

© О.Б.Кузьмин, В.В.Жежа, В.В.Белянин, Л.Н.Ландарь, 2018
УДК 616.61-036.12-08
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-59-67

О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин, Л.Н. Ландарь

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ЕСТЬ ЛИ В НЕЙ МЕСТО ДЛЯ ДВОЙНОГО ИНГИБИТОРА НЕПРИЛИЗИНА И АТ₁-АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ LCZ696 (САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН)?

Кафедра фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия

O.B. Kuzmin, V.V. Zhezha, V.V. Belaynin, L.N. Landar

DRUG THERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: IS THERE A PLACE FOR DOUBLE NEPRILYSIN AND AT₁-ANGIOTENSIN RECEPTOR INHIBITOR LCZ696 (SACUBITRIL/VALSARTAN)?

Department of pharmacology Orenburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены данные об участии системы циркулирующих и тканевых почечных натрийуретических пептидов в механизме, поддерживающем водно-солевой гомеостаз и защищающем почки от повреждения различной этиологии, а также результаты, полученные при оценке клинической эффективности и безопасности применения нового препарата из группы ингибиторов вазопептидаз LCZ696 (сакубитрил/валсартан) у пациентов с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, натрийуретические пептиды, LCZ696 (сакубитрил/валсартан)

ABSTRACT

The review presents data on the involvement of the system of circulating and renal tissue natriuretic peptides in the mechanism that supports water-salt homeostasis and protects the kidney from damage of various etiologies, as well as the results obtained in assessing the clinical efficacy and safety of a new drug from vasopeptidase inhibitors LCZ696 (sacubitril/valsartan) in patients with chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease, natriuretic peptides, LCZ696 (sacubitril/valsartan)

Несмотря на широкое применение в клинической практике ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БРА), обладающих выраженными антигипертензивными и нефропротективными свойствами, абсолютный риск смерти пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) от сердечно-сосудистых и ренальных причин остается весьма высоким. В связи с этим ведется поиск новых подходов к повышению клинической эффективности лекарственной терапии ХБП с учетом возможного использования с этой целью ингибиторов ЕТ_A-рецепторов эндотелина-1, двойных дигидропиридиновых

блокаторов Са²⁺-каналов N/L- и T/L-типов, ингибиторов котранспортера Na⁺/глюкоза 2-го типа, новых противовоспалительных средств и антагонистов минералкортикоидных рецепторов [1–5].

Одним из таких подходов является восстановление в почке с помощью ингибиторов неприлизина (нейтральная эндопептидаза, НЭП) активности системы натрийуретических пептидов (НУП), дисрегуляция которой включается в механизм повреждения почек диабетического и недиабетического происхождения [6–8]. Последним достижением в этом направлении стало внедрение в клиническую практику LCZ696 (сакубитрил/валсартан) – нового препарата из группы ингибиторов вазопептидаз, состоящего из сакубитрила (ингибитор неприлизина, метаболизирующего НУП и другие вазоактивные пептиды), и валсар-

Кузьмин О.Б. 460000, Россия, Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail kuzmin.orgma@mail.ru

тана (БРА). Добавление к валсартану сакубитрила (АНУ377), активирующего систему циркулирующих и тканевых НУП, позволило создать препарат, который обладает не только более выраженными, чем у валсартана, антигипертензивными [9], но и улучшенными кардиопротективными [10] и нефропротективными свойствами [11]. С учетом результатов крупномасштабного исследования PARADIGM-HF эксперты, подготовившие последние рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2016 г., рассматривают LCZ696 (Entresto) как препарат замены иАПФ у пациентов с систолической ХСН, толерантных к терапии иАПФ/БРА [12].

В обзоре представлены данные об участии системы НУП в механизме, поддерживающем водно-солевой гомеостаз и защищающем почки от повреждения различной этиологии, а также результаты, полученные при оценке клинической эффективности и безопасности применения LCZ696 (сакубитрил/валсартан) у пациентов с ХБП.

Биорегуляторная система почечных натрийуретических пептидов

Семейство НУП представлено группой небольших полипептидов, которые совместно с простагландинами, адреномедуллином и системой L-аргинин-NO являются функциональными антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы (СНС), других сосудосуживающих нейрогормональных систем, способствующих задержке натрия в организме и обладающих пропролиферативными и профибротическими свойствами. Биологические эффекты, возникающие под влиянием НУП в сердце, почках и гладкой мускулатуре сосудов, препятствуют повреждающему действию избыточной активности этих нейрогормональных систем, способствуют сохранению водно-солевого гомеостаза организма и поддержанию адекватного АД [13].

