось двойным слепым методом валс (целевая доза 160 мг 2 раза/сут.) или сак/валс (целевая доза 97/103 мг 2 раза/сут.). У пациентов с РАГ степень снижения САД на 4-й и 16-й нед. лечения была более выраженной при применении сак/валс по сравнению с валс и составила, в среднем, -4,8 (от -7,0 до -2,5) и -3,9 (от -6,6 до -1,3) мм рт.ст.; с АМР-РАГ: -8,8 (от -14,0 до -3,5) и -6,3 (от -12,5 до -0,1) мм рт.ст., соответственно. Доля пациентов с РАГ, достигших целевого САД к 16-й нед., в группе сак/валс, составила 47,9%, в группе валс — 34,3% (отношение рисков 1,78, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,30-2,43); у пациентов с АМР-РАГ — 43,6 vs 28,4% (отношение рисков 2,63, 95% ДИ: 1,18-5,89) в группе валс. Число случаев сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, новых случаев инсульта и ИМ среди пациентов с РАГ за период наблюдения было выше и составило 17,3; 95% ДИ: 15,6-19,1 на 100 человеко-лет; среди пациентов с контролируемым САД — 13,4; 95% ДИ: 12,7-14,3 на 100 человеко-лет, скорректированный коэффициент составил 1,28 (95% ДИ: 1,05-1,57). Исследование показало возможность применения сак/валс в лечении РАГ у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, даже у тех,

у кого ранее не удавалось контролировать высокое АД, несмотря на лечение по меньшей мере 4 классами АГП, включая АМР.

Положительные опыт лечения РАГ с использованием сак/валс в дозе 200/400 мг получен в многоцентровом исследовании при добавлении его к $\geq$ 3-м АГП, на которых не достигалось целевое АД. Препараты РААС в дальнейшем исключались. Снижение офисных САД и ДАД составило 19,4/11,8 мм рт.ст. к 8-й нед. лечения ($p<0,001$). Частота контроля САД по данным СМАД составила 78,8% (день) и 74,2% (ночь), ДАД — 74,2% (день) и 54,5% (ночь) [37].

Эффективность и переносимость сак/валс в пожилом возрасте

Ряд исследований по изучению эффективности и переносимости сак/валс выполнен у пациентов АГ пожилого возраста ($\geq$ 60 лет). В многоцентровом РКИ PARAMETER (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Measuring Arterial Stiffness in the Elderly), в котором участвовало 12 стран с разным этническим составом пациентов, проведена оценка краткосрочных и долгосрочных эффектов (12 и 52 нед.) сак/валс по сравнению с олм на уровень центрального аортального давления (САДц), АДоф, показателей СМАД, центральной гемодинамики, жесткости артерий и NT-проBNP у пожилых пациентов с ИСАГ и повышенным уровнем ПД. В исследовании использовался новый неинвазивный метод СМАД, позволяющий оценивать САДц и центральное ПД. 432 пациента с ИСАГ рандомизированы на лечение сак/валс в дозе 200 мг или олм 20 мг в течение 4 нед. с последующим титрованием первоначальных доз. Через 12 нед. пациентам с неконтролируемым АД добавлялись другие АГП. Потребность в дополнительной АГТ была значимо реже у пациентов, получавших сак/валс, по сравнению с олм ($p<0,002$). В группе сак/валс большая доля пациентов оставалась на монотерапии по сравнению с группой олм (68% vs 53%). Дополнительная терапия амлодипином ($\pm$ гидрохлоротиазид) потребовалась 32% пациентам в группе сак/валс и 47% в группе олм. В исследовании PARAMETER впервые было показано более выраженное положительное влияние уже к 12 нед. лечения сак/валс на САДц, степень снижения которого составила 12,6 мм рт.ст. (среднее 14,6-10,6) vs 8,9 мм рт.ст. (среднее 10,9-6,9) ($p<0,01$) на олм; на центральное ПД, степень снижения составила 6,4 мм рт.ст. (7,7-5,1) vs 4,0 мм рт.ст. (5,3-2,6) ($p<0,012$), соответственно. Исследование показало преимущество сак/валс по сравнению с обычной блокадой РААС. Подчеркнуто, что к 52 нед. лечения положительная динамика в этих показателях нарастала на лечении сак/валс в отличие от лечения олм. По данным СМАД сак/валс также более

эффективно снижал САД и ПД (показатель жесткости артерий), чем олма, особенно в ночные часы. Пациенты пожилого возраста с АГ, включая ИСАГ, с СД и ХБП часто имеют нарушения суточного ритма АД и статус "нондиппера", ассоциирующиеся с высоким ССР [38]. Снижение повышенной скорости пульсовой волны (СПВ) у пациентов с ИСАГ (исходно среднее 10,2 м/с) и высокого ПД (исходно ≈ 70 мм рт.ст.), отсутствие чрезмерного снижения ДАД, обеспечивают улучшение центральной и периферической гемодинамики и не ухудшают коронарную перфузию. Эти позитивные эффекты, регистрируемые при лечении сак/валс, также важны и для лечения пациентов с АГ и ХСН с сохраненной ФВ, которые часто имеют систолическую гипертензию, высокую жесткость артерий и повышенное ПД. Снижение уровня NT-proBNP в сыворотке крови от исходного к 12 нед. лечения было больше у пациентов, получавших сак/валс (34%) по сравнению с олма (20%), к 52 нед. эта разница уменьшалась. Более выраженное снижение уровня NT-proBNP при лечении сак/валс указывает на его большую роль в снижении нагрузки на левые отделы сердца. Лечение как сак/валс, так и олма в целом хорошо переносилось. Общая частота серьезных НЯ была низкой и сходной между сак/валс (7%) и олма (5,8%).

