



Внедрение инновационных лекарственных препаратов в реальную клиническую практику ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В связи с широкой распространенностью и неблагоприятным прогнозом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) считается серьезной проблемой современного здравоохранения. Участники симпозиума, обсудив современные подходы к лечению пациентов с сердечной недостаточностью, причины развития и особенности лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности, пришли к выводу, что базисная терапия ХСН должна быть оптимизирована как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе. В рамках дискуссии эксперты продемонстрировали преимущества надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» (препарат Юперо®) перед стандартным лечением ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в снижении смертности и частоты госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, по данным клинических исследований.



Профессор, д.м.н.
Ф.Т. Агеев

Руководитель отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Фаиль Таипович АГЕЕВ

Ведение пациента с сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе: как найти универсальное решение

отметил, что сердечная недостаточность – одна из основных причин смертности в мире. В России хронической сердечной недостаточностью (ХСН) страдают 12,35 млн человек, каждую минуту умирает приблизительно один пациент с ХСН¹. В данном аспекте правильное ведение пациента с сердечной недостаточностью приобретает особую социальную значимость.

Исходя из современных представлений, ХСН – патофизиологический синдром, при котором вследствие того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием иных этиологических причин нарушается способность миокарда к наполнению или опорножжению, что сопрово-

ждается дисбалансом нейрогормональных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпато-адреналовой, системы натрийуретических пептидов (НУП), кинин-калликреиновой) с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости. Как следствие – дальнейшее нарушение функции сердца (ремоделирование) и других органов-мишеней, а также несоответствие между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом и их метаболическими потребностями¹.

Следует отметить, что эффекты РААС и НУП на органы-мишени, в частности почки и сосуды, противоположны. НУП способствуют усилению натрийуреза, диуре-

¹ Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ООСН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т. 58. № S6. С. 8–158.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

за, снижению секреции ренина, РААС – задержке натрия и воды. Пептиды вызывают вазодилатацию, снижение уровня артериального давления (АД) и проницаемости эндотелия, тогда как РААС приводит к вазоконстрикции, повышению уровня АД и проницаемости эндотелия. Кроме того, НУП снижают симпатическую активность, РААС повышает ее. Нейрогуморальные системы по-разному влияют на сердечную мышцу. Доказано, что НУП оказывают защитное действие, снижая фиброзные изменения и гипертрофию клеток, РААС усиливает их. Из сказанного следует, что важнейшая составляющая лекарственной терапии ХСН – восстановление баланса между ключевыми нейрогуморальными системами, вовлеченными в патогенез заболевания²⁻³.

Сегодня в реальной клинической практике используется надмолекулярный комплекс «валсартан + сакубитрил», который одновременно влияет на систему НУП и препятствует чрезмерной активации РААС. Юперлио® – первый представитель класса препаратов для лечения пациентов с ХСН – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ)³. Это кристаллизованный единый надмолекулярный комплекс из шести молекул вал-

сартана и шести молекул сакубитрила, катионов натрия и воды. Оба компонента в единой молекуле представлены в соотношении 1:1^{4,5}.

Таким образом, действие Юперлио® опосредовано одновременным подавлением активным метаболитом сакубитрила активности неприлизина и блокадой валсартаном рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АТ II), то есть препарат одновременно усиливает положительные эффекты НУП и блокирует негативные эффекты РААС⁶⁻⁸.

Взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и валсартана определяют успешность применения Юперлио® у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией II–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA⁹. Лечение таких пациентов должно быть направлено на улучшение не только прогноза, но и качества жизни¹.

В международном рандомизированном двойном слепом исследовании PARADIGM-HF участвовало свыше 8000 пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) II–IV ФК по классификации NYHA. Пациенты в дополнение к обычной рекомендованной терапии получали Юперлио® или ингибитор ангиотензинпревраща-

ющего фермента (иАПФ) эналаприл. Результаты исследования продемонстрировали преимущество Юперлио® перед иАПФ (эналаприл) по влиянию на общую, сердечно-сосудистую и внезапную сердечную смерть, частоту госпитализаций по причине СН и ряд других показателей. Показано, что Юперлио® по сравнению с иАПФ снижает риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ХСН на 20%, а риск смерти по всем причинам – на 16%. Кроме того, терапия Юперлио® обеспечивает устойчивое улучшение качества жизни у выживших пациентов уже с первых месяцев терапии¹⁰.

