

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-085

Двойная блокада неприлизина и AT_1 -ангиотензиновых рецепторов: новый подход к антигипертензивной и нефропротективной терапии больных с артериальной гипертензией

О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белянин, Н. В. Бучнева, Л. Н. Ландарь, С. В. Сердюк
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

Контактная информация:
Кузьмин Олег Борисович,
ГБОУ ВПО Оренбургский
ГМУ Минздрава России,
Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460000.
Тел.: +7(3532)77-49-66.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
20.12.16 и принята к печати 15.02.17.*

Резюме

В обзоре представлены данные об участии натрийуретических пептидов в фармакодинамике двойного ингибитора неприлизина и AT_1 -рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан) и результаты клинических исследований, посвященных оценке его клинической эффективности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), включая лиц с нарушенной функцией почек. LCZ696 при назначении в дозах 200–400 мг/сутки в течение 8 недель оказывает клинически значимый антигипертензивный эффект при монотерапии больных эссенциальной гипертензией с АГ 1–2-й степени и при добавлении к лекарственной терапии таких пациентов с АГ 3-й степени. Краткосрочное назначение препарата не сопровождается развитием ангионевротического отека или других опасных побочных эффектов. Результаты этих клинических исследований распространяются преимущественно на больных первичной АГ с относительно сохраненной функцией почек и не страдающих сахарным диабетом, так как лица с содержанием креатинина в сыворотке крови более 133 мкмоль/л и больные сахарным диабетом 1-го и 2-го типов исключались из клинических наблюдений. Данные, полученные у гипертензивных пациентов с АГ 1–2-й степени и С3–С4 стадиями хронической болезни почек, показывают, что LCZ696 в дозах 200–400 мг/сутки в течение 8 недель также способен оказывать выраженный антигипертензивный эффект и в этой популяции больных, который сопровождается умеренным снижением альбуминурии. Для более полной оценки клинической эффективности и безопасности применения LCZ696 у больных АГ, включая пациентов с нарушенной функцией почек, необходимы длительные крупномасштабные клинические исследования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, LCZ696 (сакубитрил/валсартан), функция почек

Для цитирования: Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В. Двойная блокада неприлизина и AT_1 -ангиотензиновых рецепторов: новый подход к антигипертензивной и нефропротективной терапии больных с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):498–506. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-498-506

Dual neprilysin and AT₁-angiotensin receptor blockade: a novel approach for antihypertensive and nephroprotective therapy

O. B. Kuzmin, V. V. Zhezha, V. V. Belyanin,
N. V. Buchneva, L. N. Landar, S. V. Serdyuk
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Oleg B. Kuzmin,
Orenburg State Medical University,
7 Park Avenue, Orenburg, 460000 Russia.
Phone: +7(3532)77-49-66.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 20 December 2016;
accepted 15 February 2017.

Abstract

The review presents data on the role of natriuretic peptides in the pharmacodynamics of LCZ696 (sacubitril/valsartan) and the results of clinical studies evaluating its clinical efficacy in patients with arterial hypertension (HTN), including those with impaired renal function. LCZ696 when administered as monotherapy at doses 200–400 mg/day for 8 weeks causes a clinically significant antihypertensive effect in patients with essential HTN 1–2 degree, as well as when used in combination therapy in HTN 3 degree. Short-term use of the drug is not accompanied by angioedema occurrence or other side effects. These results apply mainly to patients with primary HTN with relatively preserved kidney function and without diabetes mellitus, as subjects with serum creatinine > 133 micromole/L and patients with type 1 and 2 diabetes mellitus were excluded. Available data show that LCZ696 at doses 200–400 mg/day for 8 weeks also provides obvious antihypertensive effect and a moderate decrease in albuminuria in patients with HTN 1–2 degree and chronic kidney disease 3–4 stage. The long-term, large-scale clinical trials are needed for a more complete assessment of the clinical efficacy and safety of LCZ696 in hypertensive patients, including patients with impaired renal function.