В многоцентровом двойном слепом исследовании RATIO, включившем 907 пациентов среднего возраста 61,5 лет с ИСАГ 1-2 ст. (офисное САД составило 150-179 мм рт.ст., среднее 24-ч амбулаторное АД — 142/82,1 мм рт.ст.) была поставлена цель — определение оптимальной дозы сак/валс для пожилых пациентов [39]. Исследование проводилось в разных режимах: сак/валс в дозе 400 мг/сут. сравнивался с валс в дозе 320 мг 1 раз/сут.; валс 320 мг — со свободным сакубитрилом в дозах 50, 100, 200 или 400 мг 1 раз/сут. или с плацебо. В конце 8-нед. лечения сак/валс в дозе 400 мг в сравнении с валс в дозе 320 мг продемонстрировал большую степень снижения САД (21,8 vs 16,1 мм рт.ст.; $p < 0,05$) и 24-ч АД (13,0 vs 9,6 мм рт.ст.; $p < 0,05$), соответственно. Не выявлено различий по степени снижения САД у пациентов старше или моложе 65 лет. Авторы пришли к выводу, что сак/валс в дозе 400 мг превосходит 320 мг валс и является оптимальной дозой для снижения САД в любом возрасте, включая пожилых лиц, а также безопасен и хорошо переносится.

В РКИ изучена эффективность сак/валс при 14-нед. лечении у пациентов пожилого возраста с ИСАГ азиатской популяции [40]. 588 пациентов среднего возраста 70,7 лет с исходным уровнем САД/ДАД=160,3/84,9 мм рт.ст., и высоким ПД (75,4 мм рт.ст.), рандомизированы на лечение сак/валс или олма. Первоначально пациенты получали 100 мг сак/валс или 10 мг олма 1 раз/сут., на 4 нед.

дозу увеличивали до 200 мг и до 20 мг; на 10 нед. для пациентов с АД $> 140/90$ мм рт.ст. дозы были увеличены до 400 мг и 40 мг (соответственно для каждого препарата). На 10 нед. лечения сак/валс обеспечил большее снижение АД по сравнению с олма (22,71 vs 16,11 мм рт.ст., соответственно, $p < 0,001$). На 14 нед. снижение САД и ПД по сравнению с исходным уровнем было значительно больше при применении сак/валс, а в группе олма большее количество пациентов нуждались в повышении дозы. Оба режима лечения хорошо переносились. Исследование показало, что сак/валс более эффективен, чем олма в снижении АД у азиатских пациентов с ИСАГ пожилого возраста.

Крупное РКИ по изучению эффективности и безопасности сак/валс в сравнении с олма выполнено у японских пациентов с АГ 1-2 ст. [41]. Был включен 1161 пациент (70,5% мужчин); среднего возраста 58,7 лет; 32,9% ≥ 65 лет, 74,8% пациентов ранее лечились АГП без эффективного контроля АД. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1:1 в двойное слепое лечение сак/валс в дозе 200 мг, или сак/валс в дозе 400 мг (повышение дозы через 1 нед. приема 200 мг) или олма в дозе 20 мг 1 раз/сут. в течение 8 нед. Через 8 нед. лечения 200 мг сак/валс обеспечивал большую степень снижения САД по сравнению с олма, разница составила: -5,01 мм рт.ст. (-6,95, -3,06; $p < 0,001$). Сак/валс в дозе 400 мг также обеспечивал более выраженное снижение САД, чем олма на 8 нед. лечения, разница (95% ДИ) составила: -6,97 мм рт.ст. (-8,92, -5,03) ($p < 0,001$). Аналогичные результаты наблюдались для ДАД и ПД, причем обе дозы сак/валс обеспечивали большее снижение этих показателей по сравнению с исходным уровнем к 8 нед., чем использование олма ($p \leq 0,001$ для всех). Сак/валс в дозе 400 мг в большей степени снижал САД, ДАД и ПД, чем в дозе 200 мг. У пожилых пациентов сак/валс 200 мг и 400 мг показали большую степень снижения САД по сравнению с исходным уровнем к 8 нед. по сравнению с олма (-18,78, -19,52 и -11,51 мм рт.ст.), у лиц в возрасте < 65 лет степень снижения составила: -17,94, -20,53 и -14,10 мм рт.ст., соответственно. Разница в уровне САД, ДАД между группами сак/валс и олма оказалась больше у пациентов пожилого возраста. Обе дозы сак/валс приводили к большему снижению ПД у пожилых, чем у более молодых пациентов. К концу лечения у большей доли пациентов был достигнут целевой уровень АД сак/валс в дозе 400 мг, чем на олма в дозе 20 мг (21,8 vs 14,4%, отношение шансов (ОШ)=1,77, 95% ДИ: 1,21-2,59). В целом НЯ, включая серьезные, потребовавшие отмену лечения, были чаще на олма. Назофарингит был наиболее частым НЯ с одинаковой заболеваемостью во всех группах. Только один

случай гипотензии был зарегистрирован в группе сак/валс на дозе 400 мг. В течение 8-нед. периода лечения изменения в лабораторных показателях от исходного уровня, как правило, были небольшими. Авторы заключают, что сак/валс 200 и 400 мг превосходит по эффективности олм 20 мг в снижении САД на ~5 и 7 мм рт.ст., соответственно. Это преимущество в снижении САД является клинически значимым, т.к. известно, что снижение САД на каждые 10 мм рт.ст. снижает риск тяжелых ССЗ на 20%, ишемической болезни сердца на 17%, инсульта на 27%, ХСН на 28% и смертность от всех причин на 13% [42]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что лечение сак/валс может способствовать улучшению прогноза у пациентов с АГ, особенно лиц пожилого возраста с высокой жесткостью артерий — ведущим механизмом ИСАГ.