По данным исследования PARADIGM-HF, на фоне терапии Юперлио® наблюдалось улучшение качества жизни, при этом эффект сохранялся на протяжении 36 месяцев. В тот же период у пациентов группы иАПФ качество жизни ухудшалось¹¹. Согласно опросникам по оценке качества жизни, пациенты, принимавшие Юперлио®, чувствовали себя моложе в среднем на девять лет по сравнению с теми, кто получал иАПФ¹². Таким образом, на фоне применения надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» у пациентов с ХСН улучшается прогноз и повышается качество жизни^{10,11}.

² *Prenner S.B., Shah S.J., Yancy C.W.* Role of angiotensin receptor-neprilysin inhibition in heart failure // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016. Vol. 18. № 8. P. 48.

³ *Mouseev B.C., Кобалава Ж.Д., Mouseev C.B.* Лечение болезней сердца. М.: Медицинское информационное агентство, 2016.

⁴ *Bloch M.J., Basile J.N.* Combination angiotensin receptor blocker-neutral endopeptidase inhibitor provides additive blood pressure reduction over angiotensin receptor blocker alone // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2010. Vol. 12. № 10. P. 809–812.

⁵ *Gu J., Noe A., Chandra P. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) // *J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 50. № 4. P. 401–414.

⁶ *Gardner D.G., Chen S., Glenn D.J., Grigsby C.L.* Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension // *Hypertension.* 2007. Vol. 49. № 3. P. 419–426.

⁷ *Molkentin J.D.* A friend within the heart: natriuretic peptide receptor signaling // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. № 9. P. 1275–1277.

⁸ *Nishikimi T., Maeda N., Matsuoka H.* The role of natriuretic peptides in cardioprotection // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 69. № 2. P. 318–328.

⁹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперлио®.

¹⁰ *McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 11. P. 993–1004.

¹¹ *Lewis E.F., Claggett B.L., McMurray J.J.V. et al.* Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF // *Circ. Heart Fail.* 2017. Vol. 10. № 8. pii: e003430.

¹² *Chandra A., Lewis E.F., Claggett B.L. et al.* Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial // *JAMA Cardiol.* 2018. Vol. 3. № 6. P. 498–505.



Профессор Ф.Т. Агеев акцентировал внимание участников симпозиума на проблеме ведения «малосимптомных» пациентов с ХСН, относящихся к II ФК. При II ФК симптоматика выражена незначительно, пациенты, как правило, не предъявляют на приеме каких-либо жалоб. Важнейшей задачей лечения в такой ситуации является предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания¹. Следует отметить, что нарушения сердечного ритма у пациентов с ХСН – основная причина смертности¹³. Именно пациенты с II ФК по NYHA

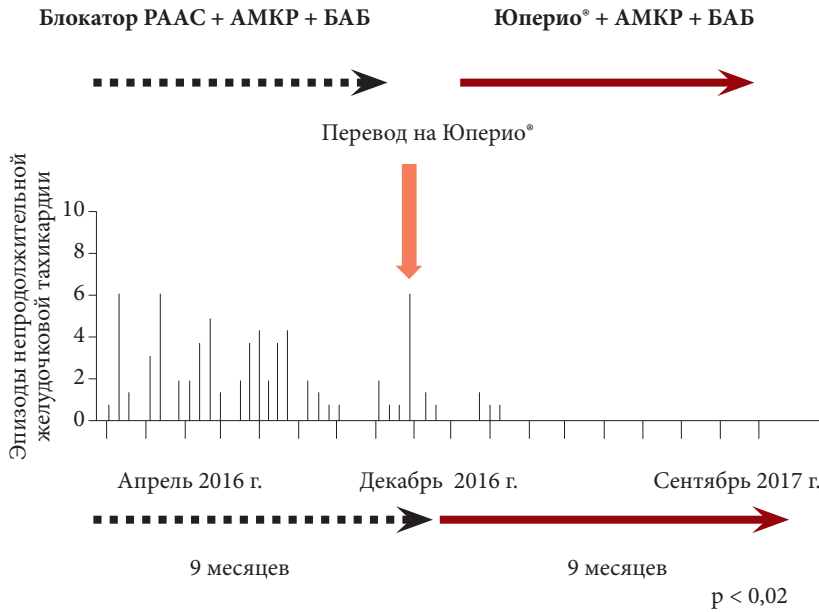
находятся в группе повышенного риска внезапной сердечной смерти¹⁴. В исследовании PARADIGM-HF Юпериио® снижал относительный риск внезапной сердечной смерти на 20% по сравнению с иАПФ. В реальной клинической практике на фоне терапии Юпериио® у пациентов с ХСН сокращалось количество эпизодов как непродолжительной, так и продолжительной желудочковой тахикардии (рисунок)¹⁵. Согласно европейским рекомендациям по СН, Юпериио® рекомендован для лечения пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями

