Сравнительная эффективность применения комбинированного препарата, содержащего ингибитор неприлизина сакубитрил и блокатор рецепторов ангиотензина II валсартан, и приема эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка: результаты рандомизированного исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial)

Источник: *McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al.* Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014;371:993—1004.

Применение препарата LCZ696 было более эффективно, чем прием эналаприла, для снижения риска смерти или госпитализации по поводу утяжеления сердечной недостаточности у больных с застойной сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка.

АД — артериальное давление
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II
ЛЖ — левый желудочек
МНУП — мозговой натрийуретический пептид
ПЭ — побочный эффект
СН — сердечная недостаточность
ФВ — фракция выброса
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
N-ПМНУП — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
NYHA — New York Heart Association

Предпосылки к проведению исследования

В течение почти 25 лет после получения результатов двух РКИ, которые свидетельствовали о снижении риска смерти больных с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) за счет приема эналаприла [1, 2], применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) использовалось в качестве базовой терапии у таких больных. У больных со слабо или умеренно выраженными клиническими проявлениями СН прием эналаприла приводил к снижению ОР смерти на 16% [2]. Влияние приема блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на смертность было не столь однозначным [3, 4], а следовательно, использование препаратов, относящихся к такому классу, в первую очередь рекомендовали больным, у которых прием ингибиторов АПФ обусловливал развитие неприемлемых побочных эффектов — ПЭ (в основном кашля). В ходе выполнения последующих исследований были получены данные о том, что добавление β-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов к приему ингибиторов АПФ приводит к дополнительному снижению ОР смерти на 30—35% и на 22—30% соответственно [5—9].

Неприлизин представляет собой нейтральную эндопептидазу, которая разрушает несколько эндогенных вазоактивных пептидов, включая натрийуретический пептид, брадикинин и адреномедуллин [10—12]. Подавление неприлизина приводит к повышению концентрации таких веществ, обусловливающих чрезмерную активацию нервной и гормональной систем, которые участвуют в развитии вазоконстрикции, задержке натрия и патологическом ремоделировании сердца [13, 14]. В экспериментальных моделях на животных сочетанное подавление ренинангиотензиновой системы и неприлизина было более эффективным, чем их изолированное подавление [15, 16], но в ходе выполнения клинических исследований сочетанное применение ингибитора АПФ и неприлизина сопровождалось развитием тяжелого ангионевротического отека [17, 18].

Комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина сакубитрила (AHU377) и БРА валсартана, был разработан для минимизации риска развития тяжелого ангионевротического отека [19, 20]. В ходе выполнения небольших исследований, включавших больных с артериальной гипертонией (АГ) или СН с сохраненной ФВ ЛЖ, применение LCZ696 приводило к более выраженному влиянию на гемодинамику, а также на активность нервных и гормональных систем по сравнению с изолированным приемом БРА [21, 22].

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что применение LCZ696 по сравнению с приемом ингибитора АПФ эналаприла будет более эффективно влиять на частоту развития осложнений и смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной ФВ ЛЖ.

Структура исследования

Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами; медиана продолжительности наблюдения 27 мес.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18 лет или старше с СН, соответствующей II, III или IV функциональному классу по классификации New York Heart Association (NYHA), ФВ ЛЖ 40% или менее (в соответствии с поправками к протоколу от декабря 2010 г. для включения в исследования ФВ ЛЖ должна была быть 35%). Кроме того, для включения в исследование требовалось, чтобы уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) был не менее 150 пкг/мл (или N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида — N-ПМНУП не менее 600 пкг/мл) или, в случае госпитализации по поводу утяжеления СН в течение предшествующих 12 мес, МНУП должен был быть не менее 100 пкг/мл (или N-ПМНУП не менее 400 пкг/мл). В исследование можно было включать больных, которые принимали любую дозу ингибитора АПФ или БРА, но в течение не менее 4 нед до первого обследования требовалось, чтобы больные принимали стабильную дозу β-блокатора и ингибитора АПФ (или БРА), которая должна была быть эквивалентной не менее 10 мг эналаприла. Критерии исключения: артериальная гипотония с клиническими проявлениями; уровень систолического артериального давления (АД) менее 100 мм рт.ст. при первом обследовании или менее 95 мм рт.ст. при рандомизации; рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин на 1,73 м^2 площади поверхности тела (ППТ) по данным первого обследования или при рандомизации либо снижение рСКФ более чем на 25% (в соответствии с поправками к протоколу — более чем на 35%) в период между первым обследованием и рандомизацией; концентрация калия в крови более 5,2 ммоль/л по данным первого обследования (или более 5,4 ммоль/л при рандомизации); указание в анамнезе на ангионевротический отек или неприемлемые ПЭ на фоне приема ингибиторов АПФ или БРА. Подробно характеристики больных, включенных в исследование, представлены в **таблице**.

