

Ларина В. Н., Ларин В. Г.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Пироговский Университет), Москва, Россия

## НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВАЛСАРТАНА + САКУБИТРИЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Нарастающее бремя хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии (АГ) требует улучшения качества вторичной профилактики с учетом последних достижений в медикаментозной терапии. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с прочими препаратами (валсартан + сакубитрил), начиная с 2015 г., рекомендованы для применения у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Это обусловлено положительным влиянием указанных препаратов на прогноз. В настоящее время показания к применению валсартана + сакубитрила расширились и включают не только эссенциальную АГ, но и ХСН с любой ФВ ЛЖ с целью улучшения выживаемости и снижения частоты госпитализаций. В статье обсуждаются современные достижения в комплексной терапии мультиморбидных пациентов с ХСН и АГ с целью достижения целевого уровня артериального давления и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при применении данных препаратов, их преимущества, эффективность, переносимость и профиль безопасности.

**Ключевые слова**

Сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; неприлизин; натрийуретические пептиды; валсартан; сакубитрил; антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с прочими препаратами

**Для цитирования**

Larina V. N., Larin V. G. New Horizons for the Use of Valsartan + Sacubitril in Heart Failure Patients with Hypertension. Kardiologiiia. 2025;65(11):112–120. [Russian: Ларина В. Н., Ларин В. Г. Новые горизонты применения валсартана + сакубитрила у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2025;65(11):112–120].

**Автор для переписки**

Ларина Вера Николаевна. E-mail: larinav@mail.ru

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и артериальная гипертензия (АГ), как важнейший фактор риска развития многих заболеваний и одна из ведущих причин ХСН, являются актуальнейшими проблемами современной медицины, что обусловлено высокими заболеваемостью и смертностью в мире. Стандартизированная по возрасту заболеваемость сердечной недостаточностью снижается с 2000 г., заболеваемость в возрастных группах моложе 55 лет увеличивается, а диагноз подтверждается у пациентов в более молодом возрасте. Несмотря на улучшения в терапии сердечной недостаточности, прогноз остается неблагоприятным: до 30% пациентов не выживают в течение более 1 года после постановки диагноза [1].

Усилия по снижению социального и экономического бремени ХСН и АГ входят в приоритетные задачи общественного здравоохранения во всем мире, требующие постоянного усовершенствования терапевтических подходов, направленных на улучшение клинического статуса, функциональных возможностей, качества жизни, с одновременным снижением риска госпитализаций и смертности.

Промежуточные результаты российского исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН с участием 6 500 пациентов из 125 центров Российской Федерации свидетельствуют о высокой частоте приема препаратов отдельных классов

сов, входящих в состав болезнь-модифицирующей терапии, в отличие от четырехкомпонентной, использование которой отмечено у 11,8% пациентов до включения в исследование и у 17% – после визита 1. В частности, до включения в исследование антагонисты рецепторов ангиотензина II типа (АРА II) и неприлизина – неотъемлемой части четырехкомпонентной терапии – принимали 21,4%, после визита 1 – 41,3% амбулаторных пациентов с ХСН [2].

Патофизиологические изменения при ХСН характеризуются дезадаптивным ответом, при котором активируются симпатическая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы (РААС) с последующей вазоконстрикцией, гиперальдостеронемией, АГ и ремоделированием сердца, негативно ассоциированными с прогрессированием заболевания. Одновременно происходит активация системы натрийуретических пептидов (НУП), действующей антагонистически по отношению к РААС. Этот компенсаторный механизм приводит к снижению симпатического тонуса, вазодилатации, уменьшению уровня артериального давления (АД) и альдостерона, натрийуретическому и диуретическому эффектам за счет повышения уровня НУП.

Подавление хронической активации нейрогормональных систем является ключевым фактором в лечении пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого



ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, АА – антагонисты альдостерона, АД – артериальное давление, ФК – функциональный класс, НУП – натрийуретический пептид, АГ – артериальная гипертензия.

го желудочка (ФВ ЛЖ) [3]. Снижение активности РААС за счет блокады рецепторов ангиотензина и усиление активности системы НУП посредством подавления выработки неприлизина (фермента, разрушающего НУП) обеспечивает более эффективную нейрогормональную модуляцию, чем только ингибирирование активности РААС.

Валсартан + сакубитрил представляет собой комбинированный препарат, сочетающий АРА II и ингибитор неприлизина в виде сакубитрила (ранее называемый LCZ696 – супрамолекулярный комплекс натриевой соли пролекарства сакубитрила и валсартана). Сакубитрил – пролекарство, которое после активации действует как ингибитор неприлизина, предотвращающий распад НУП, что приводит к повышению активности системы НУП и увеличению продолжительности благоприятного действия этих пептидов (вазодилатирующий эффект, ослабление действия ангиотензина II, увеличение скорости клубочковой фильтрации благодаря расширению приносящей артериолы и усиление диуреза, уменьшение синтеза ренина и альдостерона). К тому же сакубитрил подавляет деградацию эндотелина-1 и адреномедуллина, что дополнительно приводит к уменьшению сосудосуживающего эффекта. Валсартан + сакубитрил способствует обратному ремоделированию ЛЖ, изменяя его геометрию, снижая массу миокарда, что объясняется предотвращением распада ангиотен-