ритма сердца наряду с бета-блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР) с наивысшим классом доказательности¹⁶.

На последнем конгрессе кардиологов в Париже были представлены результаты многоцентрового проспективного одногруппового открытого исследования PROVE-HF. Согласно результатам, уже через год терапии препаратом Юпериио® наблюдалось снижение индекса конечного диастолического объема левого желудочка на 14%. Накопленные данные демонстрируют, что уменьшение ремоделирования левого желудочка способствует улучшению прогноза при ХСН¹⁷. При этом в исследованиях реальной практики целевая доза Юпериио® (400 мг/сут) ассоциируется с большей степенью обратного ремоделирования левого желудочка – увеличением ФВЛЖ¹⁸.

Согласно национальным клиническим рекомендациям, основными препаратами для лечения пациентов с ХСН, то есть доказавшими влияние на прогноз, признаны иАПФ, АРНИ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II), бета-блокаторы и АМКР¹.

По мнению экспертов, у больных ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией, не требующих назначения внутривенных или удвоения дозы пероральных диуретиков, и систолическим АД (САД) > 100 мм рт. ст. при переносимости иАПФ или АРА II ре-



Примечание. БАБ – бета-адреноблокаторы.

Снижение количества эпизодов непродолжительной желудочковой тахикардии на фоне применения препарата Юпериио®

¹³ Desai A.S., McMurray J.J., Packer M. et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. № 30. P. 1990–1997.

¹⁴ Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. 1999. Vol. 353. № 9169. P. 2001–2007.

¹⁵ De Diego C., González-Torres L., Núñez J.M. et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices // Heart Rhythm. 2018. Vol. 15. № 3. P. 395–402.

¹⁶ Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. 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 // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 27. P. 2129–2200.

¹⁷ Januzzi J.L., Prescott M.F., Butler J. 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. P. 1–11.

¹⁸ Martens P., Belien H., Dupont M. et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction // Cardiovasc. Ther. 2018. Vol. 36. № 4. P. e12435.

Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

комендуется перевод на АРНИ для дополнительного снижения риска смерти и последующих госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН (IV). Кроме того, у таких пациентов можно использовать Юперо® в качестве стартовой терапии (IIaC)¹.

В заключение докладчик подчеркнул, что появление в кардиологической практике препарата, эффект которого основан на восстановлении нейрогуморального баланса систем, позволяет существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ХСН.

Показанием к применению препарата Юперо® является ХСН (II–IV ФК по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены иАПФ или АРА II. Рекомендуемая начальная доза Юперо® – 100 мг (50 мг в отдельных группах) два раза в сутки, терапевтическая доза – 200 мг два раза в сутки. Применение препарата Юперо® возможно не ранее чем через 36 часов после отмены иАПФ⁹.

Госпитализация как повод для оптимизации базисной терапии у пациента с ХСН

По словам ведущего научного сотрудника отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Национального медицинского исследовательского центра кардиологии, д.м.н., профессора Игоря Витальевича ЖИРОВА, основная причина госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью – декомпенсация. У больных развивается острая сердечная недостаточность – клинический синдром, характеризующийся быстрым развитием симптомов нарушения систолической и/или диастолической функций сердца. Это жизнеугрожающее состояние требует медицинского вмешательства и, как правило, неотложной госпитализации¹⁶. Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) – одна

из основных причин смерти и повторных госпитализаций. Более 1,5 млн случаев ОДСН регистрируется в России ежегодно¹⁹. ОДСН является причиной госпитализации каждого второго пациента в отделение кардиологического профиля¹. При этом 31% пациентов регоспитализируется в течение 30 дней после выписки. Общая смертность в течение 30 дней после эпизода ОДСН достигает 22%²⁰.