Key words: arterial hypertension, LCZ696 (sacubitril/valsartan), renal function

For citation: Kuzmin OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Buchneva NV, Landar LN, Serdyuk SV. Dual neprilysin and AT₁-angiotensin receptor blockade: a novel approach for antihypertensive and nephroprotective therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):498–506. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-498-506

Введение

LCZ696 (сакубитрил/валсартан) — новый препарат из группы ингибиторов вазопептидаз, состоящий из сакубитрила, ингибитора неприлизина, метаболизирующего натрийуретические пептиды (НУП) и другие вазоактивные пептиды, и блокатора AT₁-ангиотензиновых рецепторов (БРА) валсартана. Добавление к валсартану сакубитрила (АНУ377), активирующего систему циркулирующих и тканевых НУП, позволило создать препарат, который обладает не только более выраженным, чем у валсартана, антигипертензивным эффектом [1, 2],

но и улучшенными кардиопротективными [3, 4] и нефропротективными свойствами [5].

По данным исследования PARADIGM-HF, включавшего 8442 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV функционального класса (по Нью-Йоркской классификации, NYHA) с фракцией выброса < 40 %, LCZ696 существенно превосходит ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл как по снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации пациентов по поводу ХСН, так и по таким клиническим исходам, как общая

смертность, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых и других заболеваний. При этом профиль безопасности препарата, оцениваемый по частоте выявления основных побочных эффектов (эпизоды гипотензии и ухудшения функции почек, гиперкалиемия и ангионевротический отек) примерно соответствует аналогичному показателю эналаприла [6, 7]. С учетом результатов исследования PARADIGM-HF эксперты, подготовившие Рекомендации ESC 2016 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, рассматривают LCZ696 как препарат для замены иАПФ у пациентов с систолической ХСН, получающих β -блокаторы и антагонисты альдостерона и толерантных к терапии иАПФ/БРА [8].

В настоящее время заканчивается 2-я фаза клинических испытаний LCZ696 как нового антигипертензивного средства для лекарственной терапии больных артериальной гипертензией (АГ). В обзоре представлены данные об особенностях участия НУП в фармакодинамике LCZ696 и первоначальные результаты, полученные при оценке его клинической эффективности в популяции пациентов с АГ, включая лиц с нарушенной функцией почек.

Система натрийуретических пептидов: биорегуляторный механизм, препятствующий повреждению сердечно-сосудистой системы и почек у больных артериальной гипертензией

Фармакологические эффекты, возникающие под влиянием сакубитрила, связаны с подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (НЭП)), который участвует в метаболизме НУП и других вазоактивных пептидов, включая вазодилататоры брадикинин, адреномедуллин и вазоконстрикторы ангиотензин (Анг) II и эндотелин-1 [9].

Ключевую роль в действии сакубитрила на сердечно-сосудистую систему и почки играет активация системы НУП, прежде всего, предсердного натрийуретического пептида (ПНП) и мозгового натрийуретического пептида (МНП), которые синтезируются преимущественно кардиомиоцитами предсердий и, в меньшей степени, желудочков и выделяются в кровь в ответ на нарастающее напряжение сердечной стенки. Оба пептида реализуют свои эффекты в клетках-мишенях через возбуждение гуанилатциклазных рецепторов А-типа (ГЦР-А), вызывающих повышение активности трансмембранной гуанилатциклазы (ГЦ), увеличение внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активацию протеинкиназы G [10]. В формирование биологических эффектов сакубитрила и других ингибиторов НЭП вовлекается также натрийуретический пептид С-типа (СНП),

