

Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Бланкова З. Н., Борисов А. А., Агеев Ф. Т.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ НЕПРИЛИЗИНА В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Клиническое и гемодинамическое ухудшение при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) во многом связано с прогрессией диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Ключевую роль в нормальном поддержании диастолической функции играет высокий уровень активности внутриклеточной сигнальной оси циклический гуанил-монофосфат–протеинкиназа G, активность которой при СНсФВ существенно снижена. Повысить активность этой оси можно путем увеличения биодоступности натрийуретических пептидов (НУП) с помощью блокады фермента нейтральной эндопептидазы (неприлизина), ответственной за разрушение НУП. В обзоре представлены имеющиеся экспериментальные и клинические данные по применению ингибиторов неприлизина при СНсФВ, рассмотрены перспективы этого способа лечения.

Ключевые слова	Натрийуретический пептид; неприлизин; сакубитрил; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
Для цитирования	Ovchinnikov A. G., Gvozdeva A. D., Blankova Z. N., Borisov A. A., Ageev F. T. The Role of Nprilysin Inhibitors in the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(11):117–127. [Russian: Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Бланкова З. Н., Борисов А. А., Агеев Ф. Т. Роль ингибиторов неприлизина в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):117–127].
Автор для переписки	Гвоздева Анна Дмитриевна. E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

Современная парадигма «сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса – хроническое микрососудистое воспаление миокарда»

У 50% пациентов с сердечной недостаточностью (СН) имеется сохраненная фракция выброса (СНсФВ) [1]. Распространенность СНсФВ по отношению к другому фенотипу СН – с низкой фракцией выброса (СНнФВ) – ежегодно увеличивается на 1% [2, 3]. СНсФВ – это не менее тяжелое заболевание, чем СНнФВ: согласно обсервационным исследованиям, каждый второй больной с СНсФВ повторно попадает в больницу в течение первого полугодия после выписки [3, 4], а годовичная смертность среди больных с СНсФВ, выписавшихся из стационара после госпитализации, связанной с декомпенсацией гемодинамики, достигает 30% [5].

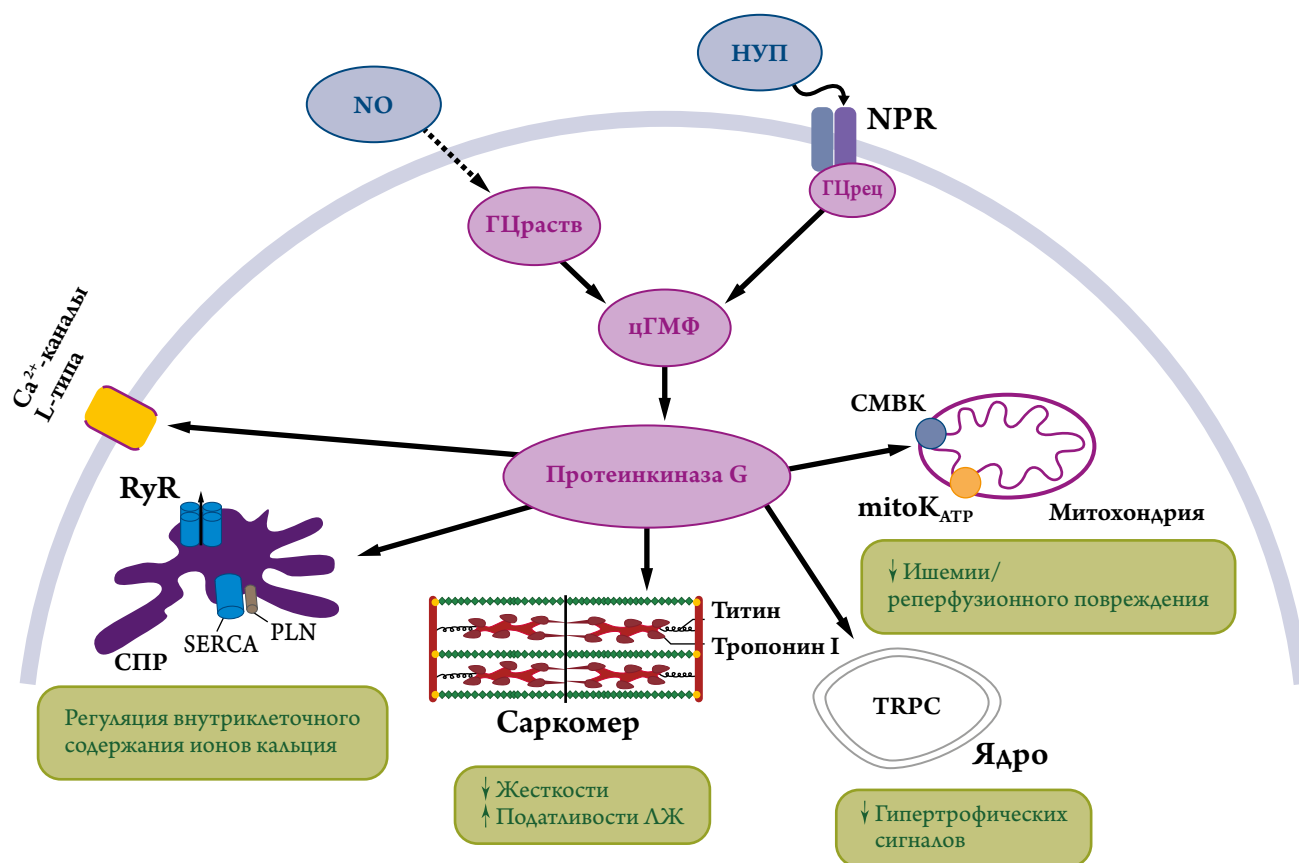
Несмотря на большую роль СНсФВ, до сих пор отсутствуют эффективные средства лечения этого заболевания. Все классы препаратов, улучшающие прогноз при СНнФВ, оказались недостаточно эффективными при СНсФВ, что, по всей видимости, связано с различием в механизмах развития этих двух основных фенотипов СН. В основе СНнФВ лежит гибель кардиомиоцитов; при СНсФВ основными патофизиологическими изменениями являются замедление расслабления и снижение податливости левого желудочка (ЛЖ), при которых ключевую роль играет микрососудистое воспаление миокарда [6]. В настоящее время данная «воспалительная» концепция поддерживается большинством экспертов и подтверждена целым рядом клинических доказательств.

Считается, что при СНсФВ такие сопутствующие заболевания, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия [7, 8] наряду с пожилым возрастом индуцируют в организме провоспалительный статус, который «запускает» системную дисфункцию эндотелия, в том числе коронарного микроциркуляторного русла [9]. Под действием провоспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках в большом количестве накапливаются активные формы кислорода, что приводит к субстратному разобщению эндотелиальной синтазы оксида азота, уменьшается его выработка и поступление в близлежащие кардиомиоциты.