Причин ОДСН много, но в нашей стране наиболее распространены считаются отсутствие приверженности лекарственной терапии и погрешности в диете (в частности, злоупотребление солью, избыточное потребление жидкости). Каждая последующая госпитализация по поводу ОДСН приводит к прогрессирующему



Профессор, д.м.н.
И.В. Жиров

нарушений функции сердца и почек и увеличивает риск смерти^{21–23}.

Риск повторной госпитализации при ОДСН обусловлен прежде всего переходным «хрупким» периодом, когда пациент после тщательного контроля командой кардиологов в стационаре переходит к менее частому амбулаторному наблюдению. При этом у него сохраняется высокий риск гемоди-

¹⁹ Власов П.Н., Гейзе А.В. Клинический опыт совместного использования инотропных и вазодилатирующих препаратов при острой декомпенсации сердечной недостаточности // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. Т. 10. № 1–2. С. 34–38.

²⁰ Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ РФ // Кардиология. 2015. Т. 55. № 5. С. 12–21.

²¹ Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes // Heart Fail. Rev. 2007. Vol. 12. № 2. P. 91–95.

²² Setoguchi S, Stevenson L.W, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure // Am. Heart J. 2007. Vol. 154. № 2. P. 260–266.

²³ Gheorghide M., De Luca L., Fonarow G.C. et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes // Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 96. № 6A. P. 11G–17G.



намической нестабильности и нейрогуморальной гиперактивации. Острая декомпенсация сердечной недостаточности приводит к необратимому поражению не только сердца, но и других органов-мишеней. Для оценки степени повреждения сердца и других органов при ОДСН используются биомаркеры – уровни НУП, тропонина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина^{24–27}. Именно поэтому каждая госпитализация пациента с декомпенсацией ухудшает его прогноз²⁵. Алгоритм лечения больных ОДСН чрезвычайно сложен. Практикующим врачам хорошо известно, что нередко диагностический поиск ведется одновременно с лечением. Парадоксально, но каких-либо специфических лекарственных препаратов для назначения в момент острого эпизода сердечной недостаточности (в отличие от острого коронарного синдрома или тромбоза легочной артерии) не существует. Поэтому при декомпенсации сердечной недостаточности следует попытаться сохранить или начать патогенетическую терапию, благоприятно влияющую на прогноз²⁸. Учитывая преимущества Юперии® перед АПФ у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией, необходимо продолжать прием препарата в стационаре или инициировать терапию данным лекарственным средством после стабилизации состояния в стационаре²⁸. И.В. Жиров продемонстрировал эволюцию клинических исследований АРНИ от амбулаторных паци-

ентов с ХСН к стационарному этапу и использованию надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» у пациентов, стабилизированных после эпизода ОДСН.

В международном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах TRANSITION сравнивали два режима инициации терапии валсартаном + сакубитрилом у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса, госпитализированных по причине ОДСН²⁹. Основными критериями включения в исследование были госпитализация по поводу ОДСН, II–IV ФК, ФВЛЖ $\leq 40\%$. Критериями стабилизации в исследовании были отсутствие применения в течение последних 24 часов перед рандомизацией внутривенных диуретиков, уровень САД ≥ 110 мм рт. ст. не менее чем за шесть часов до рандомизации.

В ходе исследования больные были разделены на две группы. В первой инициация терапии Юперии® происходила до выписки из стационара, во второй – после выписки, во время приема в поликлинике²⁹.

Первичными конечными точками исследования TRANSITION служила оценка доли пациентов:

- ✓ достигших целевой дозы препарата Юперии® 400 мг/сут (200 мг два раза в сутки) на десятой неделе после рандомизации в группах инициации перед и после выписки из стационара;
- ✓ достигших и получавших Юперии® 100 и/или 200 мг два раза в сутки не менее двух недель до

десятой недели после рандомизации;

- ✓ получавших любую дозу Юперии® не менее двух недель до десятой недели после рандомизации;
- ✓ полностью прекративших прием Юперии® из-за возникновения нежелательных явлений²⁹.