который продуцируется не только клетками эндотелия сосудов, но и кардиомиоцитами, клетками почечных канальцев и других органов и тканей. СНП специфически взаимодействует с гуанилатциклазными рецепторами В-типа (ГЦР-В), возбуждение которых в конечном итоге также связано с активацией ГЦ/цГМФ/протеинкиназа G-сигнального пути [11]. ГЦР-А и ГЦР-В опосредуют все основные эффекты НУП в клетках-мишенях. Это, прежде всего, ослабление фибротического и гипертрофического повреждения миокарда [12], вазодилатация, угнетение пролиферации гладкомышечных клеток, антитромботическое и антиатеросклеротическое действие в сосудах [12–14], снижение секреции ренина, угнетение реабсорбции натрия в почках и ослабление склероза клубочков, канальцев и околоканальцевого интерстиция [15, 16]. В увеличении продукции NO эндотелиальными клетками, вазодилатации и антипролиферативном эффекте всех трех НУП участвуют также рецепторы С-типа, которые не связаны с ГЦ, а опосредуют свои эффекты через G_i -белки, ингибирующие в клетках-мишенях активность аденилатциклазы с последующей затем активацией фосфолипазы C [17, 18].

Эксперименты с генетически модифицированными животными подтверждают участие нарушения активности НУП в формировании АГ и сопутствующем повреждении внутренних органов. По данным, полученным на мышах с «выбитым» геном трансмембранной сериновой протеазы, превращающей предшественники ПНП и МНП в активные пептиды, назначение солевой диеты вызывает, в отличие от контрольных животных, гипорениновую солечувствительную АГ, связанную с увеличением реабсорбции и задержкой натрия в организме [19]. Делеция локуса NPPB, кодирующего пропептид МНП, не только ускоряет развитие АГ у Dahl-солечувствительных крыс, но и активирует гены, вызывающие гипертрофию миокарда и увеличение массы левого желудочка сердца. У таких животных ускоряется ремоделирование сердца с увеличением жесткости сердечной мышцы, фиброзом миокарда и развитием дилатационной кардиомиопатии. Одновременно развивается нефропатия с выраженным гломерулосклерозом и резким повышением потери альбуминов с мочой [20]. Делеция локуса NPPC в эндотелиальных клетках мышей, нарушающая продукцию пропептида СНП, ведет к эндотелиальной дисфункции и повышению системного артериального давления (АД), которое сопровождается атеросклеротическим повреждением сосудов и появлением множественных аневризм [21]. У трансгенных мышей с вторичной АГ, вызванной субтотальной нефрэктомией, гипер-

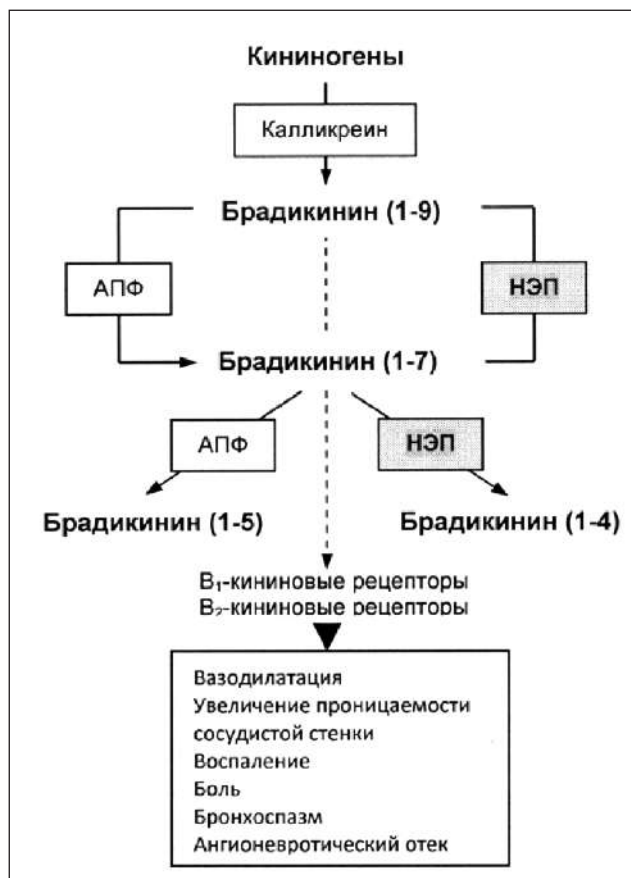
максимально коррелирует с тяжестью АГ, а не с показателями гипертрофии левого желудочка [25], можно полагать, что активация НУП в этих условиях имеет прежде всего компенсаторный характер и направлена на поддержание нормального АД и структурно-функционального состояния сердца, сосудистой системы и почек.