Ключевая роль внутриклеточной оси циклический гуанилмонофосфат–протеинкиназа G в поддержании нормальной диастолической функции

Оксид азота (NO) легко проникает через мембрану кардиомиоцитов и активирует в цитоплазме растворимую гуанилатциклазу (ГЦ_{раств}) с последующим образованием вторичного внутриклеточного мессенджера циклического гуанилмонофосфата (цГМФ). С помощью цГМФ поддерживается высокая активность протеинкиназы G (PKG) – фермента, играющего ключевую роль в нормальном функционировании миокарда в диастолу и ряде других физиологических процессов (рис. 1). В условиях нехватки NO в кардиомиоцитах уменьшается образование цГМФ и снижается активность PKG.

Рисунок 1. Роль внутриклеточной сигнальной оси циклический гуанилмонофосфат (цГМФ)–протеинкиназа G в поддержании нормальной диастолической функции



Протеинкиназа G способствует нормальному активному расслаблению миокарда путем фосфорилирования титина, тропонина I, фосфоламбана и блокирования внутриклеточных ростовых сигналов. Протеинкиназа G также оказывает защитное действие через воздействие на молекулы SERCA и калиевые каналы митохондрий (mitoKATP, CMVK). Повысить активность оси цГМФ–протеинкиназа G можно двумя способами: 1) через увеличение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками коронарного микроциркуляторного русла; 2) через повышение биодоступности натрийуретических пептидов. Выработка обеих субстанций существенно снижена при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. ГЦраств – растворимая гуанилатциклаза; ГЦрец – рецепторная гуанилатциклаза; НУП – натрийуретические пептиды; СПР – саркоплазматический ретикулум; Ca^{2+} – ионы кальция; CMVK – кальций-чувствительные калиевые каналы кардиомиоцитов; mitoKATP – АТФ-чувствительные калиевые каналы митохондрий; NO – оксид азота; PLN – фосфоламбан; SERCA – кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикула.

PKG экспрессируется в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах и фибробластах. В экспериментальных исследованиях введение PKG подавляло активность ключевого цитокина фиброза – трансформирующего ростового фактора-бета (TGF- β) и предотвращало превращение фибробластов в активные миофибробласты в сердце и других тканях [10]. В норме PKG блокирует внутриклеточные ростовые сигналы, и устранение этого тормозящего влияния вызывает развитие гипертрофии кардиомиоцитов [11]; введение же цГМФ через активацию PKG подавляло транскрипцию зародышевых прогипертрофических генов [12, 13].

PKG участвует во внутриклеточном круговороте ионов кальция и способствует нормальному активному расслаблению. В норме высокая растяжимость миокарда поддерживается путем фосфорилирования пружинных элементов молекул титина, что достигается за счет высокой активности PKG и ряда других протеиназ [14]. В ус-

ловиях низкой активности PKG молекулы титина находятся в «недофосфорилированном» состоянии, что приводит к росту остаточного напряжения кардиомиоцитов (F_{passive}) и, соответственно, более крутому подъему давления наполнения ЛЖ [11, 15]. Показано, что при СНсФВ степень «недофосфорилирования» титина выражена в большей степени, чем при СНнФВ [16].

При низкой активности PKG нарушается фосфорилирование и других белков, участвующих в процессах активного расслабления – фосфоламбана, регулирующего функцию Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула (молекул SERCA, из-за чего снижается скорость выведения ионов кальция из цитозоля), и тропонина I, регулирующего скорость размыкания поперечных мостиков между актином и миозином (в результате чего замедляется размыкание этих мостиков и, соответственно, растяжение саркомеров в диастолу). При биопсии в миокарде больных с СНсФВ внутриклеточная концентрация цГМФ и уро-

вень активности PKG были существенно ниже, а F_{passive} существенно выше, чем у больных с СНнФВ [17].

Имеются многочисленные экспериментальные доказательства того, что активация PKG способствует улучшению расслабления и повышению податливости ЛЖ [17–19] и уменьшению фиброза миокарда [20, 21]. Свое защитное действие PKG может оказывать, воздействуя на молекулы SERCA, а также через активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов митохондрий (mitoKATP) и кальцийчувствительных калиевых каналов кардиомиоцитов (CMBK) [22, 23].

Натрийуретические пептиды – альтернативный механизм активации внутриклеточной сигнальной оси циклический гуанилмонофосфат–протеинкиназа G

Помимо NO существует еще один механизм активации внутриклеточной сигнальной оси цГМФ–PKG – через натрийуретические пептиды (НУП) (см. рис. 1). Семейство НУП включает 3 пептида: предсердный (ANP), мозговой (BNP) и С-пептид (CNP). Мозговой пептид вырабатывается преимущественно в желудочках сердца, предсердный – в предсердиях, С-пептид – в эндотелии сосудов.

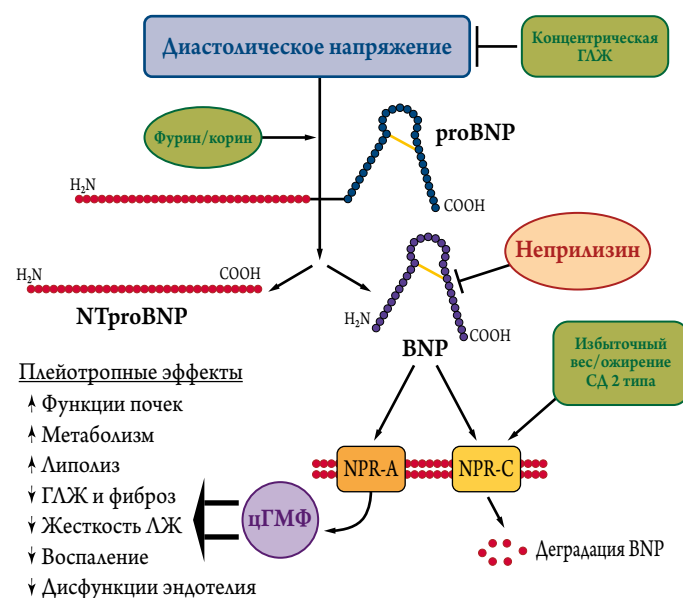
Биологические эффекты НУП обусловлены их взаимодействием с рецепторами типов А и В. Прикрепляясь к этим рецепторам, НУП активируют рецепторную (корпускулярную) гуанилатциклазу ($\text{ГЦ}_{\text{рец}}$), представляющую собой внутриклеточный каталитический домен этих рецепторов, поэтому эти рецепторы обычно обозначают как pGC-рецепторы (pGC – particulate guanylyl cyclase, корпускулярная гуанилатциклаза). ANP и BNP действуют через рецепторы типа А (или pGC-А-рецепторы), CNP – через рецепторы типа В (или pGC-В-рецепторы). Под действием $\text{ГЦ}_{\text{рец}}$ образуется вторичный внутриклеточный мессенджер цГМФ, который затем активирует PKG (см. рис. 1).

Основным стимулом к синтезу предсердного и мозгового НУП является механическое растяжение кардиомиоцитов [24]. В норме НУП поступают в кровь в малых количествах, однако при гемодинамической перегрузке сердца содержание пептидов в крови возрастает [25]. Синтезированный de novo ANP не сразу поступает в кровоток, а запасается в специальных внутриклеточных гранулах в виде предшественника предсердного пептида (proANP). При растяжении предсердий, например, во время пароксизма наджелудочковой тахикардии, концентрация ANP резко возрастает за счет поступления в кровоток этих ранее запасенных молекул [26]. При этом выделяющийся наружу proANP расщепляется с помощью фермента корина – специальной миокардиальной трансмембранной протеазы – на С- и N-концевые фрагменты [27].