зина 1–7, имеющего антиремоделирующие и кардиопротективные свойства, трансформирующего фактора роста бета-1 – одного из ключевых медиаторов фиброза миокарда, а также воздействием на оксидативный стресс. Однозначно утверждать, что валсартан + сакубитрил оказывает прямое воздействие на фиброз миокарда, сложно, однако изменение концентрации таких биомаркеров, как растворимый белок подавления онкогенности, матриксная металлопротеаза-9, тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 и N-концевой пропептид коллагена I типа, может отражать модификацию других механизмов, таких как низкоинтенсивное хроническое воспаление и/или перегрузка объемом жидкости, которые косвенно могут влиять на метаболизм коллагена на фоне приема этого препарата [4–6].

### Фармакодинамика и фармакокинетика валсартана + сакубитрила

Поскольку неприлизин расщепляет ангиотензин II, ингибирирование неприлизина приводит к накоплению ангиотензина II. По этой причине ингибитор неприлизина нельзя применять отдельно и следует комбинировать с АРА II для блокады избыточной выработки ангиотензина II. Другим веществом, расщепляемым неприлизином, является брадикинин, накопление которого происходит на фоне ингибирирования неприлизина. Кроме того,

ингибитор АРА II и неприлизина повышает выработку субстанции Р, увеличивая тем самым риск развития ангионевротического отека и кашля, особенно у пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы. Таким образом, сакубитрил нельзя применять одновременно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. При переходе с ингибитора АПФ на валсартан + сакубитрил необходим период времени длительностью 36 ч для снижения риска развития ангионевротического отека [7]. Сочетанное применение спиронолактона, триамтерена, амилорида и калия может способствовать гиперкалиемии.

После приема внутрь валсартан + сакубитрил распадается на валсартан и сакубитрил, который под действием эстераз метаболизируется до LBQ657. Абсолютная биодоступность сакубитрила при приеме внутрь составляет  $\geq 60\%$ . Пиковые концентрации в плазме (C<sub>max</sub>) сакубитрила, LBQ657 и валсартана достигаются через 0,5, 2 и 1,5 ч соответственно. Прием пищи не оказывает выраженного влияния на параметры абсорбции сакубитрила или валсартана, что позволяет принимать препарат как с пищей, так и без нее.

Средние объемы распределения валсартана и сакубитрила составляют 75 и 103 л соответственно. Сакубитрил, LBQ657 и валсартан обладают высокой степенью связывания с белками плазмы (от 94 до 97%). LBQ657 проникает через гематоэнцефалический барьер в незначительной степени (0,28%).

После приема внутрь 52–68% сакубитрила (в форме LBQ657) и примерно 13% валсартана выводятся с мочой, 37–48% сакубитрила (в форме LBQ657) и 86% валсартана выводятся с калом. Сакубитрил, LBQ657 и валсартан имеют средний период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) около 1,4, 11,5 и 9,9 ч.

Доступно ограниченное количество данных в литературе о токсичности препарата у людей. Изучалась однократная доза 583 мг сакубитрила и 617 мг валсартана у здоровых добровольцев, а также многократные дозы 437 мг сакубитрила и 463 мг валсартана в течение 14 дней [8]. Показано, что гипотензия, вызванная передозировкой препарата, требует немедленного лечения, а эффекты гемодиализа низкие из-за высокой степени связывания с белками плазмы [8].

Преимуществом валсартана + сакубитрила является его минимальная зависимость от метаболизма, опосредуемого CYP450. Это позволяет сочетать его с такими лекарственными препаратами, как фуросемид, варфарин, дигоксин, карведиол, амлодипин, омепразол, гидрохлоротиазид, метформин, аторвастатин, которые необходимы в разных клинических ситуациях у мультиморбидных пациентов с ХСН и АГ.

## Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II в комбинации с прочими препаратами (валсартан + сакубитрил) в клинической практике

Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с прочими препаратами (валсартан + сакубитрил) впервые были одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) в 2015 г. для применения у пациентов с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ. В 2016 г. специалистами Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности этот препарат был впервые включен в группу основных лекарственных средств из-за доказанного положительного влияния на прогноз с целью снижения риска смерти и госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью (класс рекомендаций I, уровень доказанности В) [9].

В этом же году данная группа лекарственных средств была рекомендована и российскими специалистами в качестве основного препарата для лечения пациентов с ХСН II–III ФК, ФВ ЛЖ  $< 40\%$  в стабильном клиническом состоянии в случае переносимости ингибиторов АПФ или АРА II для дополнительного снижения риска смерти и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказанности В). Кроме того, подчеркивалось, что валсартан + сакубитрил возможно рассмотреть у пациентов с ХСН II–III ФК, ФВ ЛЖ  $< 35\%$ , в стабильном клиническом состоянии для стартовой терапии (вместо ингибиторов АПФ) с целью снижения риска смерти и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности С) [10].