Двойная блокада неприлизина и AT_1 -рецепторов: новый подход к антигипертензивной и нефропротективной терапии пациентов с артериальной гипертензией

Ранние клинические исследования ингибиторов НЭП показали, что эти препараты увеличивают в крови больных эссенциальной гипертензией содержание цГМФ и ПНП и вызывают умеренный антигипертензивный эффект, который наиболее выражен в ранние сроки лекарственной терапии [28]. Однако сразу же стало очевидным, что монотерапия такими препаратами, несмотря на активацию НУП, оказывает неблагоприятное влияние на гормональный статус пациентов, что существенно ограничивает их практическое применение. Прежде всего это касается активации циркулирующей и тканевых ренин-ангиотензин-альдостероновых систем (РААС) с увеличением концентрации в крови Анг II [28], содержание которого в значительной степени определяется активностью НЭП, превращающей Анг I и Анг II в Анг (1–7), который является функциональным антагонистом Анг II (рис. 1 [29]). Более благоприятным в этом отношении оказался наиболее известный препарат из группы ингибиторов вазопептидаз омапатрилат, который является не только ингибитором неприлизина, но и АПФ-ключевого фермента, участвующего в превращении Анг I в Анг II. Вместе с тем выяснилось, что этот препарат, ослабляя действие РААС, вызывает избыточную активацию эффекторных звеньев калликреин-кининовой системы благодаря одновременному угнетению активности НЭП и АПФ (кининазы II), метаболизирующих брадикинин до неактивных пептидов (рис. 2). В результате существенно повышается риск ангионевротического отека и других осложнений, связанных с избыточным накоплением брадикинина. Согласно данным исследования OCTAVE, включавшего 25302 пациентов с нелеченой или неконтролируемой АГ, омапатрилат превосходит иАПФ эналаприл по эффективности антигипертензивной терапии, но критически уступает этому препарату по частоте выявления ангионевротического отека (2,17% против 0,68%) [30].

Двойной ингибитор неприлизина и AT_1 -рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан) создавался

Рисунок 2. Участие неприлизина (нейтральной эндопептидазы) в метаболизме пептидов калликреин-кининовой системы



Примечание: АПФ — ангиотензин-I-превращающий фермент; НЭП — нейтральная эндопептидаза.

прежде всего с целью снижения у больных риска развития ангионевротического отека. С этой целью в препарат включен ингибитор неприлизина сакубитрил, активный метаболит которого сакубитрил (LBQ657) не подавляет, в отличие от омапатрилата, активность аминопептидазы P, участвующей совместно с НЭП и АПФ в метаболизме брадикинина, и поэтому вызывает существенно меньший прирост содержания этого пептида в тканях [31, 32]. Другой компонент LCZ696 БРА валсартан эффективно ослабляет избыточное действие РААС на клетки мишени, связанное с подавлением активности НЭП, но, в отличие от омапатрилата, не является иАПФ и поэтому не тормозит процессы метаболизма брадикинина. Благодаря таким свойствам LCZ696 не уступает омапатрилату по способности подавлять активность РААС, но оказывает более слабое влияние на метаболизм брадикинина, снижающее риск развития ангионевротического отека [31, 32]. По данным исследования PARADIGM-HF, посвященного сравнению клинической эффективности и безопасности применения LCZ696 и иАПФ эналаприла у 8442 больных систолической ХСН,

частота выявления ангионевротического отека составляет для исследуемых препаратов соответственно 0,2 и 0,1 % [6].

