

УДК 616.12-085

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ИНГИБИТОРОВ НЕПРИЛИЗИНА В КАРДИОЛОГИИ****Лазарева И.А., Цепелев В.Ю., Яковлева Д.Р.***ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»**Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: kurskmed@mail.ru*

Базовая терапия артериальной гипертензии основана на использовании 2-3 лекарственных групп, где первое место отводится препаратам, угнетающим ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, таким как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Однако не всегда такой вариант терапии может привести к снижению показателей артериального давления до целевых значений. Современная кардиофармакология предлагает рассмотреть иной путь влияния на показатели артериального давления, посредством воздействия на нейрогуморальные механизмы регуляции, в частности использование ингибиторов неприлизицина. Считается, что комбинированное угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и синтеза неприлизицина может обеспечить снижение артериального давления до целевого уровня с минимальным риском развития побочных эффектов. В настоящее время в России разработан препарат, содержащий комбинацию валсартан/сакубитрил. Особенность применения валсартана, как представителя группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, заключается в возможности его применения при некоторых сопутствующих заболеваниях, когда применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента не считается целесообразным. Ингибитор неприлизицина – сакубитрил оказывает ряд фармакологических эффектов, улучшающих прогноз артериальной гипертензии и некоторых сопутствующих заболеваний, например сахарного диабета II типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов ангиотензина II, валсартан, ингибиторы неприлизицина, сакубитрил

**PHARMACOLOGICAL FEATURES OF THE USE
OF NEPRILYSIN INHIBITORS IN CARDIOLOGY****Lazareva I.A., Tsepelev V.Yu., Yakovleva D.R.***Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk,
e-mail: kurskmed@mail.ru*

The basic treatment of arterial hypertension is based on the use of 2-3 drug groups, where the first place is given to drugs depressing renin-angiotensin-aldosterone system, such as angiotensin enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. However, this may not always lead to lower blood pressure to target values. Modern cardiopharmacology suggests considering a different way of influencing blood pressure values by influencing neurohumoral mechanisms of regulation, in particular the use of disjunction inhibitors. It is believed that the combined suppression of renin-angiotensin-aldosterone system and the synthesis of non-policin can reduce blood pressure to a target level with minimal risk of side effects. Currently, Russia has developed a drug containing a combination of valsartan/sacubitril. The use of valsartana as a member of the angiotensin receptor antagonism group compared to the angiotensin converting enzyme inhibitors is characterised by the possibility of its use in some related diseases, when the use of angiotensin converting enzyme inhibitors is not considered appropriate. The neprilysin-sacubitril inhibitor has a number of pharmacological effects that improve the prognosis of arterial hypertension and some associated diseases, such as diabetes mellitus type.

Keywords: arterial hypertension, angiotensin II receptor antagonists, valsartan, neprilysin inhibitors, sacubitril

Как известно, основными системами, регулирующими уровень артериального давления, являются ренин-ангиотензин-альдостероновая и натрийуретическая системы. В более ранние периоды особенность работы последней системы не была достаточно хорошо изучена, поэтому при подъеме артериального давления (АД) выше целевых показателей назначались препараты, точкой приложения которых являлась ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). В этом случае показатели АД не всегда удавалось стабилизировать, так как основным звеном патогенеза артериальной гипертензии выступали нарушения,

связанные с натрийуретической системой. В настоящее время в результате появления большого количества различных современных методов диагностики патологий сердечно-сосудистой системы была обнаружена связь между выработкой нейрогуморальных пептидов и их влиянием на стабилизацию показателей АД. Натрийуретическая система представляет собой систему, регулирующую различные системы организма за счет выработки 3 основных субстратов: предсердного натрийуретического пептида, натрийуретического пептида типа В, вырабатываемого желудочками сердца, и натрийуретического пептида типа С, выраба-

тываемого хондроцитами и эндотелиальными клетками [1-3].

В настоящее время существует предположение, что достичь близких к целевому уровню значений АД возможно при сочетанном влиянии на РААС и нейрогуморальный компонент. На данный момент в Российской Федерации разработан комбинированный препарат, содержащий валсартан и сакубитрил, в дозировке 50 мг (25,7 + 24,3 мг соответственно).

Цель исследования – проанализировать особенности действия и применения современной комбинации валсартан/сакубитрил у коморбидных пациентов.