Появление дополнительных данных о высокой эффективности и безопасности антагонистов рецепторов ангиотензина II в комбинации с прочими препаратами в результате проведения крупных контролируемых рандомизированных исследований и метаанализов способствовало пересмотру показаний для валсартана + сакубитрила. В 2020 г. препарат был рекомендован к применению вместо ингибиторов АПФ/АРА у пациентов с ХСН со сниженной (менее 40%) ФВ ЛЖ, с сохранением симптомов, несмотря на терапию ингибиторами АПФ/АРАII, бета-адреноблокаторами и антагонистами альдостерона (АА), с целью снижения риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (класс рекомендаций I, уровень доказанности А; уровень убедительности рекомендаций – УУР – А, уровень достоверности доказательств – УДД – 2) [11].

В настоящее время (с 2024 г.) валсартан + сакубитрил рекомендованы всем пациентам с ХСН (с любой ФВ ЛЖ) и сохранением клинических симптомов с целью снижения

Таблица 1. Расширение показаний к применению валсартана + сакубитрила у пациентов с ХСН в Российской Федерации

Год КР	Статус препарата	Условия назначения препарата	Показания	Класс рекомендаций, уровень доказанности, УУР, УДД*
2016	Основная терапия	ХСН II–III ФК, ФВ ЛЖ <40%, стабильное клиническое состояние пациента, переносимость ингибиторов АПФ или АРА II	Дополнительное снижение риска смерти и госпитализаций в связи с СН	I, B; УУР А, УДД 1
2016	Стартовая терапия (вместо ингибитора АПФ)	ХСН II–III ФК, ФВ ЛЖ <35%, в стабильном клиническом состоянии		IIa, C; УУР А, УДД 1
2020	Основная терапия, вместо ингибитора АПФ/АРА	ХСН, ФВ ЛЖ менее 40%, сохранение симптомов, несмотря на терапию ингибитором АПФ/АРА II, бета-адреноблокаторами и АА	Снижение риска смерти и госпитализаций в связи с СН	I, A; УУР А, УДД 2
2024	Основная терапия	Всем пациентам с ХСН, сохранение симптомов		I, B; УУР А, УДД 2
2024	Начало терапии до выписки из стационара	У пациентов, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН, при стабильном гемодинамическом состоянии уровень САД не менее 90 мм рт. ст.		IIa, B; УУР В, УДД 2

КР – клинические рекомендации; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СН – сердечная недостаточность; САД – систолическое артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АА – антагонисты альдостерона; УУР – уровень убедительности рекомендаций; УДД – уровень достоверности доказательств.

риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (класс рекомендаций I, уровень доказанности B; УУР А, УДД 2). Начало терапии валсартаном + сакубитрилом всегда рекомендовано при стабильном гемодинамическом состоянии и уровне систолического артериального давления (САД) не менее 90 мм рт. ст. У пациентов, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН, назначение препарата вместо ингибитора АПФ/АРА II возможно после стабилизации состояния и уменьшения застойных явлений до выписки пациента из стационара для снижения риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)] (табл. 1) [12].

### ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Высокая эффективность и безопасность валсартана + сакубитрила подтверждена в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании PARADIGM-HF с участием пациентов (n=8 442) с ХСН II–IV ФК по классификации NYHA и ФВ ≤40%. Проведенное исследование на протяжении медианы наблюдения 27 мес явились основополагающим для рассмотрения данного препарата в качестве альтернативы ингибиторам АПФ в случае симптомной ХСН и ФВ ≤35% у амбулаторных пациентов, которые принимают рекомендованную комбинированную терапию ингибитором АПФ/АРА II, бета-адреноблокаторами и АА в оптимальной дозе [13].

В дальнейшем было показано, что валсартан + сакубитрил превосходит по эффективности ингибиторы АПФ

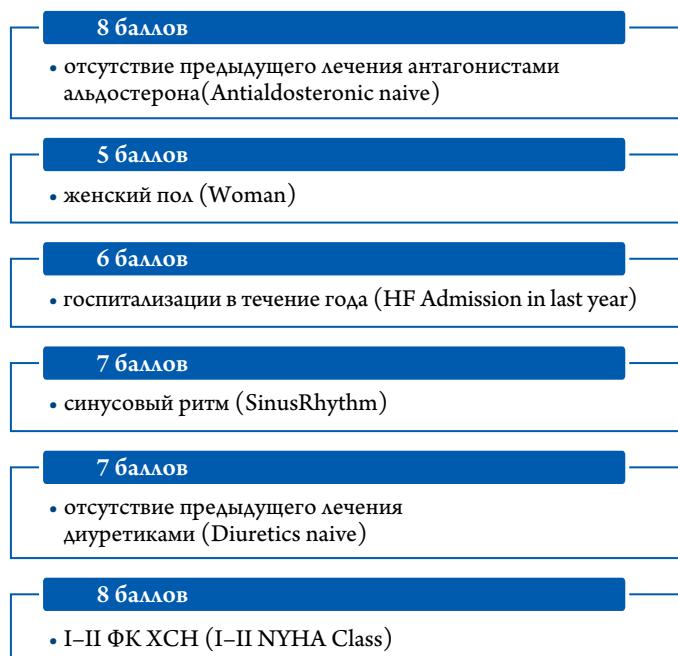
у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, как в отношении снижения частоты госпитализаций в связи с обострением ХСН (число случаев 851 против 1079; p<0,001), так и в необходимости имплантации вспомогательных устройств или трансплантации сердца (p=0,07) [14].