Клиническая эффективность LCZ696 у гипертензивных больных с сохраненной и нарушенной функцией почек

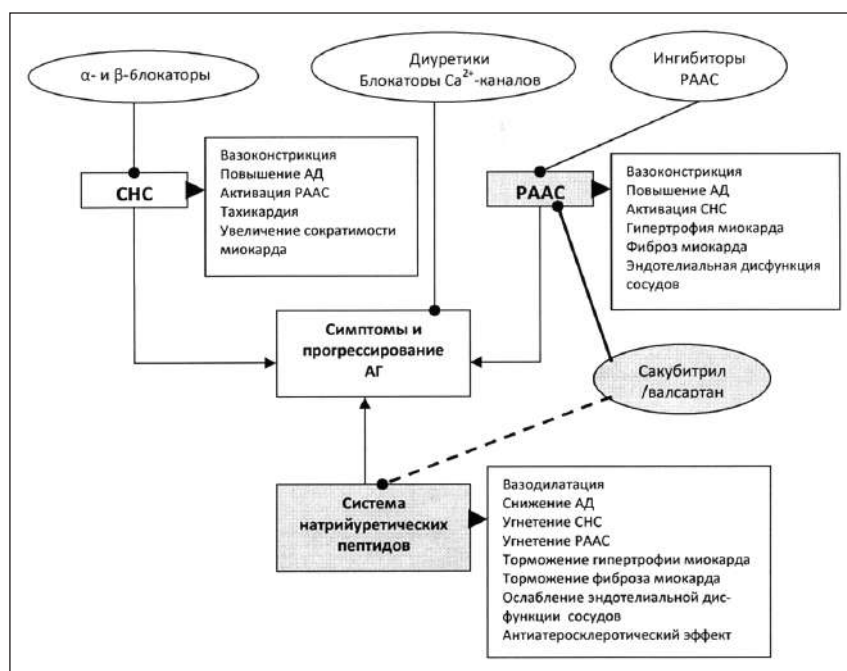
LCZ696 (Entresto, фирма Novartis), активирующий систему НУП и одновременно блокирующий AT_1 -рецепторы периферических тканей (рис. 3 [33]), создавался для повышения эффективности лекарственной терапии ингибиторами РААС больных ХСН со сниженной и сохраненной фракцией выброса. В последнее время в рамках 2-й фазы клинических испытаний выполнен ряд клинических исследований, которые позволили получить первоначальные данные о его клинической эффективности и безопасности применения у больных АГ, включая лиц с нарушенной функцией почек.

В первом из них, включавшем 1328 больных эссенциальной гипертензией с АГ 1–2-й степени, сравнивались антигипертензивные эффекты LCZ696 в дозах 100, 200, 400 мг/сутки и БРА валсартана в дозах 80, 160 и 320 мг/сутки. Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась по разнице между исходными значениями САД и ДАД и аналогичными показателями спустя 8 недель лечения. В результате выяснилось, что LCZ696 в дозе

400 мг/сутки вызывает у больных значительно более выраженное снижение САД ($-12,5$ против $-6,44$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) и ДАД ($-6,25$ против $-4,15$ мм рт. ст., $p = 0,0055$), чем валсартан при назначении в дозе 320 мг/сутки. Разницы между антигипертензивными эффектами LCZ696 в дозе 100 мг/сутки и валсартана в дозе 80 мг/сутки не обнаружено. В группе пациентов, подвергавшихся 24-часовому амбулаторному мониторингированию АД ($n = 427$), LCZ696 более эффективно снижал САД в дозах 200 мг/сутки ($-3,23$ мм рт. ст.) и 400 мг/сутки ($-5,14$ мм рт. ст.), чем валсартан в дозах 160 и 320 мг/сутки соответственно. Разницы при сравнении влияния этих доз препаратов на ДАД не выявлено. LCZ696 хорошо переносился больными, случаев ангионевротического отека или прекращения приема препарата не отмечено. Наиболее частыми побочными эффектами были зуд (2 %) для дозы 200 мг/сутки и диарея (3 %) для дозы 400 мг/сутки. Различия с валсартаном были незначимыми [2].