Вмешательство

Больных, характеристики которых соответствовали критериям включения, переводили с приема ингибитора АПФ или БРА, которые они принимали до начала исследования, на прием эналаприла по 10 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед с использованием простого слепого метода. В отсутствие неприемлемых ПЭ по окончании такого вводного периода с приемом эналаприла больных переводили на прием LCZ696 еще в течение 4—6 нед (в начальной дозе 100 мг 2 раза в сутки с последующим увеличением дозы до 200 мг 2 раза в сутки). (Таблетка препарата LCZ696 содержала БРА в дозе, эквивалентной 160 мг валсартана). Во время такого вводного периода с целью минимизации риска развития ангионевротического отека, вызванного одновременным действием ингибитора АПФ и неприлизина, больные прекращали прием эналаприла за день до начала приема LCZ696, а LCZ696, принимаемый во время вводного периода, отменяли за день до рандомизации.

Больных, у которых во время вводного периода отсутствовали неприемлемые ПЭ на фоне применения целевых доз каждого из исследуемых препаратов, рандомизированно в соотношении 1:1 распределяли в группу приема эналаприла (по 10 мг 2 раза в сутки) или LCZ696 (по 200 мг 2 раза в сутки) с использованием двойного слепого метода. Рандомизацию выполняли с помощью компьютерной системы, которая обеспечивала использование слепого метода при распределении больных в группу определенной тактики лечения. В течение первых 4 мес применения исследуемых препаратов с использованием двойного слепого метода больных обследовали каждые 2—8 нед, а затем каждые 4 мес. Дозу исследуемого препарата можно было уменьшать в случае развития неприемлемых ПЭ при использовании целевых доз.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты первой госпитализации по поводу утяжеления СН. Дополнительные: общая смертность, изменения оценки по суммарной клинической шкале анкеты KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [23]; диапазон оценок от 0 до 100 баллов; при этом более высокой оценке по шкале соответствовали менее выраженные симптомы и физические ограничения, обусловленные СН) в течение первых 8 мес наблюдения, продолжительность периода до развития первого эпизода фибрилляции предсердий, а также продолжительность периода между рандомизацией и развитием первого снижения функции почек (которое диагностировалось при развитии терминальной стадии болезни почек или снижении рСКФ не менее чем на 50% или ее снижении более чем на 30 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ до менее 60 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ). Подтверждение таких исходов выполнялось членами комитета по подтверждению неблагоприятных исходов с использованием слепого метода и заранее определенных критериев.

Методы статистического анализа

Было рассчитано, что в группе эналаприла ежегодная частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, будет достигать 14,5%, а смертность от осложнений ССЗ — 7%. Расчет объема выборки основывался на данных о смертности от осложнений ССЗ. Было определено, что для обеспечения 80% статистической мощности с целью установления снижения на 15% ОР смерти от осложнений ССЗ за счет применения LCZ696 по сравнению с эналаприлом в целом при двустороннем уровне альфа=0,05 необходимо, чтобы в исследование были включены около 8000 больных при продолжительности наблюдения 34 мес, в течение которого 1229 больных умрут от осложнений ССЗ. На основании таких расчетов было установлено, что неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, разовьются у 2410 больных, и это обеспечит 97% статистическую мощность для установления 15% снижения риска развития таких исходов.