К настоящему времени идентифицировано 6 НУП, из которых наиболее изучены предсердный натрийуретический пептид (ПНП), мозговой натрийуретический пептид (МНП), натрийуретический пептид С (СНП) и уродилатин, образующийся в почке из про-ПНП, предшественника ПНП [14,15]. Подобно другим биологически активным пептидам, активные формы НУП, за исключением СНП, образуются на поверхности клеток из соответствующих неактивных предшественников с участием специфической мембранной сериновой протеазы (сogin), которая наиболее

обильно экспрессирована в кардиомиоцитах и клетках почечных канальцев. Превращение про-СНП в активный пептид осуществляется в основном с помощью внутриклеточной конвертазы пробелков (furin) [16–18].

Цркулирующие ПНП и МНП синтезируются преимущественно кардиомиоцитами предсердий и, в меньшей степени, желудочков сердца и выделяются в кровь в ответ на нарастающее растяжение и/или напряжение сердечной стенки. ПНП, МНП и уродилатин реализуют свои биологические эффекты через возбуждение гуанилатциклазных рецепторов А-типа (ГЦР-А), вызывающих повышение активности рецепторной трансмембранной гуанилатциклазы (ГЦ), увеличение внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активацию протеинкиназы G (рис. 1). Активный СНП продуцируется не только клетками эндотелия сосудов, но и кардиомиоцитами, клетками почечных клубочков и других органов. Этот пептид специфически взаимодействует с гуанилатциклазными рецепторами В-типа (ГЦР-В), возбуждение которых в конечном итоге также ведет к активации в клетках ГЦ/цГМФ/протеинкиназа G-сигнального пути [20]. ГЦР-А и ГЦР-В, экспрессированные в различных тканях, опосредуют большинство биологических эффектов НУП в клетках-мишенях (таблица). В формировании некоторых эффектов НУП участвуют также рецепторы С-типа (НПР-С), которые выполняют одновременно функцию клиренсовых рецепторов, осуществляющих эндоцитоз и деградацию циркулирующих и тканевых НУП до неактивных пептидов. НПР-С не связаны с внутриклеточным ГЦ/цГМФ/протеинкиназа G-сигнальным путем [22], а реализуют свои эффекты, в частности, через сопряженные с ними G₁-белки, подавляющие в клетках-мишенях активность аденилатциклазы и продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [23]. В метаболизме НУП, помимо клиренсовых НПР-С, ключевую роль играет НЭП, которая участвует также в превращении ангиотензинов (Анг) I и II в Анг (1–7) и энзиматической деградации кининов, эндотелина-1 и опиоидных пептидов [24, 25].

В почке функционирует система тканевых НУП, в которой ключевую роль играет локально синтезируемый ПНП, действующий как биологически активный аутокринный и паракринный фактор. ПНП, сериновая протеаза, превращающая про-ПНП в активный пептид, НЭП и ГЦА-рецепторы экспрессированы в клетках нефрона, особенно в проксимальных канальцах (ПК) и