В другом исследовании проведено сравнение антигипертензивного действия LCZ696 в дозах 100, 200, 400 мг/сутки с плацебо у 389 пациентов азиатского происхождения с 1–2-й степенью эссенциальной гипертензии, которые отличаются повышенной солечувствительностью и часто сниженной активностью РААС [34]. В результате установлено, что LCZ696 в этой популяции больных оказывает

Рисунок 3. Влияние двойного ингибитора неприлизина и AT_1 -ангиотензиновых рецепторов LCZ696 на активность нейрогормональных систем, участвующих в формировании артериальной гипертензии



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Прерывистой линией показано стимулирующее действие ингибитора неприлизина сакубитрила на активность системы натрийуретических пептидов.

выраженный антигипертензивный эффект. Разница между исходной величиной САД и его значением спустя 8 недель монотерапии в группах активного лечения по сравнению с группой плацебо составила для доз 100, 200 и 400 мг/сутки соответственно –11,86, –12,57 и –15,38 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Аналогичные данные для ДАД составляют соответственно –7,84, –7,99 и –8,76 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Все исследованные дозы LCZ696 вызывали также нарастающее снижение 24-часового амбулаторного САД и ДАД. Каких-либо существенных побочных эффектов, включая ангионевротический отек, не отмечено [35].

Недавно опубликованы первоначальные сведения, полученные при оценке антигипертензивного действия LCZ696 в течение 8 недель наблюдения в небольшой ($n = 35$) группе больных эссенциальной гипертензией азиатского происхождения с АГ 3-й степени. У большинства пациентов выявлена С2 стадия хронической болезни почек (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²). LCZ696 добавлялся к лекарственной терапии, не включавшей иАПФ/БРА, первоначально в дозе 200 мг/сутки, при отсутствии адекватного контроля АД дозу препарата увеличивали до 400 мг/сутки. Средние исходные значения САД/ДАД в исследуемой группе пациентов составляли 173,4/112,4 мм рт. ст., пульсового давления — 61,0 мм рт. ст. К концу наблюдения величина этих показателей в среднем значительно снизилась соответственно на 35,3/22,1 и 13,2 мм рт. ст. Различные побочные эффекты встречались у 48,6% больных, однако среди них не было отмечено случаев головокружения, эпизодов гипотонии или ангионевротического отека [36].

В исследовании, включавшем 32 больных азиатского происхождения с эссенциальной гипертензией или вторичной почечной АГ, получены первые данные об антигипертензивном и нефропротективном эффектах LCZ696 у лиц с С3–С4 стадиями хронической болезни почек. Средние исходные значения САД/ДАД в этой группе пациентов составляли 151,6/86,9 мм рт. ст., сывороточный креатинин 122,4 мкмоль/л, уровень СКФ 41,0 мл/мин/1,73 м² и отношение альбумин/креатинин мочи — 7,3 мг/ммоль (альбуминурия А2). LCZ696 назначался больным первоначально в дозе 100 мг/сутки, которая для достижения целевого АД титровалась до 200 или 400 мг/сутки. Спустя 8 недель лечения было отмечено существенное уменьшение САД и ДАД в среднем соответственно на 20,5 и 8,3 мм рт. ст. Величина СКФ и содержание креатинина в сыворотке крови при этом значительно не изменились, а отношение альбумин/креатинин мочи снизилось на 15,1%, но не достигло нор-

мальных значений. Серьезных побочных эффектов, включая ангионевротический отек, гиперкалиемию или эпизоды гипотонии, не наблюдалось в течение всего периода терапии [37].