В отличие от предсердного пептида мозговой пептид не запасается внутри клеток, а сразу поступает в кровоток. При переходе в кровоток proBNP расщепляется на биологически активный С-концевой фрагмент (собственно BNP), состоящий из 32 аминокислотных остатков, и биологически неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP), состоящий из 76 аминокислотных остатков (рис. 2). В процессинге предшественника мозгового натрийуретического пептида (proBNP) помимо корина участвует фермент фурин – протеаза аппарата Гольджи. Поскольку расщепление одной молекулы прогормона proBNP приводит к образованию одной молекулы BNP и одной молекулы NT-proBNP, о синтезе мозгового пептида можно судить по содержанию как BNP, так и NT-proBNP [28].

НУП относятся к сосудорасширяющим нейрогормональным системам: они выделяются в ответ на повышение напряжения в стенке сердца и вызывают расширение сосудов и усиление диуреза. Последнее достигается за счет уменьшения реабсорбции натрия в собирательных тру-

Рисунок 2. Метаболизм мозгового натрийуретического пептида (BNP) и причины снижения его биодоступности



BNP секретируются в виде прогормона (proBNP) и при переходе в кровоток подвергаются процессингу с помощью ферментов фурина и корина с образованием биологически активного С-концевого фрагмента (BNP) и биологически неактивного N-концевого фрагмента (NT-proBNP). BNP через рецепторы А-типа (NPR-A-рецепторы) увеличивает внутриклеточное содержание циклического гуанилмонофосфата (цГМФ), что приводит к многочисленным положительным плейотропным эффектам. При СН эффекты BNP ослабевают, что связано с нарушением его процессинга и ускорением его элиминации через расщепление ферментом неприлизином и связывание с рецепторами типа С (NPR-C-рецепторами), плотность которых увеличивается при ожирении и сахарном диабете 2-го типа. Выработка BNP также снижается при концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) за счет нормализации диастолического напряжения на стенку ЛЖ.

бочках и увеличения скорости клубочковой фильтрации (через расширение приносящей артериолы) [29]. Кроме того, НУП ослабляют почечные эффекты антидиуретического гормона и ангиотензина II и уменьшают выделение ренина и альдостерона [30]. НУП может уменьшать активность симпатической нервной системы [31].

Помимо этого НУП оказывают ряд дополнительных эффектов: ускоряют процессы расслабления миокарда, уменьшают пролиферативный ответ на повреждение сердца и сосудов, препятствуют отложению соединительной ткани в миокарде, поддерживают целостность эндотелиального барьера, участвуют в ангиогенезе и, что очень важно, оказывают противовоспалительное действие (рис.2) [32, 33]. В эксперименте ANP подавлял синтез коллагена в фибробластах и продукцию некоторых провоспалительных цитокинов [10, 34], а BNP – пролиферацию клеток под действием TGF- β и уменьшал синтез белков внеклеточного матрикса коллагена I типа и фибронектина [34]. У мышей с генным дефицитом ANP отмечалось развитие артериальной гипертензии, гипертрофии и фиброза миокарда, расширение полости ЛЖ [35]. У мышей с генным дефицитом BNP артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) отсутствовали, однако также отмечался фиброз миокарда с повышением жесткости ЛЖ и снижением его сократимости [36]. Нарушение синтеза рецепторов рGC-A сопровождалось развитием артериальной гипертензии и ГЛЖ, повышенной экспрессией генов TGF- β и коллагена I типа [34].

В сердечно-сосудистой системе CNP высоко экспрессируется в сосудистой эндотелии, но в малых количествах может вырабатываться и миокардом. Дефект образования CNP приводит к дисфункции эндотелия, артериальной гипертензии, атеросклерозу и склонности к образованию аневризм аорты [37], а нарушенная способность CNP активировать рецепторы рGC-B вызывает артериальную гипертензию, тахикардию и систолическую дисфункцию [38]. Поскольку при СН повышаются как уровень CNP (правда, не в такой степени, как ANP и BNP) [39], так и экспрессия рецепторов рGC-B, CNP может оказывать кардиопротективное действие. В частности, CNP может участвовать в регуляции тонуса сосудов и сократимости кардиомиоцитов, оказывать антифибротический, антигипертрофический и противовоспалительный эффекты [40].

Снижение биодоступности натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности, или натрийуретический парадокс

СН на развернутых стадиях заболевания характеризуется выраженной задержкой натрия и воды в организме, сужением системных и почечных сосудов и ухудшением структуры и функции сердца, чему в немалой степени способствует хроническая активация симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем. Повы-

шение уровня НУП при СН принято рассматривать как компенсаторную реакцию организма, направленную на сдерживание негативного влияния этих сосудосуживающих нейrogормонов. Действительно, НУП могут оказывать ряд положительных эффектов на ранних стадиях СН, однако со временем эти эффекты ослабевают, поскольку организм перестает реагировать на НУП, и, несмотря на высокий уровень НУП в крови, натрий и вода задерживаются в организме все больше, а дисфункция ЛЖ неуклонно нарастает.

Данный феномен снижения восприимчивости организма к действию НУП получил название натрийуретического парадокса. Хорошо известно, что чем выше уровень НУП, тем хуже прогноз у больного; при этом BNP и NT-proBNP давно используют для диагностики и стратификации риска развития СН, а по степени снижения уровня мозгового пептида делают вывод об эффективности терапии [41, 42]. В основе натрийуретического парадокса лежат постепенное снижение плотности и уменьшение восприимчивости рецепторов к НУП по мере прогрессирования СН, что связывают с преобладанием в кровотоке незрелых форм НУП, неспособных активировать эти рецепторы в должной мере. Появление в кровотоке незрелых форм НУП, по-видимому, связано с нарушением процессинга пептидов – «доведения» их до зрелого, биологически активного состояния. Т. Ichiki и соавт. [43] показали, что у собак с СН уровень экспрессии корина (фермента, участвующего в процессинге НУП) был значительно снижен как на генном, так и на белковом уровне. В эксперименте R. Tripathi и соавт. [44] экспрессия гена корина в миокарде мышей с кардиомиопатией была снижена уже на ранних стадиях СН, в то время как повышение экспрессии ANP и BNP отмечалось лишь на конечных стадиях. У больных с СН уровень корина в плазме был значительно снижен [45, 46], что ассоциировалось с повышением уровня предшественника ANP в плазме [46]. Таким образом, нарушение расщепления предшественников НУП вследствие уменьшения активности корина и других ферментов, участвующих в процессинге НУП, может способствовать снижению биодоступности НУП и прогрессированию СН. X. Zhou и соавт. [47] показали, что низкий уровень корина ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, прогрессированием СН и ухудшением прогноза.