ХСН со сниженной ФВ ЛЖ представляет собой значительную проблему для глобального здравоохранения, добавляя существенный вклад в заболеваемость, число госпитализаций и преждевременную смертность. Современные стратегии лечения, эффективность которых в улучшении выживаемости и качества жизни доказана, основаны на четырех основных классах препаратов: ингибиторы АПФ (антагонисты рецепторов ангиотензина II, или ангиотензина рецепторов II антагонистов в комбинации с прочими препаратами); бета-адреноблокаторы; антагонисты альдостерона; ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа. Эффективное лечение включает не только назначение, но и своевременное начало применения этих препаратов, продуманное комбинирование и осторожное титрование до целевых доз, эффективность которых доказана в клинических исследованиях. Раннее начало применения препаратов всех четырех классов – в идеале в течение 30 дней с момента постановки диагноза или компенсации – может значительно снизить число госпитализаций, прогрессирование заболевания и смертность от всех причин.

В настоящее время эксперты единодушны во мнении о необходимости раннего назначения валсартана + сакубитрила, а именно – на этапе лечения в стационаре после компенсации ХСН и нормализации гемодинамики.

\* – УУР и УДД указаны в Клинических рекомендациях в разделе «Критерии оценки качества медицинской помощи в амбулаторных условиях», пункт 2: «Назначены и АПФ (сартаны) или АРНІ при наличии показаний и отсутствии противопоказаний».

**Рисунок 1. Шкала The AWARD-class Score, оценивающая чувствительность к валсартану + сакубитрилу при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [16]**



0–20 баллов – низкая вероятность, 21–30 баллов – средняя вероятность, ≥31 балла – высокая вероятность (чувствительность 100%).  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность;  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Показано, что такие пациенты нуждаются в более низкой начальной дозе валсартана + сакубитрила с дальнейшим титрованием до целевой по сравнению с пациентами, которые получали препарат только на амбулаторном этапе (отношение шансов – ОШ 3,1; 95% доверительный интервал – ДИ 1,7–5,6;  $p<0,001$ ) [15], а отсутствие в комплексной терапии АА (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,1–4,8) и диуретиков (коэффициент  $\beta=0,743$ ; ОШ 2,1; 95% ДИ 1,0–4,5;  $p=0,059$ ), I-II ФК по NYHA (ОШ 2,3;  $p=0,025$ ), женский пол ( $\beta=0,536$ ; ОШ 1,7;  $p=0,161$ ), госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в течение последнего года ( $\beta=0,601$ ; ОШ 1,8; 95% ДИ 0,9–3,6;  $p=0,088$ ) и синусовый ритм ( $\beta=0,692$ ; ОШ 2,0; 95% ДИ 1,0–4,0;  $p=0,052$ ) служат маркерами эффективности валсартана + сакубитрила [16]. На основании полученных данных С. Moliner-Abos и соавт. [16] предложили практический алгоритм AWARD-class Score, позволяющий определить чувствительность к валсартану + сакубитрилу у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (см. рис. 1).

Назначение валсартана + сакубитрила всегда рекомендовано при стабильном течении ХСН: стартовая доза составляет 49/51 мг 2 раза в сутки, целевая – 97/103 мг 2 раза в сутки. У пациентов, которые не принимали ингибиторы АПФ или АРА II либо получали эти препараты в низких дозах, терапию валсартаном + сакубитрилом ре-

комендовано начинать с низкой дозы 25,7/24,3 мг 2 раза в сутки с постепенным ее титрованием.

Целевую дозу валсартана + сакубитрила достигают около 75% пациентов с ХСН, особенно при соблюдении принципа титрации и на фоне уменьшения дозы диуретиков, что рассматривается как независимый предиктор достижения максимально рекомендуемой дозы [17].

Препараты в составе четырехкомпонентной терапии, включая валсартан + сакубитрил, могут быть назначены в любой очередности. А. Sharma и соавт. [18] предлагают при стабильной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ начинать терапию с валсартана + сакубитрила и ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), добавляя к терапии АА через 2–4 нед, а при впервые возникшей ХСН со сниженной ФВ ЛЖ неишемического генеза – начинать лечение также с валсартана + сакубитрила и бета-адреноблокаторов, добавляя к терапии иНГЛТ-2 и АА через 2–4 нед [18].

Согласно российским клиническим рекомендациям [12], четырехкомпонентная терапия может быть рекомендована пациентам с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ [ЕОК IIa (УУР А, УДД 2)].