Результаты этих клинических испытаний подтверждают, что двойной ингибитор неприлизина и АТ₁-рецепторов LCZ696 в дозах 200–400 мг/сутки оказывает клинически значимый антигипертензивный эффект при монотерапии больных эссенциальной гипертензией с АГ 1–2-й степени и при добавлении к лекарственной терапии пациентов с 3-й степенью АГ. Назначение этого препарата в течение 8 недель не сопровождается развитием ангионевротического отека или других опасных побочных эффектов. Следует подчеркнуть, что эти данные распространяются в основном на больных первичной АГ с относительно сохраненной функцией почек и не страдающих сахарным диабетом, так как лица с содержанием креатинина в сыворотке крови > 133 мкмоль/л и больные сахарным диабетом 1-го и 2-го типов исключались из клинических исследований. Данные, полученные в небольшой группе гипертензивных пациентов азиатского происхождения с АГ 1–2-й степени и С3–С4 стадиями хронической болезни почек, показывают, что LCZ696 в дозах 200–400 мг/сутки способен также при краткосрочном применении оказывать выраженный антигипертензивный эффект и в этой популяции больных, который сопровождается умеренным снижением выделения альбуминов с мочой.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kusaka H, Sueta D, Koibuchi N, Hasegawa Y, Nakagawa T, Lin B et al. LCZ696, angiotensin II receptor-nepilysin inhibitor, ameliorates high-salt-induced hypertension and cardiovascular injury more than valsartan alone. *Am J Hypertens.* 2015;28(12):1409–1417. doi:10.1093/ajh/hpv015
2. Ruilope LM, Ducat A, Bohm M, Lacourcieze Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of angiotensin II receptor and nepilysin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010;375(9722):1255–1266. doi:10.1016/S0140-6736(09)61966-8
3. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):71–88. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785
4. Pu Q, Brassard P, Javeshghani DM, Iglarz M, Webb RL, Amiri F et al. Effects of combined AT1 receptor antagonist/NEP inhibitor on vascular remodeling and cardiac fibrosis in SHRSP. *J Hypertens.* 2008;26(2):322–333. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f16aaf