Материалы и методы исследования

Был проведен литературный обзор научных трудов за последние 10 лет. Для написания научного материала были использованы статьи платформы PubMed, содержащие данные, отвечающие современным вопросам фармакологических особенностей применения комбинации валсартан/сакубитрил.

Результаты исследования и их обсуждение

Механизм действия ингибиторов неприлизина основан на снижении активности фермента, вырабатываемого эндотелием сосудов. Основная роль неприлизина заключается в превращении натрийуретических пептидов (НАУП), брадикинина, субстанции Р в неактивные вещества. К эффектам НАУП относится снижение артериального давления, вазодилатация, антиоксидантный эффект, снижение выработки альдостерона и др. В случае нарушения синтеза данных метаболитов развивается дисфункция большинства систем организма, в том числе сердечно-сосудистой. Наблюдается развитие таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и др. Влияние ингибиторов неприлизина на динамику показателей АД изучалось достаточно долго, однако все синтезированные производные либо оказывали незначительный антигипертензивный и существенный токсический эффекты, либо вызывали летальный исход лабораторного животного. Первым препаратом, обладающим выраженным антигипертензивным эффектом с минимальным риском развития побочных эффектов, стал сакубитрил. Чаще всего данный препарат назначается в комбинации с блокатором ангиотензиновых рецепторов – валсартаном. Для оценки эффективности препарата по сравнению с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) было произведено исследование PARADIGM-HF.

Результатом исследования послужили данные о риске смертности и госпитализации пациентов, принимающих эналаприл или комбинацию «валсартан/сакубитрил». Было выявлено, что риск смертности у пациентов, принимающих комбинацию с блокатором ангиотензиновых рецепторов и сакубитрилом, был достоверно ниже на 20% и риск госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности на 21% по сравнению с эналаприлом [4; 5].

В большинстве случаев поражение сердечно-сосудистой системы при АГ влечет за собой поражение почек и наоборот. Проводилось исследование, целью которого являлось отражение взаимосвязи содружественных изменений в сердце при поражении почек. Предметом исследования выступили данные ЭХО-КГ и показатели клубочковой фильтрации (СКФ). Было установлено, что при снижении СКФ на ЭХО-КГ наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и, как следствие, развивалась гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) (с 32% среди пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин./1,73 м² до 75% среди пациентов с СКФ < 30 мл/мин./1,73 м²). Следующий этап исследования заключался в оценке действия ингибиторов неприлизина на исследуемые показатели. Терапия развившейся сердечной недостаточности со сниженной ФВЛЖ с хронической болезнью почек (ХБП) обычно заключается в снижении пред- и постнагрузки на сердце, подавлении нейроэндокринной регуляции. Изначально пациентам был назначен препарат группы ингибиторов АПФ – эналаприл в дозировке 10 мг, однако данный вариант терапии не полностью купировал симптомы и не повлиял на изменение показателей ФВ и СКФ. С целью воздействия на нейроэндокринные механизмы регуляции была применена комбинация валсартан/сакубитрил. Результатом исследования послужили данные ЭХО-КГ и биохимического анализа крови, в частности уровень креатинина. Было установлено, что использование данной комбинации оказывало влияние на повышение уровня СКФ, снижение степени ХПН и ФВЛЖ [6; 7].

Известно, что ингибиторы неприлизина обеспечивают протекание некоторых обменных процессов. Одними из таких процессов являются глюконеогенез и гликогенолиз. Для оценки качества влияния ингибиторов неприлизина на обмен глюкозы было проведено исследование PARADIGM-HF, объектом исследования которого выступили пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа (СД) и хронической сердечной недостаточностью. Оценка влияния препаратов

проводилась с помощью динамики уровня глюкозы в периферической крови. Было установлено, что у пациентов, принимающих АРНИ в комбинации с валсартаном, снижался уровень глюкозы в крови, вследствие чего уменьшалась необходимость приема пероральных сахароснижающих препаратов, а также происходило снижение массы тела. Особенность данного явления заключается в снижении выработки неприлизина, который обеспечивает расщепление большей части инкретин-глюкагонподобного пептида (GLP-1) в крови. В результате уровень GLP-1 повышается, активируя процессы гликогенолиза [8-10].