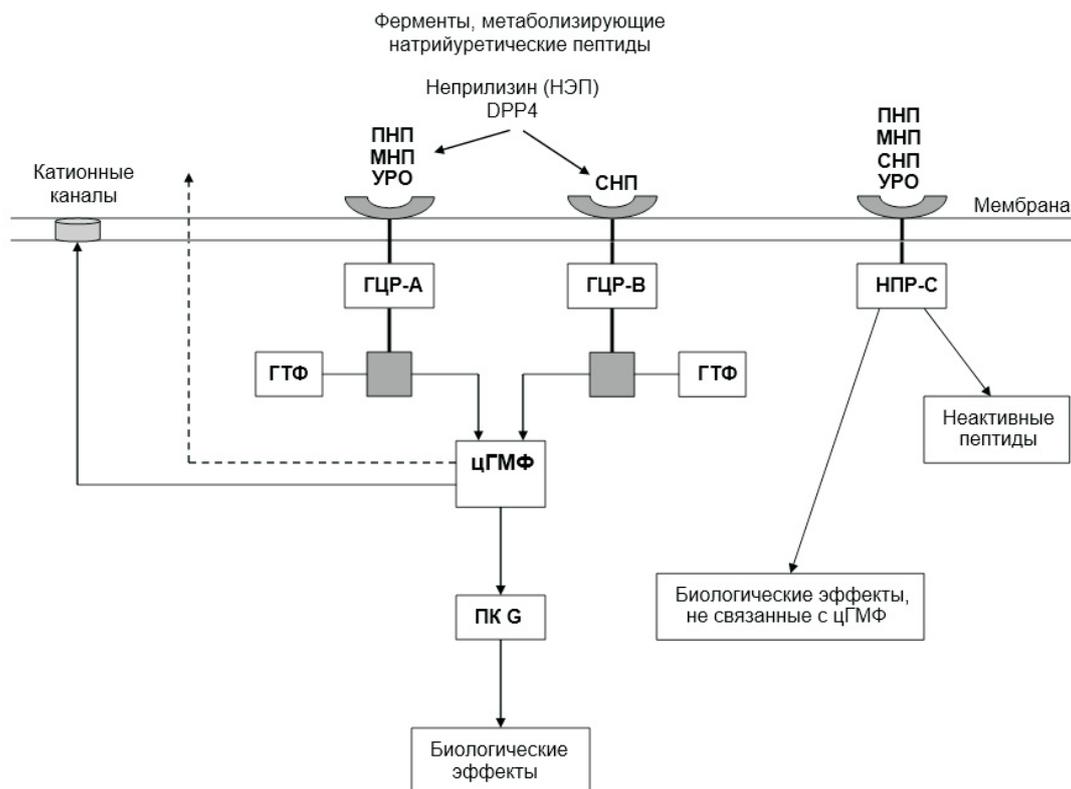


Рис. 1. Основные компоненты системы натрийуретических пептидов (адаптировано из [19]). НЭП – нейтральная эндопептидаза; DPP4 – дипептидилпептидаза-4; ПНП – предсердный натрийуретический пептид; МНП – мозговой натрийуретический пептид; СНП – натрийуретический пептид С; УРО – уродилатин; ГЦР-А – гуанилатциклазный рецептор А-типа; ГЦР-В – гуанилатциклазный рецептор В-типа; НПР-С – рецептор натрийуретического пептида С; ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; ПК G – протеинкиназа G.

собираемых трубках, локализованных в мозговом веществе почек. Высокая плотность ГЦА-рецепторов обнаружена в подоцитах и гломерулярных мезангиальных клетках, где ПНП увеличивает проницаемость гломерулярного фильтра, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и препятствует повреждающему действию РААС [18, 26, 27]. Циркулирующие НУП и синтезируемый в почке ПНП, возбуждая ГЦ-рецепторы А-типа, прямо ингибируют реабсорбцию натрия, подавляя экспрессию апикальных Na^+ -каналов и базолатеральной Na^+ , K^+ -АТФазы клеток ПК и белка-переносчика, осуществляющего симпорт Na^+ , K^+ , 2Cl^- через апикальную мембрану клеток толстого восходящего колена петель Генле (ТВКПГ). В клетках медулярных собираемых трубок ПНП совместно с уродилатином угнетает транспорт натрия, ингибируя активность апикальных эпителиальных Na^+ -каналов (ENaC) [15,18]. У животных с делецией в почке гена сериновой протеазы, осуществляющей образование активного ПНП из про-ПНП, активность ENaC возрастает, и развивается солечувствительная артериальная гипертензия [18, 28].

Одновременно возбуждение в почке ГЦР-А-

типа оказывает прямое нефропротективное действие, препятствуя воспалительному и фибротическому повреждению РААС клубочков и тубулоинтерстициальной ткани. Стимуляция ГЦР-А/ГЦ/цГМФ-сигнального пути подавляет в ткани почек мышцей с моделью обструктивной нефропатии гиперэкспрессию ренина, ангиотензиногена, $\text{TGF}\beta_1$ (трансформирующий фактор роста β_1), MCP-1 (белок, привлекающий моноциты-1), PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) и связанную с ними избыточную аккумуляцию в почечном интерстиции белков внеклеточного матрикса [29]. У мышцей с делецией гена ГЦ-А-рецептора, напротив, резко усиливаются вызываемые Анг II процессы атрофии клеток проксимальных канальцев, их эпителиально-мезенхимальной трансформации и фибротического повреждения околоканальцевого интерстиция, лежащие в основе тубулоинтерстициального фиброза почечной ткани [30]. У таких животных значительно усиливается также повреждающее действие альдостерона в почечных клубочках, которое проявляется в более выраженных изменениях подоцитов, увеличении объема мезангиального матрикса, гломерулосклерозе и обильной протеинурии [27, 31, 32].