### **ХСН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ**

Клинический фенотип пациентов с ХСН постепенно меняется: большая часть имеет неишемическую этиологию и умеренно сниженную или сохраненную ФВ ЛЖ, а также высокую распространенность несердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний и связанных с ними неблагоприятных исходов [12]. Умеренно сниженная ФВ ЛЖ регистрируется примерно у 20% пациентов с ХСН и ассоциирована, как и другие фенотипы, с ухудшением качества жизни и неблагоприятным прогнозом [19], что обуславливает необходимость подбора рациональной фармакотерапии, оказывающей положительное влияние на прогноз.

В настоящее время пациентам с данным фенотипом ХСН рекомендовано рассмотреть возможность назначения валсартана + сакубитрила в составе комплексной терапии для снижения риска госпитализаций в результате ХСН и смерти [ЕОК IIa (УУР В, УДД 2)] [12].

Расширение показаний FDA для назначения валсартана + сакубитрила, независимо от значения ФВ ЛЖ, основано на результатах многоцентрового двойного слепого сравнительного исследования PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI [angiotensin receptor-neprilysin inhibitor] with ARB [angiotensin-receptor blockers] Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) [20], в котором приняли участие 4 822 пациента с ХСН II–IV класса по NYHA и ФВ ЛЖ 45% и более, с повышенным уровнем НУП. Первичной конечной точкой

была комбинация общего числа госпитализаций в связи с ХСН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). За медианный период наблюдения 35 мес было зарегистрировано 894 первичных исхода у 526 пациентов, рандомизированных для получения валсартана + сакубитрила в дозе 97/103 мг 2 раза в сутки, и 1009 исходов – у 557 пациентов, получавших валсартан 160 мг 2 раза в день (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,75–1,01;  $p=0,06$ ). Хотя статистическая значимость различий не достигнута, анализ в подгруппах продемонстрировал эффективность валсартана + сакубитрила по сравнению с валсартаном у пациентов с ФВ ЛЖ в диапазоне 45–57% и у женщин.

В 2020 г. S. Solomon и соавт., объединив данные исследований PARADIGM-HF и PARAGON-HF (13195 рандомизированных пациентов), разделили пациентов на следующие группы в зависимости от значения ФВ ЛЖ:  $\leq 22,5\%$  ( $n=1269$ ), 22,5–32,5% ( $n=3987$ ), 32,5–42,5% ( $n=3143$ ), >42,5–52,5% ( $n=1427$ ), 52,5–62,5% ( $n=2166$ ) и >62,5% ( $n=1202$ ) с целью оценки влияния валсартана + сакубитрила на конечные точки (смерть от ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности, общее количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, общая смертность и смертность от несердечно-сосудистых заболеваний). В целом прием валсартана + сакубитрила превосходил прием ингибиторов РААС по снижению частоты смерти от ССЗ или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,78–0,90), смерти от ССЗ (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,76–0,92), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,77–0,91) и общей смертности (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,81–0,96). Эффект валсартана + сакубитрила модифицировался в зависимости от ФВ ЛЖ, положительное воздействие отмечено у пациентов с ФВ ниже нормы, хотя польза от лечения в отношении смертности от ССЗ снижалась при более низкой ФВ ЛЖ. Наблюдалось изменение влияния препарата на снижение частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью и смерти от ССЗ в зависимости от ФВ ЛЖ в группе как мужчин, так и женщин, однако у женщин эффект был отмечен при более высокой ФВ ЛЖ [21]. На основании полученных результатов был сделан вывод о возможности назначения валсартана + сакубитрила пациентам с ХСН и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Объяснением более высокой эффективности препарата у женщин может быть исходно меньший размер полости ЛЖ, чем у мужчин, что обуславливает более высокую ФВ ЛЖ у женщин.

Результаты многофакторного анализа в рамках исследования, проводимого H. L. Hsieh и соавт. [22], подтвердили более низкий риск нарушения функции почек при приеме валсартана + сакубитрила по сравнению с приемом только валсартана (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,3–0,9) в группе пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ  $\geq 40\%$ , имеющих скорость клуб-

бочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Авторы сделали вывод о целесообразности назначения валсартана + сакубитрила как оптимального препарата пациентам с ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ и хронической болезнью почек I–II стадии с целью нефропroteкции и положительного влияния на прогноз.

Метаанализ 19 клинических исследований, включивший 20633 пациентов, также выявил положительный эффект валсартана + сакубитрила на первичную конечную точку в виде снижения риска госпитализаций в связи с ХСН по сравнению с плацебо (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,61–0,95) [23].

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании II фазы PARAMOUNT [24] с участием пациентов с ХСН II–III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ  $\geq 45\%$ , уровнем N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)  $>400$  пг/мл концентрация NT-proBNP была снижена через 12 нед в группе приема валсартана + сакубитрила с 783 (95% ДИ 670–914) пг/мл до 605 (95% ДИ 512–714) пг/мл по сравнению с пациентами, принимавшими валсартан, – с 862 (95% ДИ 733–1012) пг/мл до 835 (95% ДИ 710–981;  $p=0,005$ ) пг/мл. Отмечены хорошая переносимость LCZ696 и сопоставимая частота развития побочных эффектов в двух группах пациентов. Результаты исследования PARAMOUNT, которые были опубликованы в 2012 г., послужили основой для разработки исследований по оценке эффектов валсартана + сакубитрила у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Число пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ в мире достигает около 32 млн [25]. В основном это люди пожилого и старческого возраста, чаще женщины, имеющие сопутствующие АГ, фибрилляцию предсердий (ФП), ожирение, сахарный диабет.