При использовании комбинации валсартан/сакубитрил у пациентов, страдающих, помимо АГ, нарушениями ритма, в частности желудочковыми аритмиями, было отмечено снижение вероятности развития аритмий. Для определения взаимосвязи вероятности снижения риска развития аритмий при приеме комбинации валсартан/сакубитрил было проведено исследование механизмов влияния исследуемой комбинации на частоту сердечного ритма. Известно, что активация РААС опосредованно повышает синтез коллагена и впоследствии приводит к фиброзу и ремоделированию сердца. При повреждении сердца в первую очередь поражаются кардиомиоциты, одним из свойств которых является генерация нервного импульса и его проведение. Вовлеченные в процесс ремоделирования кардиомиоциты не способны адекватно выполнять свои функции, в результате чего у пациентов развиваются нарушения сердечного ритма. Своевременное использование препаратов, угнетающих РААС, приводит к снижению риска формирования фиброза и вероятности развития аритмий. Однако на процессы ремоделирования сердца оказывает действие нейроэндокринная система, а точнее неприлизин. Неприлизин разрушает биоактивные пептиды, оказывающие ингибирующее действие на развитие фиброза. Таким образом, оптимальным решением кардиолога является воздействие на обе системы, тем самым обеспечивая более длительную оптимальную работу сердца. Однако антиаритмический эффект комбинации валсартан/сакубитрил наблюдается у тех пациентов, у которых процессы ремоделирования выражены в легкой степени. В случае наличия большого количества сопутствующих заболеваний или осложнений комбинация валсартан/сакубитрил будет активировать развитие аритмии [11; 12].

В настоящее время широко распространены заболеваниями у детей являются врожденные пороки развития сердца. Не-

смотря на современные хирургические методы коррекции, исходом заболевания является формирование хронической сердечной недостаточности. В большинстве случаев продолжительность жизни таких пациентов, вследствие отсутствия грамотной медикаментозной коррекции, значительно снижается. Согласно клиническим рекомендациям, терапия ХСН у детей строится на назначении таких же групп препаратов, как у взрослых. Однако было выяснено, что применение некоторых препаратов, входящих в линии терапии ХСН у взрослых, способно усугублять течение заболевания у педиатрических пациентов (например, бета-адреноблокаторы). Известно, что этиология развития ХСН у взрослых и детей различна, однако механизмы развития данного заболевания практически идентичны. У детей также развитие ХСН связано с активацией РААС и симпатической системы. С целью оценки влияния комбинации валсартан/сакубитрил на степень прогрессирования ХСН у детей по сравнению с ингибитором АПФ – эналаприлом проводилось исследование PANORAMA-HF. При проведении исследования использовалась комбинация валсартан/сакубитрил в таблетках (в дозировке 24/26, 49/51, 97/103 мг) и гранулах (диаметр 2 мм в дозировке 3,125 мг на гранулу). Эналаприл использовался в таблетированной (2,5, 5 или 10 мг) или жидкой (из таблеток эналаприла по 1 мг/мл) лекарственных формах. В исследование включались пациенты как женского, так и мужского пола в возрасте от 1 месяца до 18 лет, страдающие ХСН, ФВЛЖ которых составляла менее 40%. Пациенты были разделены на 3 группы согласно возрасту: в первую входили дети, возраст которых составлял 6-18 лет, во вторую – 1-6 лет, в последнюю – 1 год – 1 месяц. Результатами исследования послужили данные ЭХО-КГ-исследования, отражающие замедление прогрессирования ХСН и снижение выраженности нежелательных проявлений у педиатрических пациентов, особенно у пациентов, принадлежащих ко 2-й исследовательской группе [13; 14].

Известно, что нежелательным эффектом противоопухолевых препаратов является кардиотоксичность. Она проявляется снижением ФВЛЖ и развитием застойной ХСН. Для снижения скорости риска развития данных эффектов обычно применяются либо ингибиторы АПФ, либо антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II). В данном исследовании оценивалась динамика развития нежелательных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов, страдающих раком молочной железы и лимфомой, принимавших комбинированные противо-