Анализ полученных данных показал, что условия, в которых пациенты с ОДСН начали терапию Юперии®, не влияют на последующий режим дозирования и титрацию препарата. Безопасность инициации Юперии® в стационаре была сопоставима с таковой на амбулаторном этапе²⁹.

Исследователи пришли к заключению, что можно инициировать терапию Юперии® на стационарном этапе пациентам, стабилизированным после эпизода ОДСН²⁹.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах PIONEER-HF сравнивали безопасность и переносимость госпитальной инициации надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» и эналаприла у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, стабилизированных после эпизода ОДСН, в течение восьми недель в сочетании с последующим четырехнедельным открытым периодом³⁰. В исследовании участвовали больные, госпитализированные по причине ОДСН, с ФВЛЖ $\leq 40\%$, высоким уровнем НУП. Критериями стабилизации считались уровень САД ≥ 100 мм рт. ст. в предшествующие шесть

²⁴ Maisel A., Mueller C., Nowak R. et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. № 19. P. 2062–2076.

²⁵ Gheorghiadu M., Pang P.S. Acute heart failure syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. № 7. P. 557–573.

²⁶ Ambrosy A.P., Vaduganathan M., Huffman M.D. et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial // Eur. J. Heart Fail. 2012. Vol. 14. № 3. P. 302–311.

²⁷ Damman K., Voors A.A., Navis G. et al. Current and novel renal biomarkers in heart failure // Heart Fail. Rev. 2012. Vol. 17. № 2. P. 241–250.

²⁸ Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи // www.hfrus.com/rekomendacii.

²⁹ Pascual-Figal D., Wachter R., Senni M. et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan // ESC Heart Fail. 2018. Vol. 5. № 2. P. 327–336.

³⁰ Velazquez E.J., Morrow D.A., DeVore A.D. et al. Rationale and design of the comParIson Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial // Am. Heart J. 2018. Vol. 198. P. 145–151.



Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям¹

Превосходит иАПФ* в снижении риска смерти и госпитализации^{2, 3}

Способствует повышению фракции выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ

Юперлио® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН^{1,2}



Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки^{2,6}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРЛИО®

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РВ №: ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяется в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперлио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. *Рекомендуемая начальная доза препарата Юперлио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперлио следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. *У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперлио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). *Применение препарата Юперлио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. *Пожилые пациенты и пациенты старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуются. *Препарат Юперлио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушениями функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. *Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд–Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд–Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперлио не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью). *Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** *Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. *Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. *Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. *Наследственный ангионевротический отек. *Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). *Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью), билирубин широк и холестаза. *Препарат Юперлио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. *Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** *Двойная выгода ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперлио не следует применять одновременно с другим иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперлио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперлио. *При развитии артериальной гипотонии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующей гипотонических средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотонии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперлио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперлио следует проверить коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. *В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперлио. При применении препарата Юперлио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. *Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперлио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гиповолемическим или диетой с высоким содержанием калия. *Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперлио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Посторонно назначать препарат Юперлио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории. Т. е., они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты нефроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. *У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. *Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** *Очень часто (> 10%):* гиперкалиемия, артериальная гипотония, нарушение функции почек. *Часто (1–9%):* кашель, головкружение, почечная недостаточность, диарея, гипоталазмия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астеня, ортостатическая гипотония, головкружение. *Нечасто (0,1–1%):* ангионевротический отек, постуральная гипотония. *Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, ангиошток).* **Взаимодействие.** ***Одновременное применение противоволокано:** противоволокано одновременно применение препарата Юперлио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <80 мл/мин/1,73 м² и не рекомендовано у других пациентов). Препарат Юперлио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последнего дозы препарата Юперлио. ***Одновременное применение с алискиреном:** АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). *Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперлио со статинами, циклоспорином, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолоном, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, ривастигнином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юперлио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «Новартис Фарма». **PARADJIN-HF – международное рандомизированное двойное слепое сравнительно-терапевтическое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442.** **ХСН –** хроническая сердечная недостаточность. **ЛЖ –** левый желудочек. **иАПФ –** ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовался эналаприл. 1. Клинические рекомендации ОССН – РК0 – PHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087/cardio.2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004;16:817–25; 3. Packer M, et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almfleth A, et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A, et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl):161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперлио®.