До 2021 г. тактика ведения пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в основном ограничивалась назначением диуретиков при застойных явлениях (ІВ – 2016 г., ІС – 2021 г.) и лечением сопутствующей патологии с целью улучшения клинических симптомов, качества жизни и прогноза (ІС), поскольку отсутствовали группы препаратов, положительно влияющие на прогноз при ХСН.

После публикации результатов клинических исследований по изучению эффектов валсартана + сакубитрила стало ясно, что использование данного препарата может улучшить прогноз также у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

В 2021 г. были представлены результаты ретроспективного анализа исследования PARAGON-HF [26], в котором изучали эффективность валсартана + сакубитрила на фоне «приема» ( $n=1239$ ; 26%) и отсутствия «приема» ( $n=3557$ ; 74%) антагонистов альдостерона (АА). Пациенты в группе приема АА были моложе (72 года), чем в группе «неприема» АА (73 года;  $p<0,001$ ), имели более низ-

кую ФВ ЛЖ (57% против 58%;  $p<0,001$ ) и большее число госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (59% против 44%;  $p <0,001$ ). В исследовании был подтвержден нефропротективный эффект валсартана + сакубитрила в комбинации с АА (абсолютная разница скорости клубочковой фильтрации в пользу валсартана + сакубитрила составила +1,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; 95% ДИ 0,6–1,7).

Через 2 года в объединенном анализе исследований PARAGLIDE-HF и PARAGON-HF было показано, что прием валсартана + сакубитрила по сравнению с валсартаном снижал частоту развития сердечно-сосудистых осложнений – ССО (n=5262; ОШ 0,86; 95% ДИ 0,75–0,98;  $p=0,027$ ) у пациентов с ХСН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ. Первое статистически значимое изменение достигалось к 9-му дню после рандомизации, а польза от лечения у пациентов с ФВ ЛЖ ≤60% была выше (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,66–0,91), чем у пациентов с ФВ ЛЖ >60% (ОШ 1,09; 95% ДИ 0,86–1,40;  $p=0,021$ ). Эти данные подтверждают целесообразность применения валсартана + сакубитрила у пациентов этой группы, особенно при ФВ ЛЖ ниже нормы [27].

ХБП нередко сопровождает ХСН и является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза, в связи с чем нефропротективное действие валсартана + сакубитрила является принципиально важным независимо от значения ФВ ЛЖ. Эффекты валсартана + сакубитрила по сравнению с валсартаном на исходы ССЗ изучались у 4796 пациентов с разной расчетной СКФ – рСКФ (исходно 67±19 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; у 41% пациентов рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и ФВ ЛЖ (45% и более) в рамках исследования PARAGON-HF. По сравнению с валсартаном прием валсартана + сакубитрила в большей степени влияя на снижение частоты развития ССО (смерть от ССЗ и общее число госпитализаций по поводу ХСН – первичная анализируемая точка), и этот эффект был максимально выражен у пациентов с рСКФ ≤45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,51–0,94). Дальнейший анализ подгрупп пациентов подтвердил максимальную эффективность по воздействию на первичную анализируемую точку у пациентов с ФВ ЛЖ ≤57% и рСКФ ≤45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,45–0,97) [28].

Еще один метаанализ (3 рандомизированных клинических исследования, n=7702), проведенный N. Martin и соавт. [29], выявил, что лечение валсартаном + сакубитрилом способствовало снижению частоты госпитализаций в связи с обострением ХСН (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,80–1,00; 7 362 участника, 2 исследования, доказательства средней степени достоверности) и ассоциировалось с более низким риском развития гиперкалиемии по сравнению с приемом валсартана (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,77–1,01; 5 054 участника, 2 исследования, доказательства средней степени достоверности).

Многогранное действие блокаторов неприлизина способствует предотвращению распада ряда противовоспалительных вазоактивных нейропептидов, включая брадикинин, усиливающих липолиз, а снижение выработки альдостерона на фоне их приема улучшает функцию эндотелия микрососудистого русла. Эти свойства валсартана + сакубитрила особенно важны при лечении пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, поскольку низкоинтенсивное воспаление и дисфункция эндотелия увеличивают жесткость и сопротивление микрососудистого русла, усугубляют ремоделирование и диастолическую дисфункцию ЛЖ, активируют интерстициальный фиброз, снижают перфузию тканей, приводя к полиорганной дисфункции и увеличению посленагрузки на сердце [30].