опухолевые препараты: 70% получали антрациклины, 60% – алкилирующие агенты, 50% – противомикротрубочковые средства, 25% – антиметаболиты, 22% – ингибиторы тирозинкиназы, 12% – гуманизированные антитела против HER2, 6% – ингибиторы топоизомеразы и 3% – ингибиторы PD-1. Более того, 39% пациентов получали лучевую терапию грудной клетки. Самая низкая доза сакубитрила–валсартана в 50 мг два раза в день (внутривенно) была первоначально назначена 78% пациентов, а максимальная доза титрования (200 мг внутривенно) была достигнута у 8% пациентов в ходе последующего наблюдения (60% 50 мг внутривенно и 32% 100 мг внутривенно). Динамика развития нежелательных эффектов оценивалась по данным ЭХО-КГ и СКФ. Результатами исследования послужили данные инструментальных и лабораторных методов диагностики, отражающие замедление прогрессирования процессов ремоделирования сердца [15; 16].

Как известно, пациенты, принадлежащие к негроидной расе, наиболее подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Даже незначительное отклонение показателей функционирования сердца обладает высоким риском развития сердечной недостаточности (СН). Также известно, что не все препараты, используемые при терапии СН у пациентов европеоидной расы, имеют такую же эффективность у пациентов негроидной расы. Было проведено исследование OPTIME-SHF, целью которого являлось изучение механизмов влияния Милринона (левосимендана) на купирование явлений застойной СН. Результатом послужили данные об отсутствии снижения сердечно-сосудистых рисков у темнокожих пациентов. Применение ингибиторов АПФ в качестве препарата для монотерапии тоже не влияло на снижение вероятности развития ХСН. В процессе изучения механизмом развития АГ и ХСН у пациентов, принадлежащих к негроидной расе, было выяснено, что механизм повышения АД в большей степени связан не с РААС, а с механизмами нейрогуморальной регуляции. Поэтому грамотной тактикой лечения таких пациентов будет являться применение комбинации валсартан/сакубитрил. Преимуществом использования данной антигипертензивной комбинации является нефропротективный эффект, так как такие пациенты крайне чувствительны к нарушениям ионного обмена и, следовательно, поражению почек [17; 18].

Одним из широко применяющихся химиотерапевтических препаратов является циклофосфамид. Данный препарат получил широкую распространенность при лече-

нии лейкозов, системных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и системная красная волчанка. Рассмотрим метаболизм циклофосфамида: в первую очередь молекула лекарственного средства переходит в 4-гидроксициклофосфамид и альдофосфамид. Однако альдофосфамид является нестабильной молекулой и распадается на 2 вещества: фосфорамидный иприт и акролеин. Именно за счет фосфорамидного иприта достигается противоопухолевый эффект препарата. Молекула акролеина, в свою очередь, запускает механизмы окислительного стресса и оказывает ряд нежелательных эффектов, например гепатотоксичность, кардиотоксичность и легочную токсичность. Было установлено, что мозговой натрийуретический пептид способен блокировать механизмы возникновения оксидантного стресса. Таким образом, использование комбинации валсартан/сакубитрил оказывает благоприятное действие на применение химиотерапевтического препарата и качество жизни пациентов за счет купирования явлений кардио- и легочной токсичности. Для изучения механизмов купирования нежелательных эффектов проводилось исследование, объектом которого являлась гистологическая картина легких крыс. Крысы случайным образом были разделены на 6 групп: первая группа была контрольной и получала кукурузное масло (2 мл/кг в день), вторая – комбинацию валсартан/сакубитрил (30 мг/кг), третья – валсартан (15 мг/кг), четвертая – циклофосфамид (200 мг/кг), пятая – циклофосфамид (200 мг/кг) + валсартан/сакубитрил (30 мг/кг), шестая – валсартан (15 мг/кг) + циклофосфамид (200 мг/кг). Продолжительность терапии составила 6 дней во всех группах. Спустя 6 дней крысы были подвержены эвтаназии и далее гистологическому исследованию. Было установлено, что в группах крыс, получавших валсартан, наблюдалось снижение прогрессирования ХСН и значительно снижался уровень воспалительных изменений в легочной ткани, однако в группах крыс, получавших комбинацию валсартан/сакубитрил, эффекты фиброзамещения и воспаления в сердце и дыхательной системе снижались в большей степени. Таким образом, можно предположить, что комбинация валсартан/сакубитрил оказывает ингибирующее влияние на экспрессию генов miR-150-3p и NF-κB [19; 20].