часов, отсутствие симптоматической гипотонии, увеличения дозы внутривенных диуретиков, вазодилататоров за предшествовавшие шесть часов, инотропных препаратов за предшествовавшие 24 часа. У большинства пациентов отмечался III ФК по NYHA. 52% больных не получали предшествующей терапии блокаторами РААС, 34% имели *de novo* сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса. Первичная конечная точка исследования – усредненное по времени снижение уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) от исходного на четвертой и восьмой неделях лечения. Кроме того, была предусмотрена оценка критериев безопасности (ухудшение функции почек, гиперкалиемия, симптомная гипотония, ангионевротический отек)³⁰. Исследователи оценивали также параметры поисковой комбинированной клинической конечной точки исследования: смерть, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности, необходимость имплантации поддерживающих устройств левого желудочка и попадание в лист ожидания трансплантации сердца³⁰. После стабилизации пациенты были рандомизированы в группы Юперии® и иАПФ (эналаприл), титрация обоих препаратов осуществлялась исходя из уровня САД³⁰.

Препарат Юперии® (валсартан + сакубитрил) продемонстрировал существенное преимущество в снижении уровня NT-proBNP уже на первой неделе терапии. По сравнению с эналаприлом на фоне терапии Юперии® через восемь недель отмечалось снижение относительного риска на 46% по поисковой комбинированной клинической конечной точке³⁰. Показано, что госпитальная ини-

циация Юперии® улучшает прогноз пациентов с ХСН в ранние сроки после госпитализации^{30, 31}. При этом переносимость терапии Юперии® сопоставима с таковой стандартной терапии³⁰.

Таким образом, оптимизация терапии в ранние сроки ОДСН приводит как к уменьшению уровня биомаркеров повреждения органов-мишеней, так и к улучшению клинических исходов. Результаты исследования PIONEER-HF свидетельствуют о преимуществе безотлагательного перевода пациентов, находящихся в условиях стационара по поводу ОДСН, на терапию Юперии® сразу после стабилизации гемодинамики, перевод данных пациентов уже на амбулаторном этапе не дает подобного результата³¹.

К аналогичному выводу пришли и российские эксперты. Учитывая преимущества Юперии® перед иАПФ у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией, следует рассмотреть возможность инициации терапии после стабилизации гемодинамики. Перевод на Юперии® возможен в том случае, если у пациентов с САД > 100 мм рт. ст. отменены внутривенные диуретики или отсутствует необходимость в удвоении дозы пероральных диуретиков^{1, 28}.

Заключение

Препарат Юперии® (валсартан + сакубитрил) – первый представитель класса АРНИ³. Взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией обусловлены увеличением количества НУП, расщепляемых неприлизином, и одновременным подавлением валсартаном негативных эффектов АТ II. Клини-

В экспертном консенсусе Европейского общества кардиологов сказано, что инициация надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» (Юперии®) предпочтительнее, чем иАПФ или АРА II, и может быть рекомендована пациентам, госпитализированным с сердечной недостаточностью *de novo* или ОДСН для снижения краткосрочных рисков неблагоприятных событий и упрощения ведения. Поскольку речь идет о пациентах высокого риска, нет необходимости определять уровень НУП³².

Подводя итог, профессор И.В. Жиров представил критерии готовности к выписке пациентов из стационара. Больные, госпитализированные с ОДСН, могут быть выписаны из стационара, если они гемодинамически стабильны, эводемичны, имеют стабильную функцию почек в течение по крайней мере 24 часов, получают постоянную пероральную терапию и обеспечены образовательными материалами и советами по самоконтролю¹⁶. При этом рациональное назначение больным ХСН постоянной пероральной терапии современными препаратами не только уменьшает симптомы заболевания, но и значительно улучшает прогноз.

ческие данные подтверждают, что применение надмолекулярного комплекса «валсартан + сакубитрил» у больных ХСН характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью^{10, 29- 31}. Согласно национальным руководствам, препарат может быть рекомендован в качестве эффективной замены иАПФ/АРА II при условии гемодинамической стабильности как в амбулаторных, так и стационарных условиях^{1, 28}. ☺

³¹ DeVore A.D. et al. Late Breaker ACC 2019. Новый Орлеан, США.

³² Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D. et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Fail. 2019. Vol. 21. № 10. P. 1169–1186.