В исследовании Wang JG, et al. проведено сравнение сак/валс в дозе 200 мг 1 раз/сут. + амлодипин (амл) в дозе 5 мг 1 раз/сут. с монотерапией амл в дозе 5 мг 1 раз/сут. при лечении 266 пациентов азиатской популяции среднего возраста 55,4 лет с ИСАГ, неконтролируемой ранее монотерапией амл [43]. Через 12 нед. лечения комбинация сак/валс + амл значительно превосходила монотерапию амл в снижении АД. СМАД также продемонстрировало снижение 24-ч САД на 13,9 мм рт.ст. в группе сак/валс + амл по сравнению с 0,8 мм рт.ст. в группе амл ($p < 0,001$), важным фактом оказалось значимое снижение 24-ч ПД (на 5,8 vs 0,6 мм рт.ст., соответственно). Авторы заключают, что комбинация сак/валс + амл может быть эффективным средством лечения пациентов с неконтролируемой монотерапией ИСАГ у пожилых пациентов. Частота НЯ была одинаковой в разных группах (20,0 vs 21,3%, соответственно) и включала назофарингит, головокружение и инфекции верхних дыхательных путей.

Влияние сак/валс на ремоделирование ССС

Ремоделирование ССС — процесс, прогрессирующий с возрастом и при АГ, при котором в стенке артерии снижается содержание эластина, откладывается коллаген, развивается дисфункция эндотелия, меняется тонус гладкомышечных клеток и др. процессы, что в итоге приводит к артериоло- и артериосклерозу [44]. Потеря эластичности артерий сопровождается повышением САД при незначительном изменении ДАД и даже его снижением, что приводит к увеличению ПД. При этом увеличивается *post* нагрузка на сердце, происходит ремоделирование ЛЖ и ГЛЖ. Жесткость артерий и ГЛЖ ассоциируются с повышенным риском развития ССЗ у пациентов с АГ [45, 46], что и определяет цель лечения — не только снижение повышенного АД, но и возможность обратного ремоделирования ССС. Эффективное лечение АГ уменьшает жесткость артерий и ГЛЖ. Наиболее эффективными препаратами, оказывающими позитивные эф-

фекты на эти патологические процессы, помимо снижения АД, являются препараты, воздействующие на РААС. Ингибирование опосредованных ангиотензином II сигнальных путей вызывает обратное ремоделирование внеклеточного матрикса, улучшение эндотелиальной функции и снижение воспалительных процессов [47]. Улучшение структурно-функционального состояния периферических артерий приводит к уменьшению отраженной пульсовой волны и центрального ПД в аорте [48]. Ингибирование НЕП увеличивает биодоступность НУП, в числе их положительных эффектов на ССС — вазодилатация и уменьшение ремоделирования ЛЖ [49].

В многоцентровом РКИ изучено влияние сак/валс на ремоделирование ССС в сравнении с олм у пожилых пациентов с АГ [50]. Пациентам исходно и после 12 и 52 нед. лечения выполнялась магнитно-резонансная томография сердца и аорты для оценки растяжимости аорты и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и исследована СПВ. 114 пациентов с АГ 1 и 2 ст. среднего возраста $59,8 \pm 10,7$ лет были рандомизированы 1:1 на сак/валс или олм с учетом приема статинов и пероральной противодиабетической терапии. В течение первых 2 нед. пациенты получали сак/валс в дозе 200 мг/сут. (таблетка) + плацебо к олм (капсула) или олм в дозе 20 мг/сут. (капсула) + плацебо сак/валс (таблетка). Далее дозы титровали: сак/валс до 400 мг/сут. или олм до 40 мг/сут., которые принимались в течение последующих 10 нед. В дальнейшем для достижения целевого АД к терапии мог добавляться амл. Исходное САДоф было >140 и <180 мм рт.ст., ПД в плечевой артерии — >50 мм рт.ст., ИММЛЖ исходно не различались между группами. После 12 нед. лечения САДоф снизилось в группе сак/валс на 25,7; в группе олм — на 22,8 мм рт.ст. ($p > 0,05$), а после 52 нед. лечения снижение САД в группе сак/валс было более выраженным и статистически значимым, составив 26,1 мм рт.ст., в группе олм — 20,8 мм рт.ст., $p = 0,028$. ИММЛЖ снизился в большей степени в группе сак/валс по сравнению с группой олм к 12 нед. ($-6,36$ vs $-2,32$ г/м²), $p = 0,039$ и к 52 нед. ($-6,83$ г/м² vs $-3,55$ г/м²), $p = 0,029$. Эти различия оставались значимыми после поправки на САДоф при динамическом наблюдении ($p = 0,036$ и $0,019$ через 12 и 52 нед., соответственно). Важно отметить, что более выраженное уменьшение ИММЛЖ при лечении сак/валс по сравнению с олм было очевидным уже после 12 нед. лечения, когда не было значимых различий в САДоф и ДАДоф, а также САДц. Снижение центрального ПД также было более выраженным на лечении сак/валс в сравнении с олм к 52 нед. Исследование выявило клинические преимущества сак/валс в уменьшении ГЛЖ, снижении САДц и ПД у пожилых пациентов с АГ, что принципиально важно для улучшения их прогноза.