Важно отметить, что с помощью иммуноферментного теста на BNP, используемого в повседневной практике, определяют суммарное содержание молекул мозгового пептида, и тест реагирует не только на зрелую форму пептида (собственно биологически активный BNP), но и на его предшественник (proBNP). При СН в результате неполноценного процессинга proBNP может оказаться основной молекулярной формой BNP, циркулирующей в крови. Однако proBNP не может в полной мере воспроизвести эффекты зрелого BNP. В эксперименте с почеч-

ными клетками человека proBNP по сравнению со зрелым BNP в меньшей степени активировал рецепторы рGC-A и повышал внутриклеточное содержание цГМФ [48].

Наибольшее значение в снижении биодоступности НУП имеет их ускоренная элиминация. НУП из кровотока выводятся посредством двух механизмов: 1) за счет связывания НУП с рецепторами НУП С-типа (рецепторами NPR-C) с последующим эндоцитозом и внутриклеточным протеолизом [49]; 2) за счет расщепления НУП особым ферментом – нейтральной эндопептидазой (рис. 2). При СН отмечается ускорение обоих процессов [50].

Ферментативная деградация НУП происходит в просвете микрососудов под действием трансмембранной нейтральной эндопептидазы II типа, или неприлизина. Неприлизин разрушает все биологически активные НУП [51], а также брадикинин, субстанцию Р, адренормедулин и вазоактивные кишечные пептиды. Неприлизин не разрушает N-концевые фрагменты предшественников НУП, и при проведении клинических испытаний с ингибиторами неприлизина для оценки эффективности терапии следует ориентироваться на NT-proBNP, а не на BNP, уровень которого может повышаться за счет уменьшения его элиминации, даже несмотря на нормализацию давления наполнения ЛЖ и снижение выработки пептида [52]. Установлено, что у больных с СН концентрация растворимой формы неприлизина повышена [53].

Способы повышения биодоступности натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности

В свое время было высказано предположение, что, если преодолеть проблему низкой биодоступности НУП при СН, это позволит в полной мере воспользоваться ценными эффектами данных пептидов. Вначале для «усиления» эффектов НУП было предложено вводить их в организм извне. В ранних клинических исследованиях была выявлена способность рекомбинантного препарата BNP неситритида оказывать выраженный натрийуретический эффект, а также снижать давление наполнения ЛЖ и повышать сердечный выброс [54, 55]. В испытании NSG были подтверждены положительные гемодинамические эффекты неситритида при острой декомпенсации СН [56]. В нескольких других испытаниях неситритид превосходил нитроглицерин по скорости и степени снижения давления заклинивания легочных капилляров [57, 58]. На основании этих результатов неситритид стали рассматривать как препарат первой линии для лечения больных с острой декомпенсацией СН.

Первые опасения в отношении безопасности неситритида были высказаны в мета-анализе J.D. Sackner-Bernstein и соавт. [59, 60], в ходе которого было выявлено повышение смертности и частоты развития дисфункции

почек при использовании препарата у больных с острой декомпенсацией СН. Эти данные в определенной мере были подтверждены в крупном испытании ASCEND-HF, в котором больному с острой декомпенсацией СН внутривенно вводили неситритид или плацебо на протяжении от 1 до 7 сут [61]. К концу испытания между группами отсутствовали достоверные различия по влиянию на смертность и частоту повреждения почек, при этом стандартные дозы неситритида вызывали симптомную и бессимптомную гипотонию. В настоящее время неситритид не рекомендован для назначения при острой декомпенсации СН в повседневной клинической практике.

Перечисленные недостатки неситритида относятся главным образом к применению препарата в условиях острой декомпенсации гемодинамики, однако мало что известно о длительном применении BNP в условиях хронической СН. В 2012 г. Н. Chen и соавт. [62] доложили результаты одноцентрового исследования, выполненного в клинике Мейо (США), в ходе которого больным с хронической СНнФВ на протяжении 8 нед 2 раза в день подкожно вводили BNP. Введение препарата сопровождалось уменьшением выраженности симптомов и активности ренина плазмы, улучшением структуры и функции ЛЖ (в частности, снижением давления наполнения ЛЖ и объема левого предсердия) и не вызывало дисфункцию почек [62].

Повысить биодоступность НУП при СН можно еще одним способом – путем уменьшения деградации эндогенных НУП. F. Martin и соавт. [63] показали, что прием ингибитора неприлизина кандоксатрила у собак с СН сопровождался увеличением продолжительности фазы компенсации заболевания, а также усиливал почечные эффекты НУП, уменьшал задержку натрия и подавлял активацию альдостерона [63]. Однако помимо НУП неприлизин разрушает и ангиотензины [64], поэтому блокада неприлизина чревата накоплением ангиотензина II, что может привести к ослаблению гемодинамических эффектов НУП. Прием изолированного ингибитора неприлизина кандоксатрила у здоровых добровольцев повышал уровень не только НУП, но и ангиотензина II и эндотелина I [65], а у больных с СН кандоксатрил не давал значимых клинических эффектов [66]. Это послужило стимулом к созданию комбинированных препаратов, способных одновременно повышать биодоступность НУП (за счет блокады неприлизина) и подавлять активность РААС.

Первым комбинированным препаратом, сочетающим в себе свойства ингибитора неприлизина (сакубитрила) и блокатора РААС (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – АПФ), стал препарат омапатрилат, эффекты которого были тщательно изучены в рандомизированных клинических исследованиях при СНнФВ. В этих исследованиях были получены противоречивые результаты. Так, в исследовании IMPRESS омапатрилат превзошел ингиби-

тор АПФ лизиноприл по влиянию на показатели гемодинамики [67]. В отличие от этого, в испытании OVERTURE не было выявлено различий между омапатрилатом и эналаприлом по влиянию на общую смертность и частоту госпитализаций. В этом же исследовании в группе омапатрилата чаще возникал ангионевротический отек (0,8% по сравнению с 0,5% в группе эналаприла) [68].

Поскольку блокаторы ангиотензиновых рецепторов не подавляют деградацию кининов, риск развития ангионевротического отека при их использовании существенно ниже, чем при использовании ингибиторов АПФ. Поэтому следующим шагом в развитии «неприлизиновой» стратегии стало создание комбинированного препарата, сочетающего в себе свойства ингибитора неприлизина сакубитрила и блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана.

Валсартан + сакубитрил продемонстрировали исключительно высокую клиническую и прогностическую эффективность при СНнФВ. Наиболее весомые доказательства положительного влияния препарата при СНнФВ были получены в крупном испытании PARADIGM-HF, в котором 8442 больных с СНнФВ были рандомизированы в группы приема эналаприла или валсартана + сакубитрила. Исследование было прекращено раньше запланированного срока ввиду значительного преимущества комбинации перед эналаприлом по влиянию на смертность и частоту госпитализаций из-за СН [69]. Хотя в группе приема препарата валсартан + сакубитрил отмечалась тенденция к более частому развитию гипотонии и ангионевротического отека, эти осложнения не привели к серьезным последствиям.