Существует множество мнений, касающихся эффективности АРНИ. Некоторая часть кардиологов считает использование ингибиторов неприлизина в качестве терапии ХСН не выгодным с экономической стороны, поэтому большее количество па-

пациентов вынуждено переходить на альтернативные группы препаратов. Для сравнения эффективности комбинации валсартан/сакубитрил было проведено исследование, участие в котором приняли 188 пациентов, страдающих ХСН с ФВЛЖ ниже 35%. Участники были разделены на две группы: первая группа (112 пациентов) принимала комбинацию валсартан/сакубитрил (24/26 мг/сут.) на протяжении 12 месяцев, вторая группа – в первые 5 месяцев лечения принимала комбинацию АРА II/АРНИ, далее на протяжении месяца не использовала препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, и в последние 6 месяцев исследования принимала ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы. Перед проведением исследования пациентам проводилась трансэхокардиальная эхокардиография, причем особое внимание уделялось размерам левого желудочка (ЛЖ), значению конечно-диастолическому и систолическому объемам ЛЖ, а также ФВ. Спустя 6 месяцев исследования у пациентов обеих групп было отмечено улучшение показателей на ЭХО-КГ, а также стабилизация АД. Однако через 12 месяцев после начала эксперимента у пациентов первой группы было отмечено улучшение эхокардиографических показателей и повышение ФВЛЖ, у пациентов второй группы фиксировались ухудшения исследуемых показателей, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии натрийуретических пептидов на сердечно-сосудистую систему [21; 22].

Состояния гиперурикемии и СН часто возникают одновременно. Повышение уровня мочевой кислоты активирует процессы глюконеогенеза в печени, что приводит к снижению выработки оксида азота. Снижение концентрации оксида азота оказывает влияние на сосуды почек, что приводит к их констрикции и впоследствии повышению реабсорбции ионов натрия и развитию АГ. Кардиологами был предложен вариант терапии СН, развившейся как следствие гиперурикемии, препаратами, снижающими уровень мочевой кислоты в крови, а точнее аллопуринол и оксипуринол. В результате данного варианта терапии было установлено, что оба противоподагрических препарата не оказывали корректирующего действия на сердечно-сосудистую систему, однако снижали уровень мочевой кислоты в крови (оксипуринол снижал на 2 мг/дл, аллопуринол – на 4,2 мг/дл). Препаратом выбора при лечении ХСН у пациентов с нарушениями метаболизма мочевой кислоты являются антагонисты рецепторов ангиотензина II, а точнее валсартан. Особенность препаратов данной группы заклю-

чается в отсутствии влияний на процессы метаболизма, в том числе и на пуриновый обмен. Одним из эффектов сакубитрила является антигиперурикемический эффект. В процессе катаболизма мочевой кислоты наблюдается повышение уровня фермента ксантиноксидазы, что в дальнейшем активирует механизмы развития оксидантного стресса. При использовании сакубитрила происходит снижение активности данного фермента, снижается уровень ксантина и, как следствие, мочевой кислоты [23; 24].

Учитывая механизмы действия сакубитрила на организм, можно выделить ряд преимуществ данного лекарственного вещества. При этом необходимо помнить, что ко всем положительным эффектам на почки, сердечно-сосудистую систему прилагаются нежелательные эффекты. Сакубитрил обеспечивает повышение выработки ряда нейромедиаторов, таких как брадикинин, субстанция P, адреномедуллин, ангиотензин, окситоцин, бета-амилоид и др. Во-первых, сакубитрил как отдельное действующее вещество может как снижать, так и повышать АД. Данный механизм объясняется балансом нейрогуморальных медиаторов в организме конкретного пациента. Так как ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) повышает выработку субстанции P, то у некоторых пациентов повышается риск ангионевротического отека и кашля, особенно у пациентов с заболеваниями дыхательной системы. За счет снижения катаболизма бета-амилоида сакубитрил опосредованно может индуцировать болезнь Альцгеймера, особенно у пациентов с АГ, так как у таких больных проницаемость гематоэнцефалического барьера выше. Закономерность приема сакубитрила с болезнью Альцгеймера еще недостаточно изучена, однако экспериментальные исследования с участием крыс подтвердили данную гипотезу. Таким образом можно сделать вывод, что сакубитрил является относительно безопасным лекарственным средством, однако при его назначении кардиологу необходимо учитывать сопутствующие заболевания, а пациенту следить за изменением самочувствия и сообщать об изменениях лечащему врачу [25; 26].