Характеристика основных натрийуретических пептидов [21]

Основные свойства	Предсердный натрийуретический пептид	Мозговой натрийуретический пептид	Натрийуретический пептид С
Главное место синтеза	Предсердия сердца	Желудочки сердца	Клетки сосудистого эндотелия
Главные стимулы, ведущие к увеличению секреции	Растяжение предсердия	Напряжение стенки, вызванное объемной перегрузкой	Цитокины: IL-1, TNF
Основная функциональная роль	Физиологический гормон	Гормон сердечного стресса	?
Рецептор	ГЦР-А	ГЦР-А	ГЦР-В
Рецепторное сопряжение/вторичный мессенджер	Активация ГЦ/цГМФ	Активация ГЦ/цГМФ	Активация ГЦ/цГМФ
Основные физиологические эффекты	Натрийурез и диурез	Натрийурез и диурез	Вазодилатация
	Вазодилатация	Вазодилатация	Антигипертрофическое и антифибротическое действие
	Угнетение активности РААС и СНС	Угнетение активности РААС и СНС	Противовоспалительное действие
	Увеличение почечного кровотока и СКФ	Увеличение почечного кровотока и СКФ	Антитромботическое действие
	Снижение жесткости и расслабление миокарда	Снижение жесткости и расслабление миокарда	Регуляция роста костной ткани
	Мобилизация жиров, метаболические эффекты	Мобилизация жиров, метаболические эффекты	
	Антипролиферативное действие	Антифибротическое действие	
	Антифибротическое действие		
Увеличение проницаемости эндотелия			
Противовоспалительное действие			
Клиренс и метаболизм	Клиренс через НПР-С Метаболизм с участием НЭП	Клиренс через НПР-С Метаболизм с участием НЭП	Клиренс через НПР-С Метаболизм с участием НЭП

Примечание. ГЦР-А, ГЦР-В, НПР-С – рецепторы натрийуретических пептидов А-, В- и С-типов; ГЦ – гуанилатциклаза; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; IL-1 – интерлейкин-1; TNF – фактор некроза опухоли; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СНС – симпатическая нервная система; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НЭП – нейтральная эндопептидаза.

В защиту почек может включаться также СНП, который, в отличие от циркулирующих ПНП и МНП, быстро метаболизируется на поверхности клеток-мишеней клиренсовыми НПР-С и НЭП и поэтому действует только локально как аутокринный и паракринный гуморальный фактор. СНП и реализующие его клеточные эффекты ГЦ-В-рецепторы выявлены в эндотелии клубочковых артериол, подоцитах и гломерулярных мезангиальных клетках, клетках ПК, ТВКПГ и собирающих трубках, локализованных в корковом и мозговом веществе почек [33–35]. Функциональная роль СНП, синтезируемого клетками почечных канальцев, остается неясной, так как ГЦ-В-рецепторы, в отличие от ГЦ-А-рецепторов, не

участвуют в регуляции транспорта натрия в нефроне [36]. Вместе с тем, установлено, что СНП и ГЦ-В-рецепторы канальцевых клеток прямо вовлекаются в механизм, препятствующий развитию и прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза у животных с моделью обструктивной нефропатии [37–39].

Таким образом, циркулирующие НУП и продуцируемый в почке ПНП не только контролируют реабсорбцию натрия в нефроне, способствуя поддержанию водно-солевого гомеостаза и АД, но и защищают почку от избыточного действия РААС и других повреждающих факторов, включая активацию эндотелиновой системы, гипоксию и механическое повреждение клубочков [18].