В открытом испытании PROVE-HF были уточнены механизмы, лежащие в основе столь выраженного положительного влияния препарата валсартан + сакубитрил при его применении. В этом испытании применение препарата у 794 больных с СНнФВ в течение года сопровождалось достоверным повышением фракции выброса ЛЖ, уменьшением объема левых камер сердца, снижением давления наполнения ЛЖ и уровня NT-proBNP [70]. Доказаны высокая эффективность и безопасность валсартана + сакубитрила при его применении больными с обострением СН по факту стабилизации их состояния (испытания PIONEER-HF и TRANSITION) [71, 72], а также при лечении больных с гемодинамически значимой функциональной митральной недостаточностью (испытание PRIME) [73].

Причины низкой биодоступности натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

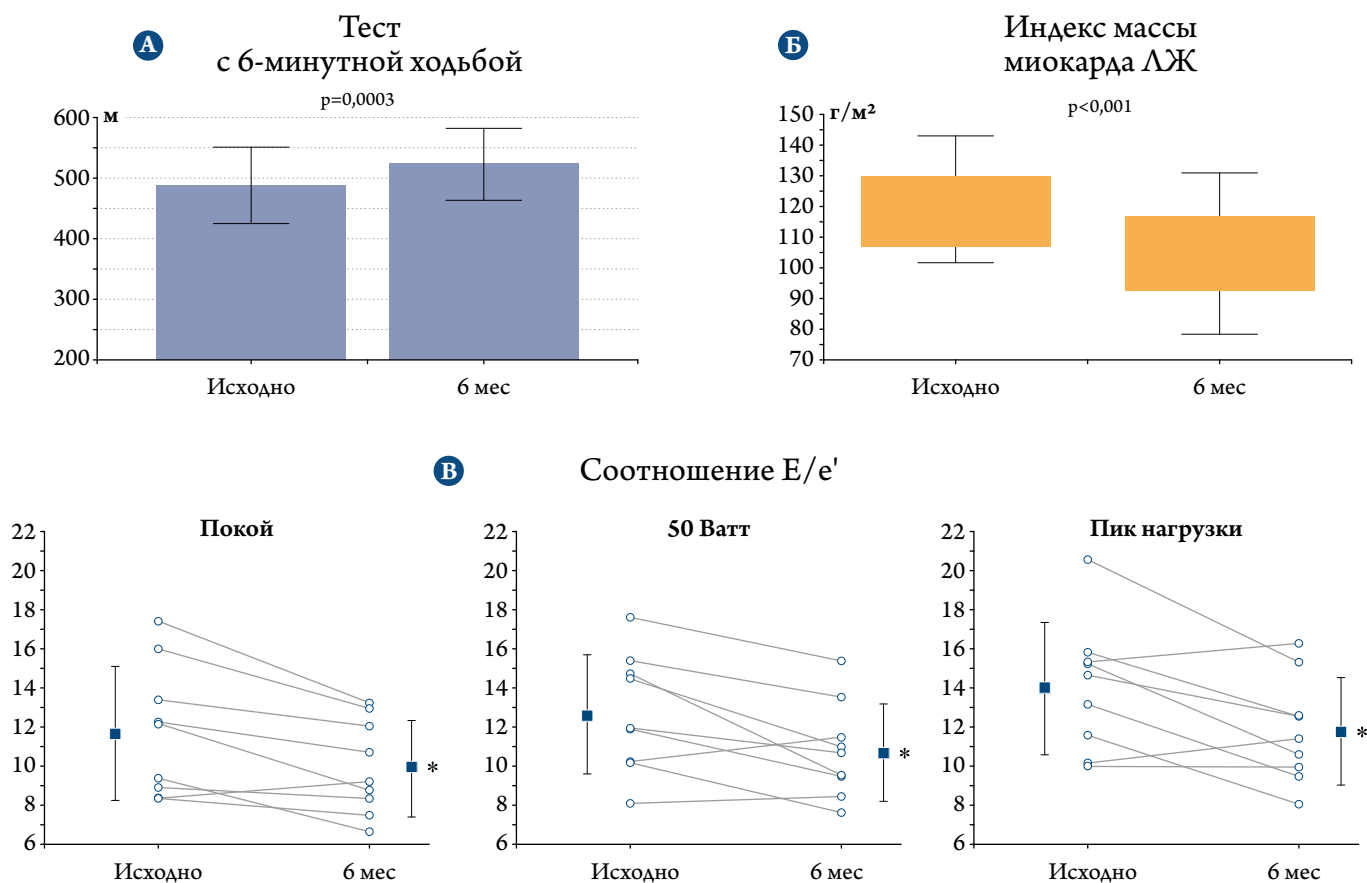
При СНсФВ активность внутриклеточной оси цГМФ–PKG снижается не только из-за малого поступления NO внутрь кардиомиоцитов, но и в результате нарушения вы-

работки миокардом НУП, прежде всего BNP (см. рис. 1). При этом эксперты признают, что повысить активность оси цГМФ–PKG через восстановление биодоступности NO крайне сложно, поскольку пока практически отсутствуют способы восстановления функции эндотелиальных клеток коронарного микроциркуляторного русла (пожалуй, за исключением статинов) [6, 74]. Гораздо проще и быстрее можно повысить активность оси цГМФ–PKG путем повышения биодоступности НУП с помощью ингибиторов неприлизина.

С патофизиологической точки зрения, валсартан + сакубитрил при СНсФВ оправдан чуть ли не в большей степени, чем при СНнФВ. Дело в том, что при СНсФВ в силу ряда причин биодоступность НУП исключительно низкая, из-за чего многие эксперты называют этот фенотип СН не иначе как синдромом «дефицита НУП», при котором пептиды синтезируются в небольшом количестве и быстро разрушаются, не успевая оказать клинически значимого эффекта [6]. Помимо общих причин уменьшения восприимчивости организма к действию НУП, указанных в разделе «Снижение биодоступности натрийуретических пептидов», при СНсФВ имеются собственные причины, свойственные именно этому фенотипу СН. Как отмечено ранее, основным пусковым механизмом выделения BNP является избыточное растяжение миокарда, что обычно выражается в виде повышения диастолического напряжения на стенке ЛЖ. Однако многие больные с СНсФВ имеют концентрическую гипертрофию ЛЖ, при которой влияние давления наполнения на диастолическое напряжение нивелируется утолщенными стенками и небольшим размером полости. Поэтому диастолическое напряжение (а значит, и уровень мозгового пептида) у таких больных может быть нормальным, несмотря на повышенное давление наполнения (рис. 2) [75]. Именно этим объясняется более низкое содержание мозгового НУП у больных с СНсФВ по сравнению с таковым у пациентов с СНнФВ. Неслучайно в последних европейских рекомендациях по диагностике СНсФВ уровень мозгового НУП больше не является обязательным диагностическим критерием и рассматривается лишь как один из возможных критериев [76].