Выводы

В результате проведенного обзорного исследования фармакологических особенностей синергического взаимодействия валсартана и сакубитрила можно сделать следующие выводы: комбинация валсартан/сакубитрил обладает нефро- и кардиопротективным эффектом за счет повышения уровня ФВЛЖ и СКФ и снижения уровня

креатинина. Данную комбинацию можно использовать при лечении ХСН у пациентов, страдающих СД II типа, за счет способности неприлизина повышать уровень GLP-1, тем самым активировать процессы гликогенолиза. Валсартан в комбинации с сакубитрилом снижает уровень фиброза миокарда, уменьшая риск развития аритмий. У пациентов негроидной расы, принимавших валсартан/сакубитрил, наблюдалось достаточно быстрое приближение показателей АД к целевому уровню с минимальным развитием побочных эффектов по сравнению с ингибиторами АПФ. Комбинацию валсартан/сакубитрил возможно использовать у пациентов, страдающих подагрой, так как одним из эффектов сакубитрила является опосредованное влияние на снижение уровня мочевой кислоты.

Список литературы

- Jhund P.S., McMurray J.J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan // *Heart*. 2016. Vol. 102. No. 17. P. 1342-1347. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306775.
- Yandrapalli S., Khan M.H., Rochlani Y., Aronow W.S. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2018. Vol. 12. No. 8. P. 217-231. DOI: 10.1177/1753944718784536.
- Martens P., Beliën H., Dupont M., Mullens W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice // *ESC Heart Failure*. 2018. Vol. 5. No. 3. P. 275-283. DOI: 10.1002/ehf2.12258.
- Docherty K.F., Vaduganathan M., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Sacubitril/Valsartan: neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF // *JACC Heart Failure*. 2020. Vol. 8. No. 10. P. 800-810. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.06.020.
- Moon M.G., Hwang I.C., Choi W., Cho G.Y., Yoon Y.E., Park J.B., Lee S.P., Kim H.K., Kim Y.J. Reverse remodelling by sacubitril/valsartan predicts the prognosis in heart failure with reduced ejection fraction // *ESC Heart Failure*. 2021. Vol. 8. No. 3. P. 2058-2069. DOI: 10.1002/ehf2.13285.
- Szlagor M., Dybiec J., Młynarska E., Rysz J., Franczyk B. Chronic kidney disease as a comorbidity in heart failure // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. No. 3. P. 1-14. DOI: 10.3390/ijms24032988.
- De Vecchis R., Paccione A., Di Maio M. Sacubitril/valsartan improves left ventricular longitudinal deformation in heart failure patients with reduced ejection fraction // *Minerva Cardiology and Angiology*. 2019. Vol. 67. No. 6. P. 456-463. DOI: 10.23736/S0026-4725.19.04971-5.
- Ye F., Li H., Chen X., Wang Y., Lin W., Chen H., Huang S., Han S., Guan F., Huang Z. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in treating heart failure with midrange ejection fraction after acute myocardial infarction in diabetic patients // *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101. No. 5. P. 1-4. DOI: 10.1097/MD.00000000000028729.
- Esser N., Zraika S. Neprilysin inhibition: a new therapeutic option for type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2019. Vol. 62. No. 7. P. 1113-1122. DOI: 10.1007/s00125-019-4889-y.
- Bayes-Genis A., Núñez J., Lupón J. Sacubitril/Valsartan as antifibrotic drug: rejuvenating the fibrosed HFpEF heart // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76. No. 5. P. 515-517. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.016.
- Wei Z., Zhang M., Zhang Q., Gong L., Wang X., Wang Z., Gao M., Zhang Z. A narrative review on sacubitril/valsartan and ventricular arrhythmias. *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101. No. 27. P. 1-7. DOI: 10.1097/MD.00000000000029456.
- Agra-Bermejo R., Alvarez-Rodríguez L., González-Juanatey J.R. Sacubitril-Valsartan, a new opportunity for heart failure with recovered ejection fraction // *Cardiology*. 2020. Vol. 145. No. 5. P. 283-284. DOI: 10.1159/000506538.
- Shaddy R., Canter C., Halnon N., Kochilas L., Rossano J., Bonnet D., Bush C., Zhao Z., Kantor P., Burch M., Chen F. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study) // *American Heart Journal*. 2017. Vol. 193. P. 23-34. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.07.006.