Предполагалось, что членами комитета по наблюдению за данными и безопасностью будет выполнено 3 промежуточных анализа после развития в исследовании 30, 50 и 70% от предполагаемого числа неблагоприятных исходов, а в соответствии со статистическими рекомендациями по прекращению исследования необходимо было достижение преимуществ применения LCZ696 как для показателя

смертности от осложнений ССЗ, так основного показателя при одностороннем номинальном значении p менее 0,0001 в ходе выполнения первого анализа и менее 0,001 в ходе выполнения второго и третьего анализов. 28 марта 2014 г. в ходе выполнения третьего промежуточного анализа (после завершения включения больных в исследование) члены комитета информировали двух главных исследователей о достижении заранее определенных границ прекращения исследования в связи с установлением преимуществ приема LCZ696. Члены исполнительного комитета исследования проголосовали за прекращение исследования и выбрали дату 31 марта 2014 г. как точку разделения для всех анализов эффективности; представители финансирующей исследование компании согласились с таким решением. В анализ основного и дополнительного показателей включали данные обо всех больных, которые были обоснованно рандомизированы, и все виды анализа проводили исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение. В ходе выполнения анализа дополнительных показателей эффективности применяли процедуру последовательного отклонения с учетом первых двух неблагоприятных исходов, включенных в дополнительные показатели, при наивысшим уровне проверяемых последовательностей. Продолжительность периода до развития неблагоприятных клинических исходов оценивали с помощью методов Каплана—Мейера и моделей пропорциональных рисков Кокса с использованием исследуемого препарата и региона проживания в качестве факторов постоянного эффекта; с помощью моделей Кокса рассчитывали 95% ДИ и двусторонние p. Устойчивость эффекта лечения оценивали в 18 подгруппах больных с заранее определенными характеристиками с использованием ковариационных моделей для повторных измерений; при этом для умерших больных оценка по шкале соответствовала нулю. Данные о случаях развития артериальной гипотонии с клиническими проявлениями, ухудшения функции почек, гиперкалиемии, кашля или ангионевротического отека собирали проспективно как об оцениваемых исходах.

Результаты

С 8 декабря 2009 г. по 23 ноября 2012 г. для выполнения вводного периода в 1043 центрах, расположенных в 47 странах, в целом был включен 10 521 больной. Из них 2079 не удовлетворяли критериям, которые требовались для рандомизации, а 43 больных были рандомизированы ошибочно или были включены в исследовательских центрах, которые были закрыты из-за существенных отклонений от надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice); данные о таких больных были проспективно исключены из всех видов анализов до окончания исследования. Таким образом, в группу приема LCZ696 и группу приема эналаприла были включены 4187 и 4212 больных соответственно; данные о таких больных предполагалось анализировать исходя из допущения, что все они получали назначенное лечение. Группы существенно не различались по исходным характеристикам **(см. таблицу)**. Большинство больных применяли лекарственную терапию, которая рекомендуется для лечения ХСН.

За исключением умерших больных досрочно прекратили прием исследуемого препарата в группе LCZ696 и группе эналаприла 17,8 и 19,8% больных соответственно (p=0,02). По данным последней оценки, средняя суточная доза исследуемого препарата в группе LCZ696 и группе эналаприла достигала 375±71 и 18,9±3,4 мг соответственно. В группе LCZ696 и группе эналаприла контакт был потерян с 11 и 9 больными соответственно и данные о них были включены анализ как незавершенные (цензурированные) наблюдения; при этом использовали данные, полученные при последнем контакте с больным. Медиана продолжительности наблюдения достигала 27 мес в отсутствие статистически значимых различий между группами.

Неблагоприятные исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, в группе LCZ696 и группе эналаприла развились у 21,8 и 26,5% соответственно (отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,87; p<0,001; точное значение $p=2{,}0\cdot10^{-7}$). Статистически значимые различия между группами, свидетельствующие о преимуществах приема LCZ696 по сравнению с эналаприлом, отмечались в ранние сроки после начала исследования и в ходе выполнения каждого промежуточного анализа.

В целом в группе LCZ696 и группе эналаприла от осложнений ССЗ умерли 13,3 и 16,5% больных соответственно (отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,71 до 0,89; p<0,001). В группе LCZ696 и группе эналаприла были госпитализированы по поводу утяжеления СН 12,8 и 15,6% больных соответственно (отношение риска 0,79 при 95% ДИ от 0,71 до 0,89; p<0,001). ЧБНЛ для основного показателя и показателя смертности от осложнений ССЗ достигал 21 и 32 соответственно.