Большую роль в снижении биодоступности мозгового НУП играют также ожирение и резистентность к инсулину [77]. При этих состояниях увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление из кровотока НУП (см. рис. 2). Низкая биодоступность НУП при СНсФВ может быть обусловлена и высоким содержанием в миокарде фосфодиэстеразы-9 – фермента, ответственного за разрушение молекул цГМФ, образованных через ГЦ_{рец} [78]. В эксперименте с перегрузкой давлением у мышей подавление активности фосфодиэстеразы-9 с помощью генетиче-

Рисунок 3. Влияние валсартан + сакубитрил на переносимость нагрузки и структурно-функциональное состояние левого желудочка у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертрофией левого желудочка



Прием препарата в течение 6 мес сопровождался достоверным увеличением расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (А), уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка (Б) и снижением давления его наполнения (доплеровского соотношения E/e'), причем как в покое, так и на всех ступенях нагрузочного диастолического стресс-теста (В). СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ских и фармакологических манипуляций сопровождалось уменьшением выраженности гипертрофии и фиброза миокарда [78].

Данные экспериментальных исследований подтверждают наличие у препарата валсартан + сакубитрил антифибротических свойств. Так, в мышинной модели с перегрузкой давлением эта комбинация уменьшала общее количество миокардиальных фибробластов и препятствовала трансформации фибробластов в активные миофибробласты, ответственные за выработку коллагена [19]. У мышей с сахарным диабетом и реперфузионным повреждением ЛЖ валсартан + сакубитрил снижал экспрессию TGF- β , что сопровождалось уменьшением фиброза и гипертрофии миокарда и улучшением сократимости ЛЖ [79].

У препарата валсартан + сакубитрил обнаружены противовоспалительные свойства, что особенно важно при СНсФВ с учетом той роли, которую хроническое воспаление миокарда играет в патогенезе данного состояния [80]. Так, у мышей с дефицитом апополипротеина Е и атеросклерозом сонных артерий введение этой ком-

бинации замедляло рост атеросклеротических бляшек. Это сопровождалось более выраженным снижением экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, матриксной металлопротеиназы-8, моноцитарного хемотаксического белка-1) по сравнению с изолированным введением валсартана [81].

В исследовании PARAMOUNT (многоцентровое пилотное) с участием 301 больного с СНсФВ и повышенным уровнем NT-proBNP прием комбинированного препарата валсартан + сакубитрил по сравнению с валсартаном в течение 36 мес сопровождался более выраженным снижением уровня NT-proBNP в крови и уменьшением объема левого предсердия [52]. С учетом положительного результата этого исследования было организовано и проведено крупное многоцентровое международное испытание III фазы PARAGON-HF по оценке влияния валсартана + сакубитрила на заболеваемость и смертность при СНсФВ. В этом испытании приняли участие 4822 пациента с СНсФВ и повышенным уровнем НУП, которые были рандомизированы в группы приема валсартана или препарата валсартан + сакуби-

трил. Комбинированная терапия не привела к достоверному снижению комбинированного показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализаций по поводу СН (снижение составило 13% по сравнению с группой валсартана; $p=0,06$), хотя были отмечены достоверное уменьшение количества госпитализаций и улучшение качества жизни [82]. В ходе анализа в подгруппах была выявлена неоднородность эффектов комбинированной терапии с возможным преимуществом данной терапии у больных с более низкой ФВ и у женщин [83, 84].

В испытание PARAGON-HF были включены больные с высоким уровнем NT-proBNP, что свидетельствовало о наличии у участников испытания развернутых стадий заболевания, при которых по факту высокого уровня пептида в крови исключена максимальная выраженность синдрома «дефицита НУП». Вероятно, идеальными кандидатами для терапии препаратом валсартан + сакубитрил являются больные с СНсФВ и выраженной гипертрофией ЛЖ, приводящей к максимально выраженному синдрому «дефицита НУП» [85]. В настоящее время в НМИЦ кардиологии проводится рандомизированное клиническое испытание по оценке клинических и гемодинамических эффектов препарата валсартан + сакубитрил в сравнении с валсартаном у больных с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ (индексом массы миокарда ЛЖ ≥ 109 г/м² у женщин и ≥ 132 г/м² у мужчин; номер регистрации на ClinicalTrials.gov NCT03928158). Согласно предварительным результатам этого испытания, 6-месячный прием препарата сопровождался улучшением переносимости нагрузки, реверсией ГЛЖ и снижением давления наполнения ЛЖ (рис. 3).

Заключение

Натрийуретические пептиды оказывают многочисленные положительные эффекты, которыми больные с сердечной недостаточностью, к сожалению, не могут воспользоваться в полной мере из-за нарушения восприимчивости их организма к действию натрийуретических пептидов. В связи с этим высокий уровень этих пептидов скорее является зловещим признаком, чем свидетельствует о способности организма справляться с последствиями сердечной недостаточности. При сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса биодоступность натрийуретических пептидов особенно низкая, что приводит к снижению активности внутриклеточной сигнальной оси циклический гуанилмонофосфат–протеинкиназа G, играющей важнейшую роль в нормальном функционировании миокарда в диастолу.

Несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных и ранних клинических испытаний по при-

менению препарата валсартан + сакубитрил при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, в крупном испытании PARAGON-HF данная комбинация оказалась недостаточно эффективной по влиянию на прогноз заболевания. Вместе с тем большинство больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса – это люди пожилого и старческого возраста, и ожидаемая продолжительность жизни у них в силу возраста невелика, поэтому многие эксперты в области сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса считают, что основные усилия у таких больных должны быть направлены в первую очередь на поддержание приемлемого качества жизни. В связи с этим выявленная в ходе испытания PARAGON-HF способность валсартан + сакубитрил улучшать качество жизни и снижать риск обострений заболевания может иметь решающее значение при выборе терапии у таких больных.

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса является крайне гетерогенным состоянием, поэтому те или иные лечебные вмешательства, эффективные у одних больных, могут оказаться бесполезными у других. Наглядным примером может служить применение ингибитора фосфодиэстеразы-5 силденафила при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, когда назначение этого препарата всем больным с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса не оказало клинически значимого влияния на клинические и гемодинамические показатели [86], но оказалось крайне эффективным в подгруппе больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и смешанной пре- и посткапиллярной легочной гипертензией [87, 88]. В связи с этим определенные надежды возлагаются на применение препарата валсартан + сакубитрил у больных с максимально выраженным синдромом «дефицита натрийуретических пептидов» – у больных с выраженной концентрической гипертрофией левого желудочка. Продолжает оставаться актуальной идея повышения биодоступности натрийуретических пептидов путем их экзогенного введения, получившая продолжение в виде создания и тестирования синтетических натрийуретических пептидов, характеризующихся большей устойчивостью к действию неприлизина по сравнению с природными натрийуретическими пептидами [89].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при поддержке Минздрава России (Гос. задание по темам АААА-А19-119022290045-1 и АААА-А18-118022290061-2).