- Chang H.Y., Feng A.N., Fong M.C., Hsueh C.W., Lai W.T., Huang K.C., Chong E., Chen C.N., Chang H.C., Yin W.H. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation // *Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 74. No. 4. P. 372-380. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.03.010.
- Martín-García A., López-Fernández T., Mitrović C., Chaparro-Muñoz M., Moliner P., Martín-García A.C., Martínez-Monzonis A., Castro A., Lopez-Sendon J.L., Sanchez P.L. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure // *ESC Heart Failure*. 2020. Vol. 7. No. 2. P. 763-767. DOI: 10.1002/ehf2.12627.
- Nalivaeva N.N., Zhuravin I.A., Turner A.J. Neprilysin expression and functions in development, ageing and disease. Mechanisms of aging and development. 2020. Vol. 192. P. 1-13. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111363.
- Costanzo M.R. Similar yet different: examining the effects of Sacubitril/Valsartan by race in the PIONEER-HF Trial // *JACC Heart Failure*. 2020. Vol. 8. No. 10. P. 867-869. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.08.002.
- Giovinazzo S., Carmisciano L., Toma M., Benenati S., Tomasoni D., Sormani M.P., Porto I., Canepa M., Senni M., Metra M., Ameri P. Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis // *ESC Heart Failure*. 2021. Vol. 8. No. 5. P. 3547-3556. DOI: 10.1002/ehf2.13547.
- Abdel-Latif G.A., Elwahab A.H.A., Hasan R.A., El Mongy N.F., Ramzy M.M., Louka M.L., Schaal M.F. A novel protective role of sacubitril/valsartan in cyclophosphamide induced lung injury in rats: impact of miRNA-150-3p on NF- κ B/MAPK signaling trajectories // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. No. 1. P. 1-17. DOI: 10.1038/s41598-020-69810-5.
- Li X., Braza J., Mende U., Choudhary G., Zhang P. Cardioprotective effects of early intervention with sacubitril/valsartan on pressure overloaded rat hearts // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. No. 1. P. 1-15. DOI: 10.1038/s41598-021-95988-3.
- Amin O.A., Alaarag A.F. The impact of discontinuation of sacubitril-valsartan and shifting to angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker in patients with heart failure with reduced ejection fraction // *Anatolian Journal of Cardiology*. 2021. Vol. 25. No. 3. P. 163-169. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.39267.
- Maslov M.Y., Foianini S., Mayer D., Orlov M.V., Lovich M.A. Synergy between sacubitril and valsartan leads to hemodynamic, antifibrotic, and exercise tolerance benefits in rats with preexisting heart failure. *American journal of physiology // Heart and circulatory physiology*. 2019. Vol. 316. No. 2. P. 289-297. DOI: 10.1152/ajpheart.00579.2018.
- Costanzo M.R. Uric acid is important, but there is something that matters even more: to deliver sacubitril/valsartan to eligible heart failure patients // *European Journal of Heart Failure*. 2018. Vol. 20. No. 3. P. 523-524. DOI: 10.1002/ehf2.1087.
- Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S., Ge J., Lam C.S.P., Maggioni A.P., Martinez F., Packer M., Pfeiffer M.A., Pieske B., Redfield M.M., Rouleau J.L., van Veldhuisen D.J., Zannad F., Zile M.R., Desai A.S., Claggett B., Jhund P.S., Boytsov S.A., Comin-Colet J., Cleland J., Dünge H.D., González-Juanatey J.R., Katova T., Kerr Saraiva J.F., Lelonek M., Merkely B., Senni M., Shah S.J., Zhou J., Rizkala A.R., Gong J., Shi V.C., Lefkowitz M.P. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381. No. 17. P. 1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
- Chrysant S.G. Benefits and pitfalls of sacubitril/valsartan treatment in patients with hypertension // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2018. Vol. 20. No. 2. P. 351-355. DOI: 10.1111/jch.13169.
- Kennedy C., Smith A., Doran S., Barry M. Sacubitril/valsartan (Entresto) utilisation and prescribing patterns in the context of a reimbursement application system // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. Vol. 87. No. 2. P. 406-413. DOI: 10.1111/bcp.14393.