5. Voors AA, Cori M, Liu LC, Claggett B, Zile MR, Pieske B et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserve ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(5):510–517. doi:10.1002/ejhf.232
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
7. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Cong J, Lefkowitz MP, Rizkala A et al. Angiotensin receptor neprilysin 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
8. 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 J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. doi:10.1002/ejhf.592
9. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J.* 2011;278(11):1808–1817. doi:10.1111/j.1742-4658.2011.08082.x
10. Kerkela R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. *J Am Heart Assoc.* 2015;4: e002423. doi: 10.1161/JAHA.115.002423
11. Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors. *Physiol. Reviews.* 2016;96(2):751–804. doi:10.1152/physrev.00022.2015
12. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptide in cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2006;69(2):318–328. doi:10.1016/j.cardiores.2005.10.001
13. Scotland RS, Cohen M, Foster P, Lovell M, Mathur A, Ahluwalia A et al. C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2005;102(40):14452–14457. doi:10.1073/pnas.0504961102
14. Ichiki T, Izumi R, Cataliotti A, Larsen AM, Sandberg SM, Burnett JR. Endothelial permeability in vitro and in vivo: protective actions of ANP and omapatrilat in experimental atherosclerosis. *Peptides.* 2013;48:21–26. doi:10.1016/j.peptides.2013.07.020
15. Theiling F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implication in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(10): F1047–F1055. doi:10.1152/ajprenal.00164.2014
16. Yoshihara F, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Kawabara A, Horio T et al. Aggravated renal tubular damage and interstitial fibrosis in mice lacking guanylyl cyclase-A (GC-A), a receptor of atrial and B-type natriuretic peptides. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(2): 197–207. doi:10.1007/s10157-014-0982-1
17. Rose RA, Giles WR. Natriuretic peptide C receptor signaling in the heart and vasculature. *J Physiol.* 2008;586(2):353–366. doi:10.1113/jphysiol.2007.144253
18. Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptide in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J.* 2014;35(7):419–425. doi:10.1093/eurheartj/ehu466
19. Wang W, Shen J, Cui Y, Jiang G, Chen S, Peng J et al. Impaired sodium excretion and salt-sensitive hypertension in corin-deficient mice. *Kidney Int.* 2012;82(1):26–33. doi:10.1038/ki.2012.41
20. Holditch SJ, Schreiber CA, Nini R, Tonne JM, Peng K-W, Geurts A et al. B-type natriuretic peptide deletion leads to progressive hypertension, associated organ damage, and reduced survival. *Hypertension.* 2015;66(1):199–210. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05610
21. Moyes AJ, Khambata RS, Villar I, Bubbs KJ, Baliga RS, Lumsden VG et al. Endothelial C-type natriuretic peptide maintains vascular homeostasis. *J Clin Invest.* 2014;124(9):4039–4051. doi:10.1172/JCI74281
22. Kasahara M, Mukoyama M, Sugawara A, Makino H, Suganami T, Ogawa Y et al. Ameliorated glomeruli injury in mice overexpressing brain natriuretic peptide with renal ablation. *Am J Soc Nephrol.* 2000;11(9):1691–1701.
23. Dong N, Fang C, Jiang Y, Zhou T, Liu M, Zhou J et al. Corin mutation R539C from hypertensive patients impairs zymogen activation and generates of inactive alternative ectodomain fragment. *J Biol Chem.* 2013;288(11):7867–7874. doi:10.1074/jbc.M112.411512
24. Newton-Cheh C, Larsson MG, Vasan RS, Levy D, Block KD, Surti A et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(3):348–353. doi:10.1038/ng.328
25. Belluaro P, Cataliotti A, Bonaiuto L, Giuffrè E, Maugeri E, Noto P et al. Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade 1 hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Physiol.* 2006;291(4): H1529–H1535. doi:10.1152/ajpheart.00107.2006
26. Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, McKie P, Bellavia D et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones ANP and BNP. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1558–1565. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.049
27. Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. *Exp Ther Med.* 2015; 9(5):1901–1908. doi:10.3892/etm.2015.2345
28. Richards AM, Wittert GA, Crozier IG, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H et al. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *J Hypertens.* 1993;11(4):407–416.
29. Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Ландарь Л. Н. Гломерулярная гипертензия: молекулярные механизмы повреждения подоцитов и мезангиальных клеток. *Нефрология.* 2016;20(4):39–45. [Kuzmin OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Landar LN. Glomerular hypertension: molecular mechanisms of podocyte and mesangial cells damage. *Nefrologiya = Nephrology.* 2016;20(4):39–45. In Russian].
30. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17(2):103–111. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.09.014
31. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Liqueiros-Saylan M, Sarangapani R et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* 2010;50(4):401–414. doi:10.1177/0091270009343932
32. Hegde LG, Yu C, Renner P, Thibodeaux H, Armstrong SR, Park T et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal Japanese plasma extravasation in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(4):495–504. doi:10.1097/FJC.0b01e318210fc7e
33. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptide system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci.* 2015;170(2):57–77. doi:10.1042/Cs20150469
34. Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Rakugi H, Ogihara T. Salt sensitivity in Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res.* 2003;26(7):521–525. doi:10.1291/hyres.26.521
35. Kario K, Sun N, Chiang FT, Supasyndt O, Back CH, Inubushi-Molessa A et al. Efficacy and safety of LCZ696,

a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2014;63(4):698–705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002

36. Kario K, Tamaki Y, Okino N, Gotou H, Zhu M, Zhang J. LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor: the first experience in patients with severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(4):308–314. doi:10.1111/jch.12667

37. Ito S, Satoh M, Tamaki Y, Gotou H, Charney A, Okino N et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res*. 2015;38(4):269–275. doi:10.1038/hr.2015.1

Информация об авторах

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России;

Жежа Владислав Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России;

Белянин Виталий Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России;

Бучнева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России;

Ландарь Лариса Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России;

Сердюк Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Оренбургский ГМУ Минздрава России.

Author information

Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, Professor, Chief, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Vitaly V. Belyanin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Natalia V. Buchneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Larisa N. Landar, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University;

Svetlana V. Serdyuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University.