Статья поступила 05.09.20

1. Vaduganathan M, Michel A, Hall K, Mulligan C, Nodari S, Shah SJ et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(1):54–65. DOI: 10.1002/ehf.442
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
3. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
4. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009;119(24):3070–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944
5. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251–9. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
6. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884
7. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
8. Dhirra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Current Heart Failure Reports*. 2014;11(4):354–65. DOI: 10.1007/s11897-014-0223-7
9. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
10. Hofmann F. A concise discussion of the regulatory role of cGMP kinase I in cardiac physiology and pathology. *Basic Research in Cardiology*. 2018;113(4):31. DOI: 10.1007/s00395-018-0690-1
11. LeWinter MM, Granzier HL. Cardiac titin and heart disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014;63(3):207–12. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000007
12. Colliva A, Braga L, Giacca M, Zacchigna S. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease. *The Journal of Physiology*. 2020;598(14):2923–39. DOI: 10.1113/JP276758
13. Kong Q, Blanton RM. Protein Kinase G I and Heart Failure: Shifting Focus From Vascular Unloading to Direct Myocardial Antiremodeling Effects. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1268–83. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000575
14. Leite-Moreira AM, Almeida-Coelho J, Neves JS, Pires AL, Ferreira-Martins J, Castro-Ferreira R et al. Stretch-induced compliance: a novel adaptive biological mechanism following acute cardiac load. *Cardiovascular Research*. 2018;114(5):656–67. DOI: 10.1093/cvr/cvy026
15. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: Role in health and disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2013;23(5):165–71. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.10.005
16. Hamdani N, Bishu KG, von Frieling-Salewsky M, Redfield MM, Linke WA. Deranged myofilament phosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Research*. 2013;97(3):464–71. DOI: 10.1093/cvr/cvs353
17. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126(7):830–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075
18. Krüger M, Linke WA. Titin-based mechanical signalling in normal and failing myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2009;46(4):490–8. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.01.004
19. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nature Medicine*. 2005;11(2):214–22. DOI: 10.1038/nm1175
20. Burke RM, Lighthouse JK, Mickelsen DM, Small EM. Sacubitril/Valsartan Decreases Cardiac Fibrosis in Left Ventricle Pressure Overload by Restoring PKG Signaling in Cardiac Fibroblasts. *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(4):e005565. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005565
21. Sandner P, Stasch JP. Antifibrotic effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: A review of the preclinical evidence. *Respiratory Medicine*. 2017;122(Suppl 1):S1–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.08.022
22. Methner C, Buonincontri G, Hu C-H, Vujic A, Kretschmer A, Sawiak S et al. Riociguat Reduces Infarct Size and Post-Infarct Heart Failure in Mouse Hearts: Insights from MRI/PET Imaging. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e83910. DOI: 10.1371/journal.pone.0083910
23. Park M, Sandner P, Krieg T. cGMP at the centre of attention: emerging strategies for activating the cardioprotective PKG pathway. *Basic Research in Cardiology*. 2018;113(4):24. DOI: 10.1007/s00395-018-0679-9
24. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1993;87(2):464–9. DOI: 10.1161/01.CIR.87.2.464
25. Heart failure: scientific principles and clinical practice. Poole-Wilson PA, editor -Edinburgh: Churchill Livingstone;1997. - 929 p. [Francis GS. Vasoactive hormone systems. P. 215-234]. ISBN 978-0-443-07501-8
26. Rodeheffer RJ, Tanaka I, Imada T, Hollister AS, Robertson D, Inagami T. Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor into the human central circulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;8(1):18–26. DOI: 10.1016/S0735-1097(86)80086-9
27. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q, Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(15):8525–9. DOI: 10.1073/pnas.150149097
28. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The Amino-Terminal Portion of Pro-Brain Natriuretic Peptide (Pro-BNP) Circulates in Human Plasma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1995;214(3):1175–83. DOI: 10.1006/bbrc.1995.2410
29. Dunn BR, Ichikawa I, Pfeffer JM, Troy JL, Brenner BM. Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circulation Research*. 1986;59(3):237–46. DOI: 10.1161/01.RES.59.3.237
30. Maack T. Role of atrial natriuretic factor in volume control. *Kidney International*. 1996;49(6):1732–7. DOI: 10.1038/ki.1996.257
31. Espiner EA, Richards AM, Nicholls MG. Physiology of Natriuretic Peptides. [P. 121-135. DOI: 10.1007/978-1-4615-5569-8_7]. In: *Endocrinology of Cardiovascular Function*. Series Title: Endocrine Updates. [ISBN: 978-1-4613-7547-0]. Levin ER, Nadler JL, editors -Boston, MA: Springer US;1998.
32. Lugnier C, Meyer A, Charloux A, Andrès E, Gény B, Talha S. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1746. DOI: 10.3390/jcm8101746