Дисрегуляция системы почечных натрийуретических пептидов при хронической болезни почек

В крови больных с ХБП, большинство из которых имеют повышенную активность СНС и РААС, уровни циркулирующих ПНП, МНП и особенно неактивного NT-концевого про-МНП (NT-про-МНП) возрастают по мере нарушения функции почек, отражая степень компенсаторной активации системы циркулирующих НУП. По данным, полученным в исследовании, включавшем 227 пациентов с недиабетической ХБП разной степени тяжести, концентрация в крови МНП и NT-про-МНП в группе больных с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² превышает аналогичный показатель у лиц с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² в 1,78 (p = 0,019) и 11,7 раза соответственно (p < 0,001) [40]. В длительных клинических исследованиях установлено, что повышенный уровень обоих НУП в крови таких пациентов коррелирует с величиной СКФ и скоростью потери почечной функции, оцениваемой по достижению больными комбинированной конечной точки, включающей удвоение концентрации сывороточного креатинина или переход терминальную почечную недостаточность. В связи с этим выявление избыточного содержания МНП и NT-про-МНП в крови больных с ХБП рекомендуется в качестве дополнительного прогностического маркера, отражающего повышенный риск неблагоприятного течения заболевания [40–42].

Ряд данных, полученных у пациентов с ХБП, предполагает, что активация системы циркулирующих НУП, продуцируемых преимущественно кардиомиоцитами, отражает не столько прямое повреждение почек, сколько является проявлением кардиоренального синдрома 4-го типа (хронический ренокардиальный синдром), вызывающего по мере нарушения функции почек вторичное ремоделирование и дисфункцию миокарда левого желудочка сердца [18]. В пользу такого предположения говорят результаты исследований, посвященных выяснению участия мембранной сериновой протеазы (сogin) почек, превращающей про-ПНП и про-МНП в активные пептиды, в нарушении активности тканевых НУП при экспериментальных почечных заболеваниях. Результаты этих исследований показывают, что в ткани почек животных с моделями аутоиммунного гломерулонефрита или нефротического синдрома выявляется снижение экспрессии мРНК и белка этого фермента, которому сопутствует уменьшение продукции ПНП с одновременным увеличением количества белка про-ПНП [7]. Эти данные по-

лучили подтверждение в группе из 214 больных с хроническим гломерулонефритом и нефротическим синдромом со средней СКФ 69,1 мл/мин/1,73 м² и потерей белка с мочой на уровне 1,9 г/24 ч. У таких пациентов по сравнению с лицами без явной почечной патологии отмечено нарастающее снижение содержания сogin в моче, которое достигает максимума у больных с С5 стадией ХБП, и коррелирует с тяжестью заболевания. Одновременно в почках больных с ХБП в области почечных канальцев выявлено снижение экспрессии мРНК и количества белка мембранной сериновой протеазы [43]. Вполне возможно поэтому, что у больных с ХБП в почках формируется функциональный дефект мембранной сериновой протеазы, который вызывает угнетение продукции ПНП, способствующее не только образованию отеков, но и ускорению повреждения почечной ткани.

Нарастающий прирост содержания в крови циркулирующих НУП ведет также к формированию в почках пациентов с ХБП другого функционального дефекта – снижению плотности и десенситизации ГЦ-А-рецепторов и связанного с ними увеличения резистентности почек к ПНП. Этот неблагоприятный эффект, ослабляющий защитное действие НУП в почках, выявлен в экспериментах на животных с моделями нефротического синдрома [8, 44], диабетической нефропатии [45, 46] и подтвержден в клинических исследованиях, в которых установлено резкое ослабление диуретического и натрийуретического действия ПНП у пациентов с нефротическим синдромом [47, 48].

В связи с этим становится все более очевидным, что одной из причин нарушения водно-солевого баланса и повреждения почек у больных с ХБП может быть дисрегуляция почечной системы НУП, которая проявляется в снижении активности мембранной сериновой протеазы, катализирующей образование ПНП, и повышении резистентности почек к этому натрийуретическому пептиду.