Общая смертность в группе LCZ696 и группе эналаприла достигала 17 и 19,8% соответственно (отношение риска 0,84 при 95% ДИ от 0,76 до 0,93; p<0,001). Влияние приема LCZ696 по сравнению с эналаприлом было устойчивым во всех подгруппах больных с определенными характеристиками. Формально статистически значимое взаимодействие отмечалось только между функциональным классом по классификации NYHA при рандомизации и влиянием исследуемого препарата на основной показатель (p=0,03 для анализа, выполненного без учета множественных сравнений), но в отсутствие взаимодействия между функциональным классом по классификации NYHA и влиянием терапии на смертность от осложнений ССЗ (p=0,76).

Средние изменения по суммарной клинической шкале анкеты KCCQ в течение 8 мес в группе LCZ696 и группе эналаприла достигали 2,99 и 4,63 балла (различие между группами достигало 1,64 балла при 95% ДИ от 0,63 до 2,65 балла; p=0,001). После исключения из анализа нулевых значений умерших больных оценка по клинической шкале улучшилась в группе LCZ696 и ухудшилась в группе эналаприла, а различие между шкалами по такой шкале достигало 0,95 балла (при 95% ДИ от 0,31 до 1,59 балла) и оставалось статистически значимым (p=0,004).

В ходе выполнения исследования впервые фибрилляция предсердий в группе LCZ696 и группе эналаприла развилась у 84 и 83 больных соответственно (p=0,84). В целом ухудшение функции почек в соответствии с критериями, определенными протоколом, в группе LCZ696 и группе эналаприла отмечались у 108 и 94 больных соответственно (p=0,28), причем прогрессирование болезни почек до терминальной стадии почечной недостаточности развивалось у 8 и 16 больных соответственно (p=0,11).

В целом 4 больных (по 2 больных в каждой группе) не начали прием исследуемого препарата и данные о таких больных не были включены в анализ безопасности. В ходе вводного периода 12% больных полностью прекратили

прием исследуемого препарата из-за развития ПЭ (наиболее часто кашля, гиперкалиемии, нарушения функции почек или АГ). Результаты анализа, выполненного с учетом более короткого периода приема, свидетельствовали о более частом прекращении приема эналаприла по сравнению с LCZ696. После рандомизации в группе LCZ696 по сравнению с группой эналаприла у больных была более высокая вероятность развития артериальной гипотонии с клиническими проявлениями, но при развитии такого ПЭ редко требовалось прекращение приема препарата. Напротив, о повышении концентрации креатинина в крови до 221 мкмоль/л или более, а также концентрации калия в крови более 6 ммоль/л менее часто сообщалось в группе LCZ696 по сравнению с группой эналаприла ($p<0,05$ для всех сравнений). В целом меньшее число больных в группе LCZ696 по сравнению с группой эналаприла прекратили прием исследуемого препарата из-за развития ПЭ (10,7 и 12,3% больных соответственно; $p=0,03$) или вследствие нарушения функции почек (0,7 и 1,4% больных соответственно; $p=0,002$).

Средний уровень систолического АД через 8 мес после рандомизации в группе LCZ696 было на 3,2±0,4 мм рт.ст. ниже, чем в группе эналаприла ($p<0,001$). Однако в ходе выполнения анализа с использованием модели, в которой различия между группами по уровню АД использовали как зависимую от времени ковариату, оно не становилось фактором, определяющим преимущества приема LCZ696. Через 8 мес после рандомизации не отмечалось статистически значимых различий между группами по изменению частоты сердечных сокращений или концентрации креатинина в крови. Подтвержденные с использованием слепого метода случаи развития ангионевротического отека были подтверждены в группе LCZ696 и группе эналаприла у 19 и 10 больных соответственно ($p=0,13$). Ни в одном случае не развивались нарушения проходимости дыхательных путей, а также не было потребности в механических вмешательствах с целью восстановления их проходимости.