33. Forte, Madonna, Schiavon, Valenti, Versaci, Zoccai et al. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(16):3874. DOI: 10.3390/ijms20163874
34. Kapoun AM. B-Type Natriuretic Peptide Exerts Broad Functional Opposition to Transforming Growth Factor- in Primary Human Cardiac Fibroblasts: Fibrosis, Myofibroblast Conversion, Proliferation, and Inflammation. *Circulation Research*. 2004;94(4):453–61. DOI: 10.1161/01.RES.0000117070.86556.9F
35. Wang D, Gladysheva IP, Fan T-HM, Sullivan R, Houg AK, Reed GL. Atrial Natriuretic Peptide Affects Cardiac Remodeling, Function, Heart Failure, and Survival in a Mouse Model of Dilated Cardiomyopathy. *Hypertension*. 2014;63(3):514–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02164
36. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(8):4239–44. DOI: 10.1073/pnas.070371497
37. Moyes AJ, Khambata RS, Villar I, Bubbs KJ, Baliga RS, Lumsden NG et al. Endothelial C-type natriuretic peptide maintains vascular homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(9):4039–51. DOI: 10.1172/JCI74281
38. Buttgeriet J, Shanks J, Li D, Hao G, Athwal A, Langenickel TH et al. C-type natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor B signaling inhibits cardiac sympathetic neurotransmission and autonomic function. *Cardiovascular Research*. 2016;112(3):637–44. DOI: 10.1093/cvr/cvw184
39. Cardarelli R, Lumicao TG. B-type Natriuretic Peptide: A Review of Its Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Monitoring Value in Heart Failure for Primary Care Physicians. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2003;16(4):327–33. DOI: 10.3122/jabfm.16.4.327
40. Rubattu S, Volpe M. Natriuretic Peptides in the Cardiovascular System: Multifaceted Roles in Physiology, Pathology and Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(16):3991. DOI: 10.3390/ijms20163991
41. Januzzi JL. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*. 2005;27(3):330–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi631
42. Gaggin HK, Mohammed AA, Bhardwaj A, Rehman SU, Gregory SA, Weiner RB et al. Heart Failure Outcomes and Benefits of NT-proBNP-Guided Management in the Elderly: Results From the Prospective, Randomized ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(8):626–34. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.05.005
43. Ichiki T, Boerrigter G, Huntley BK, Sangaralingham SJ, McKie PM, Harty GJ et al. Differential expression of the pro-natriuretic peptide convertases corin and furin in experimental heart failure and atrial fibrosis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013;304(2):R102–9. DOI: 10.1152/ajp-regu.00233.2012
44. Tripathi R, Wang D, Sullivan R, Fan T-HM, Gladysheva IP, Reed GL. Depressed Corin Levels Indicate Early Systolic Dysfunction Before Increases of Atrial Natriuretic Peptide/B-Type Natriuretic Peptide and Heart Failure Development. *Hypertension*. 2016;67(2):362–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06300
45. Dong N, Chen S, Yang J, He L, Liu P, Zheng D et al. Plasma Soluble Corin in Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(2):207–11. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903849
46. Ibebuogu UN, Gladysheva IP, Houg AK, Reed GL. Decompensated Heart Failure Is Associated With Reduced Corin Levels and Decreased Cleavage of Pro-Atrial Natriuretic Peptide. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):114–20. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.895581
47. Zhou X, Chen J-C, Liu Y, Yang H, Du K, Kong Y et al. Plasma Corin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(8):664–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.006
48. Huntley BK, Sandberg SM, Heublein DM, Sangaralingham SJ, Burnett JC, Ichiki T. Pro-B-Type Natriuretic Peptide-1-108 Processing and Degradation in Human Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(1):89–97. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001174
49. Fuller F, Porter JG, Arfsten AE, Miller J, Schilling JW, Scarborough RM et al. Atrial natriuretic peptide clearance receptor. Complete sequence and functional expression of cDNA clones. *The Journal of Biological Chemistry*. 1988;263(19):9395–401. PMID: 2837487
50. Chen HH. Heart Failure: A State of Brain Natriuretic Peptide Deficiency or Resistance or Both! *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(10):1089–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.013
51. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the Natriuretic Peptides. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(3):S3–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.012
52. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9851):1387–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
53. Núñez J, Núñez E, Barallat J, Bodí V, Miñana G, Pastor MC et al. Serum Neprilysin and Recurrent Admissions in Patients With Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(8):e005712. DOI: 10.1161/JAHA.117.005712
54. Hobbs RE, Mills RM. Therapeutic potential of nesiritide (recombinant b-type natriuretic peptide) in the treatment of heart failure. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 1999;8(7):1063–72. DOI: 10.1517/13543784.8.7.1063
55. Marcus LS, Hart D, Packer M, Yushak M, Medina N, Danziger RS et al. Hemodynamic and Renal Excretory Effects of Human Brain Natriuretic Peptide Infusion in Patients With Congestive Heart Failure: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Cross-over Trial. *Circulation*. 1996;94(12):3184–9. DOI: 10.1161/01.CIR.94.12.3184
56. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, Liang C, Lang R, Silver MA et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(1):155–62. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00184-9
57. Elkayam U, Akhter MW, Tummala P, Khan S, Singh H. Nesiritide: A New Drug for the Treatment of Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2002;7(3):181–94. DOI: 10.1177/107424840200700308
58. Colbert K, Greene MH. Nesiritide (Natrecor): a new treatment for acutely decompensated congestive heart failure. *Critical Care Nursing Quarterly*. 2003;26(1):40–4. DOI: 10.1097/00002727-200301000-00007
59. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term Risk of Death After Treatment With Nesiritide for Decompensated Heart Failure: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2005;293(15):1900–5. DOI: 10.1001/jama.293.15.1900
60. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of Worsening Renal Function With Nesiritide in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *Circulation*. 2005;111(12):1487–91. DOI: 10.1161/01.CIR.0000159340.93220.E4
61. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(1):32–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1100171
62. Chen HH, Glockner JF, Schirger JA, Cataliotti A, Redfield MM, Burnett JC. Novel Protein Therapeutics for Systolic Heart Failure: chronic subcutaneous B-type natriuretic peptide. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(22):2305–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.056
63. Martin FL, Stevens TL, Cataliotti A, Schirger JA, Borgeson DD, Redfield MM et al. Natriuretic and antialdosterone actions of chronic oral NEP inhibition during progressive congestive heart failure.

- Kidney International. 2005;67(5):1723–30. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00269.x
64. Richards AM, Wittert GA, Crozier IG, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H et al. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *Journal of Hypertension*. 1993;11(4):407–16. DOI: 10.1097/00004872-199304000-00011
65. Ando S, Rahman MA, Butler GC, Senn BL, Floras JS. Comparison of Candoxatril and Atrial Natriuretic Factor in Healthy Men: Effects on Hemodynamics, Sympathetic Activity, Heart Rate Variability, and Endothelin. *Hypertension*. 1995;26(6):1160–6. DOI: 10.1161/01.HYP.26.6.1160
66. Northridge DB, Currie PF, Newby DE, McMurray JJV, Ford M, Boon NA et al. Placebo-controlled comparison of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and captopril in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 1999;1(1):67–72. DOI: 10.1016/S1388-9842(98)00003-8
67. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IM-PRESS randomised trial. *The Lancet*. 2000;356(9230):615–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02602-7
68. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106(8):920–6. DOI: 10.1161/01.cir.0000029801.86489.50
69. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin–nirprilysin Inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
70. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1–11. DOI: 10.1001/jama.2019.12821
71. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851
72. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(8):998–1007. DOI: 10.1002/ehf.1498
73. Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, Hong G-R, Lee S, Kim M-S et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation: PRIME Study. *Circulation*. 2019;139(11):1354–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077
74. Ovchinnikov AG, Dreeva ZV, Potekhina AV, Arefieva TI, Masenko VP, Ageev FT. Abstracts Programme. P1686. Statins improves functional capacity and restores LV diastolic reserve in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(S1):418. [Av. at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ehf.1488>]. DOI: 10.1002/ehf.1488
75. Chirinos JA, Segers P, Gupta AK, Swillens A, Rietzschel ER, De Buyzere ML et al. Time-varying myocardial stress and systolic pressure-stress relationship: role in myocardial-arterial coupling in hypertension. *Circulation*. 2009;119(21):2798–807. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829366
76. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
77. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2014;176(3):611–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007
78. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, Cho G-S, Hamdani N, Holewinski R et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature*. 2015;519(7544):472–6. DOI: 10.1038/nature14332
79. Suematsu Y, Miura S, Goto M, Matsuo Y, Arimura T, Kuwano T et al. LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice: LCZ696 improves cardiac function. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(4):386–93. DOI: 10.1002/ehf.474
80. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AY, Ageev FT, Boytsov SA. The Molecular and Cellular Mechanisms Associated with a Microvascular Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40–51. DOI: 10.32607/actanaturae.10990
81. Zhang H, Liu G, Zhou W, Zhang W, Wang K, Zhang J. Neprilysin Inhibitor–Angiotensin II Receptor Blocker Combination Therapy (Sacubitril/valsartan) Suppresses Atherosclerotic Plaque Formation and Inhibits Inflammation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Scientific Reports*. 2019;9(1):6509. DOI: 10.1038/s41598-019-42994-1
82. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
83. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491
84. Solomon SD, Vaduganathan ML, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586
85. Packer M, Kitzman DW. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Neprilysin, and Sodium-Glucose Cotransporter-2. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):633–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.01.009
86. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268–77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024
87. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1-Year Study. *Circulation*. 2011;124(2):164–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866
88. Belyavskiy E, Ovchinnikov A, Potekhina A, Ageev F, Edelmann F. Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: a randomized open-label pilot study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):408. DOI: 10.1186/s12872-020-01671-2
89. Meems LMG, Burnett JC. Innovative Therapeutics: designer natriuretic peptides. *JACC: Basic to Translational Science*. 2016;1(7):557–67. DOI: 10.1016/j.jacbs.2016.10.001