Сак/валс и синдром старческой астении

Неконтролируемая АГ представляет потенциальный риск развития ХСН [51]. Лечение пациентов пожилого возраста с АГ является сложной задачей из-за высокой гетерогенности сопутствующих заболеваний, возрастных нарушений функции печени, почек, когнитивной дисфункции, а также развития синдрома старческой астении (ССА). Распространенность ССА (хрупкость) у пожилых людей в Азии выше, чем в других странах [52]. Исследование, проведенное в Японии, подтвердило преобладание ССА у пациентов старческого возраста с ССЗ, достигающее ~35% [53]. Пожилые пациенты с ССА, как правило, исключались из многих клинических испытаний. Клиническая эффективность и безопасность сак/валс у пожилых (>65 лет) пациентов с II-IV функциональным классом по Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) ХСН, АГ и ССА были предметом проспективного когортного исследования у пожилых пациентов с АГ и ХСН в реальной клинической практике КНР [54]. При рандомизации 241 пациенту назначен сак/валс (начальная доза: 100 мг 2 раза/сут.), 227 — препарат РААС (олм 20 мг 1 раз/сут., или валс 80 мг 1 раз/сут., или ирбесартан 150 мг 1 раз/сут. или телмисартан 40 мг 1 раз/сут., или периндоприл 4 мг 1 раз/сут. или бенazeприл 10 мг 2 раза/сут.). Другие препараты (кроме РААС и ингибиторов ренина) пациенты продолжали принимать в течение всего исследования. Дозировки препаратов РААС и сак/валс корректировались в соответствии с индивидуальной переносимостью и снижением АД при каждом визите. Лечение было прекращено в 1,2 и 1,3% случаев среди пациентов, получавших сак/валс и РААС из-за НЯ. 56,6% пациентов, получавших сак/валс, и 36,6%, получавших препараты РААС, достигли целевого АД через 3 мес., ОШ=1,547; 95% ДИ: 1,262-1,896 ($p<0,001$), через 6 мес. в 83,2% (сак/валс) и 71,8% (РААС), ОШ=1,159, 95% ДИ: 1,049-1,279 ($p=0,003$). Через 6 мес. лечения наблюдалось статистически более значимое снижение уровня NT proBNP на сак/валс, чем на препаратах РААС: -1262,0 пг/мл (95% ДИ: от -3274,0 до -539,5 пг/мл) vs -919,0 пг/мл (от -1962,0 до -130,0 пг/мл) ($p=0,001$). Конечного систолического размера ЛЖ уменьшился у пациентов на лечении сак/валс, по сравнению с теми, кто принимал препараты РААС. ФВ ЛЖ увеличилась в большей степени на сак/валс в сравнении с препаратами РААС на 4,0% (95% ДИ: 2,0-7,5) vs -1,0% (95% ДИ: -4,0-2,0) ($p=0,001$). К 6 мес. лечения у части пациентов, получавших сак/валс, наблюдалось улучшение на ≥ 2 функционального класса по NYHA ХСН (11,2 vs 3,5%, $p=0,002$), ухудшение класса ХСН больше обнаруживалось у пациентов, получавших препараты РААС: 17,2 vs 9,1% (сак/валс) ($p=0,01$). У пациентов в группе сак/валс наблюдался постоянный тренд к снижению

САД и ДАД к 3 и 6 мес. лечения по сравнению с пациентами, получавшими препараты РААС. Разница в снижении САД к 6 мес. составила 20 мм рт.ст., ДАД — 12 мм рт.ст. в пользу сак/валс. Оценка ССА по шкале FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight) показала, что лечение сак/валс в большей степени улучшало показатели клинического состояния. Во время наблюдения 17,8% пациентов группы сак/валс и 18,5% в группе РААС сообщили о НЯ. Гиперкалиемия встречалась реже при сак/валс, чем при РААС ($p<0,05$), это важное наблюдение для пожилых пациентов с АГ и ХБП. Частота первичной комбинированной точки была выше среди пациентов, получавших препараты РААС — 26,9% (95% ДИ: 19,6-34,0) по сравнению с теми, кто получал сак/валс — 22,0 (95% ДИ: 16,7-27,3). В когорте пациентов, кто лечился препаратами РААС, наблюдался более короткий промежуток времени до развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с теми, кто получал сак/валс. Исследование впервые продемонстрировало эффективность и безопасность сак/валс у пожилых пациентов с АГ и ХСН в реальных условиях. Показано более значимое снижение повышенного АД, уровня NT-proBNP и улучшение структурно-функционального состояния ЛЖ при использовании сак/валс по сравнению с препаратами, подавляющими активность РААС. Лечение сак/валс сопровождалось улучшением физической активности и клинической симптоматики, что принципиально важно для пациентов с ССА, т.к. пожилые люди нередко страдают этим синдромом, его наличие ассоциируется с риском повторной госпитализации по поводу ХСН и смертностью от всех причин [55].

Сак/валс у пациентов с солечувствительной АГ

Изучена эффективность сак/валс у пациентов с солечувствительной АГ [56]. Сравнялось лечение сак/валс в дозе 400 мг 1 раз/сут. с валс 320 мг 1 раз/сут. в течение 4 нед. у 75 пациентов. Через 4 нед. у пациентов, получавших сак/валс, наблюдалось большее увеличение натрийуреза, диуреза и снижение АД по сравнению с пациентами, получавшими валс. Степень снижения САД составила 13,3 мм рт.ст. в группе пациентов, получавших сак/валс, по сравнению с 5,8 мм рт.ст. в группе пациентов, получавших валс ($p=0,002$). Доля пациентов с НЯ была сопоставимой между группами (32,4 vs 32,8%), наиболее часто отмечены головокружение, гематурия, головная боль, назофарингит и кашель.