Выводы

Применение препарата LCZ696 было более эффективным, чем прием эналаприла, для снижения риска смерти или госпитализации по поводу утяжеления СН у больных с застойной СН и низкой ФВ ЛЖ.

Комментарий

В ходе выполнения исследования PARADIGM-HF, включавшего больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, были получены данные о том, что подавление как рецепторов ангиотензина II, так и неприлизина с помощью препарата LCZ696 было более эффективно для снижения риска смерти от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН по сравнению с приемом ингибитора АПФ эналаприла. Применение LCZ696 было также более эффективным по сравнению с эналаприлом для снижения риска смерти от любой причины, а также для уменьшения выраженности клинических проявлений СН и связанных с ней физических ограничений. Выраженность таких преимуществ приема LCZ696 по сравнению с ингибитором АПФ была как статистически, так и клинически высоко значимой, особенно в связи с тем, что в ходе выполнения исследования эналаприл применялся в дозе, использование которой по сравнению с плацебо приводило к снижению смертности [1, 2]. Следует отметить, что преимущества приема LCZ696 становились отчетливыми уже в ранние сроки после начала исследования, а также отмечались у больных, которые применяли другие препараты, для которых доказано положительное влияние на выживаемость больных с СН (т.е. β-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов). Причем снижение смертности от осложнений ССЗ было устойчивым во всех анализируемых подгруппах больных с определенными характеристиками.

Исследование PARADIGM-HF было спланировано для подтверждения обоснованности замены ингибитора АПФ или БРА на LCZ696 при лечении больных с ХСН. При планировании исследования предполагали, что в ходе его выполнения будет установлено преимущество приема LCZ696 по сравнению с эналаприлом для изолированного снижения смертности от осложнений ССЗ. Именно на основании такого предположения основывали расчет объема выборки, а возможность досрочного прекращения исследования допускалось при установлении преимуществ терапии по этому показателю. Несмотря на то что в реальной клинической практике многие больные с СН применяют низкие (возможно, субтерапевтические) дозы ингибиторов АПФ и БРА [24], в исследовании был запланирован вводный период, чтобы подтвердить возможность сравнения приема LCZ696 с применением эналаприла в дозах, для которых ранее были получены данные о снижении смертности. Средняя доза эналаприла в ходе выполнения исследования PARADIGM-HF (18,9 мг/сут) была выше или сходной с дозами, использовавшимися в двух РКИ, результаты которых свидетельствовали об улучшении выживаемости больных со слабовыраженными или тяжелыми клиническими проявлениями СН (16,6 и 18,4 мг соответственно) [1, 2]. Положительные результаты данного исследования противоположны отрицательным результатам ранее выполненных крупных исследований, которые включали больных с СН [18] и свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий по частоте развития неблагоприятных клинических исходов между группой применения эналаприла и группой приема омапатрилата (препарата, который ингибирует АПФ, неприлизин и аминопептидазу Р). Однако в ходе выполнения исследования OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) омапатрилат применялся один раз в день (т.е. так, как применяют этот препарат при АГ), несмотря на то что его фармакологические преимущества по сравнению с эналаприлом у больных с СН не сохранялись при 24-часовом интервале дозирования препарата [18]. Такой опыт стал основанием для назначения LCZ696 2 раза в сутки в данном исследовании у больных с СН, несмотря на имеющиеся данные об эффективности приема 1 раз в день у больных с АГ [21]. Клинические преимущества применения LCZ696 по сравнению с эналаприлом не подкреплялись данными, на основании которых можно сомневаться в безопасности применения LCZ696. Следует отметить, что в группе LCZ696 по сравнению с группой эналаприла