## Артериальная гипертензия

Одно- и многоцентровые исследования, включая метаанализы, проводятся для оценки эффективности валсартана + сакубитрила у пациентов с АГ. Одним из первых многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных контролируемых исследований было исследование PARAMETER (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Measuring Arterial Stiffness in the Elderly, проспективное сравнение ингибитора аngiotensinовых рецепторов неприлизина с блокатором рецепторов аngiotensина II для измерения жесткости артерий у пожилых пациентов), которое впервые продемонстрировало превосходство валсартана + сакубитрила над олмесартаном в снижении уровня центрального аортального давления (на -3,7 мм рт. ст.,  $p=0,010$ ) к 12-й неделе лечения у пожилых пациентов (возраст ≥60 лет) с систолической АГ и пульсовым давлением >60 мм рт. ст., свидетельствующим о жесткости артерий. Через 52 нед лечения параметры АД были сопоставимы между двумя группами пациентов ( $p<0,002$ ); однако большему числу пациентов потребовалась дополнительная антигипертензивная терапия в группе олмесартана (47%) по сравнению с валсартаном + сакубитрилом (32%;  $p<0,002$ ) [31].

Систематический обзор и метаанализ (7 РКИ, n=3 677) был проведен для изучения влияния валсартана + сакубитрила по сравнению с олмесартаном на течение АГ. Значительное снижение систолического АД (средняя разница -4,58; 95% ДИ -7,90 – -1,25;  $p=0,007$ ), диастолического АД (средняя разница -1,70; 95% ДИ -3,24 – -0,17;  $p=0,03$ ) и пульсового давления (средняя разница -2,31; 95% ДИ -4,41 – -0,21;  $p=0,03$ ), улучшение контроля систолического АД (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,15–2,38;  $p=0,006$ ), но не диастолического АД (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,93–1,88;  $p=0,11$ ) или неблагоприятных событий (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,90–1,24;  $p=0,5$ ) было выявлено в группе приема валсартана + сакубитрила по сравнению с группой приема олмесартана [32].

В настоящее время валсартан + сакубитрил рекомендован пациентам с ХСН (с ФВ ЛЖ ниже нормальной) и АГ в качестве антигипертензивного средства для снижения риска развития ССО и госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью – ЕОК ЕОАГ IV (УУР В, УДД 2). Этот препарат возможно рассмотреть также в качестве препарата резерва у пациентов с резистентной АГ в случае неэффективности других препаратов, поскольку при приеме его достигается снижение АД, что оказывает дополнительное органопротективное действие в виде уменьшения жесткости сосудистой стенки при систолической АГ [33].

Компания АО «АКРИХИН» недавно выпустила препарат валсартана + сакубитрила под названием «Акриварио» («Akrivario»), биоэквивалентность и безопасность которого подтверждена в 2 исследованиях [34]. Выход генерического препарата «Акриварио», выпускаемого в Российской Федерации в соответствии с локальными и международными стандартами GMP\*, дает возможность врачам назначать пациентам более доступный генерик и поможет решить проблему приверженности терапии.

## Заключение

Доказательства, полученные при проведении контролируемых исследований, метаанализов и наблюдательных исследований, свидетельствуют, что валсар-

тан + сакубитрил является неотъемлемым компонентом комплексной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Накоплено достаточно данных в пользу уменьшения риска смерти и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при приеме валсартана + сакубитрила у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной, умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (особенно при фракции выброса левого желудочка ниже нормы).

Существующие данные позволяют рассматривать данный вид терапии в качестве безопасного и эффективного, в том числе и у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Выраженная нейрогуморальная модуляция препарата усиливает нефро- и органопротекцию, а двойной эффект действия способствует дополнительному снижению артериального давления и уменьшению жесткости сосудистой стенки, особенно при систолической артериальной гипертензии.

## Финансирование

Статья публикуется при поддержке компании «АКРИХИН».

Статья поступила 12.09.2025.

\* – <https://minpromtorg.gov.ru/docs/list/?pdfModalID=994a0cf2-3795-4b96-b1b6-3b2e118625bb&fileModalID=8b07cc0-1007-461d-9093-381d4fc199ca>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chan DZL, Kerr AJ, Doughty RN. Temporal trends in the burden of heart failure. *Internal Medicine Journal*. 2021;51(8):1212–8. DOI: 10.1111/imj.15253
2. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation 'ПРИОРИТЕТ-ЧХ': initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):93–103. [Russian: Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глазер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрационного исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):93-103]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593
3. Manolis AA, Manolis TA, Manolis AS. Neurohumoral Activation in Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(20):15472. DOI: 10.3390/ijms242015472
4. Gokhroo RK, Anushri K, Tarik MT, Kailash C, Rajesh N, Ashish K et al. 1 year follow Up results of "ARTIM HF TRIAL" (angiotensin receptor neprilysin inhibitor effect on TEI index & left ventricular mass in heart failure). *Indian Heart Journal*. 2021;73(2):205–10. DOI: 10.1016/j.ihj.2021.01.010
5. Zannad F, Ferreira JP. Is Sacubitril/Valsartan Antifibrotic? *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(7):807–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.041
6. Tantisuwat L, Saengklub N, Boonpala P, Kumphune S, Panyasing Y, Kalandakanond-Thongsong S et al. Sacubitril/valsartan mitigates cardiac remodeling, systolic dysfunction, and preserves mitochondri-
- al quality in a rat model of mitral regurgitation. *Scientific Reports*. 2023;13(1):11472. DOI: 10.1038/s41598-023-38694-6
7. In brief: Sacubitril/valsartan (Entresto) expanded indication. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. 2021;63(1623):65. PMID: 33976096
8. Gummie DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Rivers LJ, Feldman R et al. 2021 Annual Report of the National Poison Data System© (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report. *Clinical Toxicology*. 2022;60(12):1381–643. DOI: 10.1080/15563650.2022.2132768
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/euheartj/ehw128
10. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
11. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Журнал Сердечная Недостаточность. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.18087/rjcardio.2020.11.n3041