Использование сак/валс при ХБП

АГ является одним из ведущих ФР развития и прогрессирования ХБП и почечной недостаточности [57]. ХБП повышает риск развития и прогрессирования фатальных и нефатальных ССЗ. По данным одного из крупных метаанализов, в котором проанализированы исследования, выполненные в разных

странах, распространенность ХБП 1-5 стадии в среднем составила 13,4%, а 3-5 стадии — 10,6% [58]. АГ и ХБП — независимые ФР развития ССЗ, а их сочетание значимо повышает риск ССЗ и смерти. По данным исследования ЭССЕ-РФ снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от незначительного (СКФ <90 мл/мин/1,73 м²) до терминального уровня регистрировалось у 26,5% респондентов. Среди больных АГ снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² было в 2 раза чаще, чем у лиц с нормальным уровнем АД [59]. Заболеваемость ХБП увеличивается по мере утяжеления АГ и максимальной оказывается при РАГ. Эффективное лечение АГ имеет крайне важное значение в профилактике ХБП [60]. Препараты РААС являются ведущими в лечении АГ с ХБП. Снижение повышенного АД и ингибирование РААС замедляют темп прогрессирования ХБП. Контроль АГ с ХБП остается неудовлетворительным [61]. По данным российского регистра АГ у амбулаторных пациентов с АГ и ХБП целевое АД достигалось в процессе лечения менее чем в 50% случаев [4].

В Японии выполнено многоцентровое открытое исследование, включающее период плацебо для "отмывания" эффектов предшествующего лечения АГП, 1-2 нед. для ранее нелеченых пациентов и 8-нед. период лечения сак/валс в дозе 100 мг с последующим титрованием до 200 или 400 мг в зависимости от достижения целевого АД [62]. Включено 32 пациента среднего возраста 65,8 лет с АГ и ХБП III-IV стадии. У 78,1% пациентов была ХПБ III стадии (СКФ ≥ 30 и <60 мл мин⁻¹ 1,73 м⁻²); у 21,9% — IV (СКФ ≥ 15 и <30 мл мин⁻¹ 1,73 м⁻²). Пациентам, которым ранее не удалось достичь целевого АД, назначен сак/валс на фоне продолжения приема БКК и Д. Среднее значение САД от исходного (151,6 $\pm$ 10,3 мм рт.ст.) снизилось ко 2-й нед. с последующим снижением до 132,2 $\pm$ 10,8 мм рт.ст. на 4-й нед. и оставалось стабильным к 8-й нед. лечения (131,2 $\pm$ 11,1 мм рт.ст.). Разница в САД за период лечения составила 20,5 $\pm$ 11,3 мм рт.ст. Исходное ДАД (86,9 $\pm$ 10,8 мм рт.ст.) снизилось на 2-й нед., с последующим снижением на 4-й нед. (80,1 $\pm$ 10,0 мм рт.ст.) и оставалось стабильным к 8-й нед. (78,8 $\pm$ 10,7 мм рт.ст.). Степень снижения ДАД составила 8,3 $\pm$ 6,3 мм рт.ст. К концу лечения у 57,1% пациентов с IV стадии ХПБ достигнуты целевые САД и ДАД, а с III стадией ХБП — у 60,0 и 76,0%, соответственно. Лабораторные показатели крови (креатинин, натрий, калий и др.) не претерпели существенных изменений, как и расчетной СКФ. Лечение сак/валс выявило снижение коэффициента альбумин/креатинин в моче на 15,1% от исходного уровня. Серьезных НЯ не выявлено. Исследование показало, что сак/валс может быть перспективным терапевтическим средством для лечения пациентов с АГ и ХБП, которое не только эффективно снижа-

ет повышенное АД, но и дополнительно реализует полезные почечные эффекты. Сак/валс, как следует из исследования, обладает уникальными свойствами с несколькими механизмами — подавлением активности РААС, вазодилатацией, натрий-уретическим эффектом как за счет воздействия на канальцы, так и улучшения медуллярного кровотока в почке. Ингибирование НЕП способствует усилению эффектов НУП, которые стимулируют натрийурез и диурез, подавляют активность САС и секрецию альдостерона. НУП также могут обеспечивать защиту почек у пациентов с почечной дисфункцией путем снижения внутривенного давления, антипролиферативного и антигипертрофического эффектов.

Эффективность сак/валс, показанная в метаанализах

Выполнен ряд метаанализов и аналитических обзоров, посвященных результатам исследования сак/валс при АГ. В метаанализе 11 РКИ, включивших 6028 пациентов с АГ, в которых лечение сак/валс сравнивалось с активным вмешательством/плацебо, подтверждены отчетливый АГЭ и безопасность применения нового препарата [63]. По сравнению с плацебо при использовании различных доз сак/валс — 100, 200 и 400 мг — снижение САД, в среднем, составило 8,94 (3,23-14,66, $p<0,002$), 11,77 (10,21-13,33, $p<0,001$) и 14,20 мм рт.ст. (12,12-16,29, $p<0,001$), а среднее снижение ДАД — 5,51 (0,94-10,08, $p<0,02$), 6,71 (5,57-7,84, $p<0,001$) и 7,14 мм рт.ст. (5,68-8,60, $p<0,001$), соответственно. Сравнение сак/валс с БРА показало, что препарат в дозе 200 мг снижает САД больше, чем БРА в среднем на 4,62 мм рт.ст. (3,33-5,90, $p<0,001$), в дозе 400 мг — на 5,50 мм рт.ст. (2,94-8,07, $p<0,001$); среднее ДАД — на 2,13 (1,69-2,57, $p<0,001$) и $>2,51$ мм рт.ст. (1,80-3,21, $p<0,001$), соответственно. Кроме того, на лечении сак/валс регистрировалось большее снижение ПД, чем на БРА. Терапия в дозе 400 мг — наиболее эффективная, при этом НЯ не были клинически значимыми по сравнению с БРА или плацебо. АГЭ подтвержден данными СМАД. Вероятность эффективного контроля АД с помощью сак/валс по сравнению с БРА была статистически значимой в дозе 400 мг, ОШ=1,42 (1,10-1,83, $p<0,007$) по сравнению с дозой 200 мг, для которой ОШ=1,05 (0,79-1,41, $p<0,73$).