меньшее число больных прекратили прием исследуемого препарата из-за развития ПЭ. В связи с более выраженным вазодилатирующим действием применение LCZ696 сопровождалось более высокой частотой развития артериальной гипотонии с клиническими проявлениями, но не отмечалось увеличения частоты стойкого прекращения приема препарата из-за развития ПЭ, которые были предположительно обусловлены артериальной гипотонией. Несмотря на то что теоретически более выраженное гипотензивное действие LCZ696 могло приводить к ухудшению перфузии почек, частота клинически значимого увеличения концентрации креатинина в крови и стойкого прекращения приема препарата вследствие ухудшения функции почек в группе LCZ696 была меньше, чем в группе эналаприла. Такое влияние приема LCZ696 на функцию почек совпадает с эффектами, которые отмечались в ходе выполнения экспериментальных исследований [15], а также с данными, полученными в ходе выполнения ранних исследований по оценке эффективности применения омапатрилата [18, 22]. Опасения по поводу безопасности применения омапатрилата в основном были связаны с увеличением частоты развития угрожающего жизни ангионевротического отека, которое было связано с подавлением 3 ферментов, участвующих в разрушении брадикинина [25]. Прием препарата LCZ696, который не подавляет АПФ и аминопептидазу Р [19, 20], в ходе выполнения исследования PARADIGM-HF не сопровождался увеличением риска развития тяжелого ангионевротического отека.

Несмотря на то что для достижения предполагаемого числа неблагоприятных клинических исходов в исследование включали больных даже при слабовыраженном увеличении концентрации МНУП, характеристики включенных в исследование больных с СН были сходными с таковыми больных, включенных в другие соответствующие РКИ, а также в общей популяции таких больных [24, 26, 27]. В период включения в исследование обследовали больных, которые уже применяли различные дозы ингибиторов АПФ или БРА, а для включения в исследование требовалось, чтобы больные могли переносить препараты, относящиеся к таким классам в дозах, эквивалентных очень низкой дозе эналаприла (10 мг/сути) в отсутствие неприемлемых ПЭ. В ходе вводного периода дозы исследуемых препаратов увеличивались до целевых в первую очередь для того, чтобы подтвердить возможность применения в группе эналаприла дозу, для которой ранее была доказана возможность снижения смертности [2]. Только 12% больных не смогли завершить вводной период из-за развития ПЭ, а частота развития ПЭ у больных, принимавших эналаприл, была выше, чем у больных, которые применяли LCZ696. Следовательно, полученные в ходе выполнения исследования результаты применимы к широкому кругу больных с СН, включая больных, которые находились на терапии ингибиторами АПФ или БРА, а также у больных, которые с высокой степенью вероятности могли бы принимать такие препараты в отсутствие неприемлемых ПЭ.

Таким образом, применение препарата LCZ696, блокирующего рецепторы ангиотензина II и ингибирующего неприлизин, по сравнению с изолированным приемом ингибитора АПФ приводило к снижению риска смерти и госпитализаций по поводу утяжеления СН. Выраженность положительного влияния приема LCZ696 по сравнению с применением эналаприла на смертность от осложнений ССЗ была не меньше, чем влияние на такой показатель применения эналаприла по сравнению с плацебо [2]. Надежные данные, полученные в ходе выполнения исследования PARADIGM-HF, подтвердили гипотезу о том, что сочетанное применение ингибитора рецепторов ангиотензина и неприлизина у больных с ХСН имеет преимущество перед изолированным подавлением активности ренинангиотензиновой системы.

Таблица. Исходные характеристики больных, включенных в исследование*

Характеристика	Группа LCZ696 (*n*=4187)	Группа эналаприла (*n*=4212)
Возраст, годы	63,8±11,5	63,8±11,3
Женский пол, число больных (в %)	21	22,6
Раса или этническая группа, число больных (в %):		
европеоидная	66	66
негроидная	5,1	5,1
монголоидная	18,1	17,8
другая	10,8	11,1
Регион проживания, число больных (в %):		
Северная Америка	7,4	6,9
Латинская Америка	17	17,1
Западная Европа или другой	24,5	24,3
Центральная Европа	33,3	34
Азиатско-Тихоокеанский регион	17,8	17,6
Уровень систолического АД, мм рт.ст.	122±15	121±15
ЧСС, уд/мин	72±12	73±12
ИМТ, кг/м^2	28,1±5,5	28,2±5,5
Концентрация креатинина в крови, ммоль/л	99,9±26,5	99±26,5
Ишемическая кардиомиопатия, число больных (в %)	59,9	60,1
ФВ ЛЖ, %	29,6±6,1	29,4±6,3
МНУП, пкг/мл	255 (155—474)	251 (153—465)
N-ПМНУП, пкг/мл	1631 (885—3154)	1594 (886—3305)
Определенный функциональный класс по классификации NYHA, число больных (в %):		
I	4,3	5
II	71,6	69,3
III	23,1	24,9
IV	0,8	0,6
данные пропущены	0,2	0,1
Наличие в анамнезе определенных заболеваний, число больных (в %):		
артериальная гипертония	70,9	70,5
сахарный диабет	34,7	34,6
фибрилляция предсердий	36,2	37,4
госпитализация по поводу утяжеления СН	62,3	63,3
инфаркт миокарда	43,4	43,1
инсульт	8,5	8,8
Предшествующий прием ингибиторов АПФ, число больных (в %)	78	77,5
Предшествующий прием БРА, число больных (в %)	22,2	22,9
Прием препаратов, относящихся к определенному классу, или имплантация определенных устройств, число больных (в %):		
диуретики	80,3	80,1
сердечные гликозиды	29,2	31,2
β-блокаторы	93,1	92,9
АМКР	54,2	57
ИКВД	14,9	14,7
УРСТ	7	6,7