- ские рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311-74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
12. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):251-349. [Russian: Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Ареев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):251-349]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162
  13. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkalla AR et al. Angiotensin–neprilisatin Inhibition versus enalapril in heart failure. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
  14. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkalla AR et al. Angiotensin receptor neprilisatin Inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation. 2015;131(1):54–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748
  15. López-Azor JC, Vicent L, Valero-Masa MJ, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, Pérez Á et al. Safety of sacubitril/valsartan initiated during hospitalization: data from a non-selected cohort. ESC Heart Failure. 2019;6(6):1161–6. DOI: 10.1002/ehf2.12527
  16. Moliner-Abós C, Mojón Álvarez D, Rivas-Lasarte M, Belarte LC, Pamies Besora J, Solé-González E et al. A Simple Score to Identify Super-Responders to Sacubitril/Valsartan in Ambulatory Patients With Heart Failure. Frontiers in Physiology. 2021;12:642117. DOI: 10.3389/fphys.2021.642117
  17. Pharithi RB, Ferre-Vallverdu M, Maisel AS, O'Connell E, Walshe M, Sweeney C et al. Sacubitril-Valsartan in a routine community population: attention to volume status critical to achieving target dose. ESC Heart Failure. 2020;7(1):159–67. DOI: 10.1002/ehf2.12547
  18. Sharma A, Verma S, Bhatt DL, Connelly KA, Swiggum E, Vaduganathan M et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? JACC: Basic to Translational Science. 2022;7(5):504–17. DOI: 10.1161/j.jacbs.2021.10.018
  19. Branca L, Sbollì M, Metra M, Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. ESC Heart Failure. 2020;7(2):381–99. DOI: 10.1002/ehf2.12586
  20. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilisatin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
  21. Solomon SD, Vaduganathan M, L. Claggett B, 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
  22. Hsieh H-L, Chen C-Y, Chen C-H, Hsu S-C, Huang W-C, Sue Y-M et al. Renal protective effect of sacubitril/valsartan in patients with heart failure. Scientific Reports. 2021;11(1):4593. DOI: 10.1038/s41598-021-84118-8
  23. Xiang B, Zhang R, Wu X, Zhou X. Optimal Pharmacologic Treatment of Heart Failure With Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. JAMA Network Open. 2022;5(9):e2231963. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31963
  24. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilisatin 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
  25. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. JAMA. 2023;329(10):827–38. DOI: 10.1001/jama.2023.2020
  26. Jering KS, Zannad F, Claggett B, Mc Causland FR, Ferreira JP, Desai A et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in PARAGON-HF. JACC: Heart Failure. 2021;9(1):13–24. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.08.014
  27. Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, Miao ZM, Kulac IJ, Ward JH et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF. European Heart Journal. 2023;44(31):2982–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad344
  28. Mc Causland FR, Vaduganathan M, Claggett B, Gori M, Jhund PS, McGrath MM et al. Angiotensin Receptor Neprilisatin Inhibition and Cardiovascular Outcomes Across the Kidney Function Spectrum: The PARAGON-HF Trial. JACC: Heart Failure. 2025;13(1):105–14. DOI: 10.1016/j.jchf.2024.08.022
  29. Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbars RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;5(5):CD012721. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub3
  30. Stoicescu L, Crişan D, Morgovan C, Avram L, Ghibu S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Pathophysiological Mechanisms behind the Clinical Phenotypes and the Therapeutic Approach. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(2):794. DOI: 10.3390/ijms25020794
  31. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, Zappe DH, Brunel PC, Wang Q et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. Hypertension. 2017;69(3):411–20. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556
  32. Sun Y, Yang H. Comparison of sacubitril/valsartan with olmesartan for hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2024;103(14):e37501. DOI: 10.1097/MD.00000000000037501
  33. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):230–329. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):230-329]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
  34. Larina V.N., Rodyukova I.S., Kryzhanovsky S.M., Manko K.S., Timoshina E.V. Pharmacokinetics, Safety, and Bioequivalence Studies of Two-Components of Acrivario (Valsartan + Sacubitril) Versus Original Drug (Valsartan + Sacubitril) Tablets in Healthy Volunteers. Kardiologiya. 2025;65(10):68–73. [Russian: Ларина В.Н., Родюкова И.С., Крыжановский С.М., Манько К.С., Тимошина Е.В. Результаты двух исследований фармакокинетики, безопасности и биоэквивалентности двухкомпонентного препарата Акриварии (валсартан + сакубитрил) по сравнению с оригинальным препаратом валсартана + сакубитрила с участием здоровых добровольцев. Кардиология. 2025;65(10):68-73]. DOI: 10.18087/cardio.2025.10.n3032