В метаанализе 12 РКИ, включивших 6064 пациентов с АГ, также было подтверждено, что сак/валс является более эффективным в снижении повышенного АД в сравнении с БРА. В дополнение к положительным сердечно-сосудистым эффектам блокады РААС сак/валс, ингибируя НЕП, способствует в большей степени снижению повышенного АД. Установлен дозозависимый эффект сак/валс. Авторы заключают, что при АГ с ХСН для снижения, повышенного АД предпочтение следу-

ет отдавать сак/валс [23]. В аналитическом обзоре Anderson SL, et al. были сделаны аналогичные заключения по эффективности и переносимости сак/валс [64]. В метаанализе De Vecchis R, et al. обобщен опыт лечения сак/валс АГ у пожилых лиц (>55 лет) [22]. Проанализировано 5 исследований с участием 1513 пациентов с АГ, в которых проводилось лечение АГ сак/валс в дозах 100–400 мг 1 раз/сут. в сравнении с олм или валс. Изучаемый препарат продемонстрировал значительно более выраженный АГЭ, чем БРА, как по данным АДоф, так и СМАД. Кроме того, по сравнению с БРА, АГЭ сак/валс более выражен в снижении САД, чем ДАД на протяжении всех 52 нед. лечения. Использование специальной статистической обработки данных подтвердило значительное терапевтическое преимущество в снижении САД на терапии сак/валс по сравнению с БРА. Частота возникновения НЯ составила 37,6% у пациентов, получавших сак/валс, и 28,7% у пациентов, принимавших БРА, наиболее частыми были назофарингит, гиперурикемия, инфекции верхних дыхательных путей и головокружение. Авторы заключают, что сак/валс имеет все основания для включения в арсенал АГП для лечения пожилых пациентов с АГ. Препарат оказывает быстрый эффект при преимущественно систолической или ИСАГ, типичной для пожилого возраста. К аналогичным выводам пришли и другие авторы, выполнив метаанализ 7 исследований, включавших 3323 пациентов среднего и пожилого возраста ≥55 лет, среди которых 1899 получали сак/валс, 1424 — БРА. Разница в снижении среднего САД и среднего ДАД на лечении сак/валс была статистически значимо больше, чем в контрольной группе [65]. Chrysant SG, проведя анализ ряда исследований, заключает, что сак/валс обладает выраженным АГЭ, является безопасным и хорошо переносится в краткосрочном периоде времени. Его положительные эффекты в снижении САДц и САД в ночные часы более важны, чем снижение периферического АД для профилактики ССО. Особое внимание автором уделено положительному опыту применения сак/валс в ряде клинических вариантов АГ (РАГ, ИСАГ, АГ в сочетании с ХСН, ХБП) и успешного использования сак/валс в комбинации с другими АГП. Предотвращение деградации НУП при применении сак/валс имеет преимущество у пациентов с АГ и ХСН, поскольку при обоих заболеваниях развиваются полезные для улучшения их течения мочегонный, натрийуретический и сосудорасширяющий эффекты [66].

Перспектива дальнейших исследований сак/валс

В одном исследовании при использовании сак/валс показано улучшение чувствительности к инсулину у пациентов с АГ и ожирением [67]. В публикации Wehland M, et al. [68] представлено

экспертное мнение по исследованиям сак/валс при АГ. Одновременное ингибирование РААС и НЕП оказывает более значимый эффект при АГ, чем ингибирование только одной мишени. РКИ продемонстрировали эффективный контроль АД при использовании сак/валс по сравнению с БРА. АГЭ монотерапии препаратом сак/валс в основном сравнивали с монотерапией БРА, эти данные демонстрируют большую степень снижения АД при его применении по сравнению с валс или олм с разницей в САД и ДАД — 5/2 мм рт.ст. в исследованиях продолжительностью 8–12 нед. Это различие клинически принципиально важное, т.к. позволяет достичь целевого АД у большего числа пациентов. Данных о прямом сравнении сак/валс с БКК, Д или ББ мало либо отсутствуют. Несколько метаанализов выявили одинаковые профили переносимости по сравнению с контрольными группами и отсутствие повышенного риска НЯ. Гиперлипидемия и гиперурикемия, потенциально представляющие риск ССО, в контролируемых условиях были редкими. Предотвращение деградации НУП при применении сак/валс имеет преимущество у пациентов с АГ и ХСН. При использовании сак/валс получены достоверные данные об эффективном снижении АДоф, 24-ч, а также САДц, что может быть полезным в предупреждении ССО при АГ. Важный вопрос при лечении АГ — защищает ли дополнительное снижение АД от повреждения органов-мишеней и приводит ли оно к меньшему количеству ССО? Исследования сак/валс были краткосрочными и предназначались, в основном, для оценки АГЭ и НЯ. Вместе с тем уже получены данные о том, что лечение в течение 1 года сак/валс привело к более выраженному снижению ИММЛЖ, что свидетельствует о более эффективной разгрузке левых отделов сердца, чем при применении только БРА. Важные направления дальнейших исследований — сравнение сак/валс с эффективными комбинациями АГП (БРА + дигидропиридиновые БКК или с тройной комбинацией (БРА/иАПФ+БКК+Д) в отношении влияния на органы-мишени при АГ и клинические исходы. Авторы высказывают опасение относительно потенциального риска повышения β-амилоидного белка и уменьшения нейропротективных фрагментов нейропептида Y вследствие ингибирования НЕП, что потенциально может быть ФР болезни Альцгеймера [69], а также возрастной макулярной дегенерации и церебральной амилоидной ангиопатии [70]. Очевидно, что для прояснения этого вопроса необходимы долгосрочные исследования у пациентов всех возрастов. Целесообразно и изучение метаболических эффектов у пациентов с ожирением/СД на лечении сак/валс. Необходимы долгосрочные проспективные исследования сак/валс для установления положительных ре-