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или как медиана (межквартильный диапазон), если не указано другое. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИМТ — индекс массы тела; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; МНУП — мозговой натрийуретический пептид; N-ПМНУП — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; СН — сердечная недостаточность; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ИКВД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор; УРСТ — устройство для ресинхронизирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429—1435.
2. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293—302.
3. *Young J.B., Dunlap M.E., Pfeffer M.A., et al.* Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation 2004;110:2618—2626.
4. *Cohn J.N., Tognoni G.* A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667—1675.

5. *Packer M., Coats A.J., Fowler M.B., et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:1651—1658.
6. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001—2007.
7. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9—13.
8. *Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999;341:709—717.
9. *Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11—21.
10. *Cruden N.L., Fox K.A., Ludlam C.A., et al.* Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. Hypertension 2004;44:913—918.
11. *Rademaker M.T., Charles C.J., Espiner E.A., et al.* Neutral endopeptidase inhibition: augmented atrial and brain natriuretic peptide, haemodynamic and natriuretic responses in ovine heart failure. Clin Sci (Lond) 1996;91:283—291.
12. *Wilkinson I.B., McEniery C.M., Bongaerts K.H., et al.* Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with proadrenomedullin NH2-terminal 20 peptide (PAMP). Br J Clin Pharmacol 2001;52:159—164.
13. *Maric C., Zheng W., Walther T.* Interactions between angiotensin ll and atrial natriuretic peptide in renomedullary interstitial cells: the role of neutral endopeptidase. Nephron Physiol 2006;103:149—156.
14. *Kuhn M.* Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. Basic Res Cardiol 2004;99:76—82.
15. *Rademaker M.T., Charles C.J., Espiner E.A., et al.* Combined neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of natriuretic peptides and angiotensin II. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:116—1125.
16. *Trippodo N.C., Fox M., Monticello T.M., et al.* Vasopeptidase inhibition with omapatrilat improves cardiac geometry and survival in cardiomyopathic hamsters more than does ACE inhibition with captopril. J Cardiovasc Pharmacol 1999;34:782—790.
17. *Kostis J.B., Packer M., Black H.R., et al.* Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens 2004;17:103—111.
18. *Packer M., Califf R.M., Konstam M.A., et al.* Comparison of omapatrilat and enala- pril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation 2002;106:920—926.
19. *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;50:401—414.
20. *Hegde L.G., Yu C., Renner T., et al.* Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. J Cardiovasc Pharmacol 2011;57:495—504.
21. *Ruilope L.M., Dukat A., Böhm M., et al.* Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet 2010;375:1255—1266.
22. *Solomon S.D., Zile M., Pieske B., et al.* The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1387—1395.
23. *Green C.P., Porter C.B., Bresnahan D.R., Spertus J.A.* Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;35:1245—1255.
24. *Maggioni A.P., Anker S.D., Dahlström U., et al.* Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2013;15:1173—1184.
25. *Fryer R.M., Segreti J., Banfor P.N., et al.* Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. Br J Pharmacol 2008;153:947—955.
26. *McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al.* Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail 2014;16:817—825.
27. *Fonarow G.C., Albert N.M., Curtis A.B., et al.* Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). Circulation 2010;122:585—596.