зультатов по снижению высокого АД в снижении заболеваемости и смертности. Опасения по поводу безопасности ингибирования НЕП в риске развития болезни Альцгеймера в некоторой степени развеяны результатами международного многоцентрового РКИ "PERSPECTIVE: sacubitril/valsartan and cognitive function in HFmrEF and HFpEF", проведенными McMurray J на европейском конгрессе кардиологов (Барселона, 26.08.2022), в котором изучались когнитивные функции и отложение β -амилоида в головном мозге методом магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографией у 592 пациентов (среднего возраста 72,4 лет, 46,8% женщины) с ХСН и ФВ ЛЖ >40%, получавших лечение сак/валс или валс в течение 3 лет. Через 36 мес. различий в СКФ между двумя группами лечения не было (разница: -0,0180, 95% ДИ: от -0,1230 до 0,0870, $p=0,74$). Нейровизуализация не выявила значимой разницы между двумя группами, наблюдалась тенденция к меньшему

накоплению β -пептидов амилоида в головном мозге при применении сак/валс по сравнению с валс.

Заключение

Проведенный анализ АГЭ и безопасности сак/валс показал эффективность этого представителя нового класса АРНИ у пациентов с АГ по данным клинических исследований, в т.ч. рандомизированных, и метаанализов, опубликованных в открытой печати.

Клинические исследования, показали более значимый АГЭ сак/валс по сравнению с монотерапией БРА.

Получены положительные результаты терапии сак/валс при различных клинических вариантах АГ и его применения в комбинации с другими АГП.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi:10.1016/S0140-6736(19)32008-2. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10226):784.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018;27(6):314-40. doi:10.1080/08037051.2018.1527177. Erratum in: *Blood Press*. 2019;28(1):74.
3. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSAY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
4. Aksenova AV, Oshchepkova EV, Chazova IE. Treatment of patients with arterial hypertension in real clinical practice in 2010-2020. (according to the national Register of arterial hypertension). *Therapeutic Archive*. 2022;94(1):9-17. (In Russ.) Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Лечение больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике в 2010-2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2022;94(1):9-17. doi:10.26442/00403660.2022.01.201318.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
6. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-15. doi:10.1161/01.cir.96.1.308.
7. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US
- hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*. 2001;37(3):869-74. doi:10.1161/01.hyp.37.3.869.
8. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38(6):982-1004. doi:10.1097/HJH.0000000000002453.
9. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA*. 2020;324(12):1190-200. doi:10.1001/jama.2020.14545.
10. Sigmund CD, Carey RM, Appel LJ, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Hypertension: Barriers to Translation. *Hypertension*. 2020;75(4):902-17. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13887.
11. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda VV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
12. Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1190179.
13. Cannone V, Burnett JC Jr. Natriuretic Peptides and Blood Pressure Homeostasis: Implications for MANP, a Novel Guanylyl Cyclase a Receptor Activator for Hypertension. *Front Physiol*. 2022;12:815796. doi:10.3389/fphys.2021.815796.
14. Suga S, Itoh H, Komatsu Y, et al. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells — evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology*. 1993;133(6):3038-41. doi:10.1210/endo.133.6.8243333.

15. Lee CY, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev.* 2007;12(2):131-42. doi:10.1007/s10741-007-9016-3.
16. Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, et al. LCZ696 (Valsartan/Sacubitril) — A Possible New Treatment for Hypertension and Heart Failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(1):14-22. doi:10.1111/bcpt.12453.
17. Cannone V, Burnett JC Jr. Natriuretic Peptides and Blood Pressure Homeostasis: Implications for MANP, a Novel Guanylyl Cyclase a Receptor Activator for Hypertension. *Front Physiol.* 2022;12:815796. doi:10.3389/fphys.2021.815796.
18. Miller WL, Phelps MA, Wood CM, et al. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(3):355-60. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960260.
19. Newton-Cheh C, Larson MG, Vasan RS, et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(3):348-53. doi:10.1038/ng.328.
20. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J.* 2013;34(12):886-93. doi:10.1093/eurheartj/ehs262.
21. d'Uscio LV, Lüscher TF. Vasoepitidase inhibition and endothelial function in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3 Suppl 2:S6-14. doi:10.1007/s11906-001-0101-z.
22. De Vecchis R, Ariano C, Soreca S. A New Approach for Hypertension: the Case of Sacubitril/Valsartan Experienced in Randomized Controlled Trials That Selectively Restrict Its Use to the Hypertension of the Elderly. *J Clin Med Res.* 2018;10(11):853-4. doi:10.14740/jocmr3593w.
23. Geng Q, Yan R, Wang Z, Hou F. Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) on Blood Pressure in Patients with Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology.* 2020;145(9):589-98. doi:10.1159/000507327.
24. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010;375(9722):1255-66. doi:10.1016/S0140-6736(09)61966-8.
25. Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:257-61. doi:10.1097/00041552-200103000-00015.
26. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D; Framingham Heart Study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):10-6. doi:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00006.
27. Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(1):150-8. doi:10.1111/jch.13153.
28. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. 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(9349):1903-13. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8. Erratum in: *Lancet.* 2003;361(9362):1060.
29. Perkovic V, Huxley R, Wu Y, et al. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. *Hypertension.* 2007;50(6):991-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095497.
30. Franklin SS, Neutel JM. Initial combination therapy for rapid and effective control of moderate and severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009;23(1):4-11. doi:10.1038/jhh.2008.72.
31. Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor: The First Clinical Experience in Patients With Severe Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(4):308-14. doi:10.1111/jch.12667.
32. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
33. Du H, Li X, Zhao W, Jiang N. The Difference between Sacubitril Valsartan and Valsartan on Vascular Endothelial Function, APN, MMP-9, and BNP Levels in Patients with Hypertension and Chronic Heart Failure. *J Healthc Eng.* 2022;2022:9494981. doi:10.1155/2022/9494981.
34. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3741-52. doi:10.1093/eurheartj/ehab499.
35. Rossignol P, Claggett BL, Liu J, et al. Spironolactone and Resistant Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Hypertens.* 2018;31(4):407-14. doi:10.1093/ajh/hpx210.
36. Jin CN, Liu M, Sun JP, et al. The prevalence and prognosis of resistant hypertension in patients with heart failure. *PLoS One.* 2014;9(12):e114958. doi:10.1371/journal.pone.0114958.
37. Li W, Gong M, Yu Q, et al. Efficacy of angiotensin receptor neprilysin inhibitor in Asian patients with refractory hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(4):449-56. doi:10.1111/jch.14454.
38. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension The PARAMETER Study. *Hypertension.* 2017;69:411-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
39. Izzo JL Jr, Zappe DH, Jia Y, et al. Efficacy and Safety of Crystalline Valsartan/Sacubitril (LCZ696) Compared With Placebo and Combinations of Free Valsartan and Sacubitril in Patients With Systolic Hypertension: The RATIO Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017;69(6):374-81. doi:10.1097/FJC.0000000000000485.
40. Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared With Olmesartan in Elderly Asian Patients (>65 Years) With Systolic Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017;30(12):1163-9. doi:10.1093/ajh/hpx111.
41. Rakugi H, Kario K, Yamaguchi M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan versus olmesartan in Japanese patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study. *Hypertens Res.* 2022;45(5):824-33. doi:10.1038/s41440-021-00819-7.
42. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
43. Wang JG, Yukisada K, Sibulo A Jr, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens.* 2017;35(4):877-85. doi:10.1097/HJH.0000000000001219.
44. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(14):1511-22. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.017.

45. Redheuil A, Wu CO, Kachenoura N, et al. Proximal aortic distensibility is an independent predictor of all-cause mortality and incident CV events: the MESA study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):2619-29. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.060.
46. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
47. Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJ. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res*. 2007;101(5):441-54. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.148338.
48. Schiffrin EL. Circulatory therapeutics: use of antihypertensive agents and their effects on the vasculature. *J Cell Mol Med*. 2010;14(5):1018-29. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01056.x.
49. Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B, et al. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials. *Eur Heart J*. 2015;36:1967-73.
50. Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3308-17. doi:10.1093/eurheartj/ehx525.
51. Myhre PL, Selvaraj S, Solomon SD. Management of hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: is there a blood pressure goal? *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(4):413-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000852.
52. To TL, Doan TN, Ho WC, Liao WC. Prevalence of Frailty among Community-Dwelling Older Adults in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(5):895. doi:10.3390/healthcare10050895.
53. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, et al. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):264. doi:10.1186/s12877-018-0955-4.
54. Li X, Zuo C, Chen C, et al. Effectiveness and safety evaluation of sacubitril/valsartan in blood pressure control and clinical outcomes for elderly patients with heart failure and hypertension: A prospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2023;371:244-51. doi:10.1016/j.ijcard.2022.09.050.
55. Kanenawa K, Isotani A, Yamaji K, et al. The impact of frailty according to Clinical Frailty Scale on clinical outcome in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1552-61. doi:10.1002/ehf2.13254.
56. Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt sensitive hypertension. *Hypertension*. 2017;69(1):32-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08484.
57. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension*. 2004;44:595-601. doi:10.1161/01.HYP.0000145180.38707.84.
58. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
59. Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, et al. Prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE-RF). Systemic hypertension. 2015;12(3):19-24. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19-24.
60. Konta T, Ikeda A, Ichikawa K, et al. Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: a baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens*. 2012;25(3):342-7. doi:10.1038/ajh.2011.217.
61. Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA, et al.; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension*. 2009;54(1):47-56. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129841.
62. Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res*. 2015;38(4):269-75. doi:10.1038/hr.2015.1.
63. Malik AH, Aronow WS. Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Hypertension. *Am J Ther*. 2022;29(3):e322-33. doi:10.1097/MJT.0000000000000925.
64. Anderson SL, Marrs JC. Sacubitril/valsartan: evaluation of safety and efficacy as an antihypertensive treatment. *Drugs Context*. 2018;7:212542.
65. Hong-Xing Wu, Ke-Ke Liu, Bo-Ning Li, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of middle-aged and elderly patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2022;11(5):1811-25. doi:10.21037/apm-22-503.
66. Chrysant SG. Benefits and pitfalls of sacubitril/valsartan treatment in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(2):351-5. doi:10.1111/jch.13169.
67. Jordan J, Stinkens R, Jax T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:254-63. doi:10.1002/cpt.455.
68. Wehland M, Simonsen U, Buus NH, et al. An evaluation of the fixed-dose combination sacubitril/valsartan for the treatment of arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(10):1133-43. doi:10.1080/14656566.2020.1735356.
69. Rose JB, Crews L, Rockenstein E, et al. Neuropeptide Y fragments derived from neprilysin processing are neuroprotective in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2009;29(4):1115-25. doi:10.1523/JNEUROSCI.4220-08.2009.
70. Ohno-Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer disease. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(4):217-38. doi:10.1016/j.preteyeres.2011.02.004.