Двойная блокада неприлизина и АТ₁-ангиотензиновых рецепторов – новый подход к лекарственной терапии ХБП

Одним из первых препаратов из группы ингибиторов вазопептидаз, создававшихся для повышения эффективности лекарственной терапии АГ и ХСН, стал «Омапатрилат», который одновременно подавляет активность НЭП и АПФ. Доклинические испытания этого препарата показали, что он обладает также более выраженными, чем и АПФ эналаприл, нефропротективными свойствами у животных с моделью тяжелой ХБП, вызванной

субтотальной нефрэктомией [49]. Однако в клинических исследованиях было установлено, что этот препарат, активируя систему НУП и ослабляя действие РААС, вызывает избыточную активацию эффекторных звеньев калликреин-кининовой системы благодаря одновременному угнетению активности НЭП и АПФ, метаболизирующих брадикинин до неактивных пептидов (рис. 2). По данным исследования OVERTURE, включавшего больных с ХСН с сохраненной и нарушенной функцией почек, омапатрилат существенно превосходит иАПФ эналаприл по эффективности снижения риска смерти и госпитализации пациентов по сердечно-сосудистым причинам. Однако частота выявления ангионевротического отека – одного из наиболее серьезных осложнений, связанного с избыточным накоплением в тканях брадикинина, в группе омапатрилата была в 1,6 раза выше, чем в группе эналаприла [50].

Двойной ингибитор неприлизина и AT_1 -рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан) создавался, прежде всего, с учетом необходимости снижения у больных риска развития ангионевротического отека и других побочных эффектов, обусловленных избыточной активацией калликреин-кининовой системы. С этой целью в препарат включен ингибитор НЭП сакубитрил, активный метаболит которого сакубитрилат не подавляет, в отличие от омапатрилата, активность аминопептидазы P, участвующей совместно с НЭП и АПФ в метаболизме брадикинина, и поэтому вызывает меньшее накопление этого пептида в тканях [51, 52]. 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 ингибитором АПФ 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 [51, 52].

Включение в состав LCZ696 ингибитора НЭП сакубитрила позволило также улучшить нефропротективные свойства БРА валсартана за счет дополнительной активации системы НУП и увеличения биодоступности в почках ПНП. В экспериментальных условиях LCZ696 существенно превосходит валсартан у животных с моделью тяжелой ХБП, вызванной субтотальной нефрэктомией, не только по способности снижать содержание сывороточного креатинина и уровень потери



Рис. 2. Участие неприлизина (нейтральной эндопептидазы) в метаболизме пептидов калликреин-кининовой системы. АПФ – ангиотензин I-превращающий фермент; НЭП – нейтральная эндопептидаза.

белка с мочой, но и по их выживаемости в течение длительного периода наблюдения [53].

Клиническая эффективность и безопасность применения LCZ696 (сакубитрил/валсартан) у больных с хронической болезнью почек

LCZ696 (сакубитрил/валсартан) – первый препарат из нового класса двойных ингибиторов неприлизина и AT_1 -рецепторов, активирующий систему НУП и одновременно подавляющий активность РААС, создавался для повышения эффективности лекарственной терапии больных с ХСН, толерантных к терапии иАПФ/БРА. В последнее время в рамках клинических испытаний этого препарата получены первоначальные данные о его клинической эффективности и безопасности применения у пациентов с ХБП, особенно при наличии АГ и ХСН.

Одной из таких работ стало исследование, включавшее 32 больных с АГ II–III степени с исходным уровнем СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² и отношением альбумин/креатинин мочи 7,3 мг/ммоль (альбуминурия А2 ст.), которые оказались резистентными к проводимой антигипертензивной терапии. LCZ696 назначался пациентам в

дозе 200–400 мг/сут вместо иАПФ/БРА в течение 8 нед. К концу наблюдения на фоне нормализации АД до уровня 131,1/77,6 мм рт. ст. и отсутствия существенных изменений в СКФ было отмечено достоверное снижение отношения альбумин/креатинин мочи на 15,1% [54].

В одном из фрагментов исследования PARAMOUNT специально оценивалось сравнительное влияние LCZ696 и БРА валсартана на функцию почек у 301 пациента с диастолической ХСН. Большинство больных имели ХБП С2–С3 стадий (среднее исходное значение СКФ 65,4 мл/мин/1,73 м²) и отношение альбумин/креатинин мочи 2,4 мг/ммоль в группе LCZ696 и 2,1 мг/ммоль в группе валсартана. В итоге установлено, что в этой категории пациентов двойной ингибитор неприлизина и АТ₁-рецепторов (400 мг/сут) оказывает неоднозначное влияние на динамику СКФ и потерю альбуминов с мочой. LCZ696 более эффективно, чем валсартан (320 мг/сут), тормозит прогрессирование ХБП и связанное с ней нарастающее замедление СКФ. Спустя 36 нед наблюдения уровень снижения СКФ в группе LCZ696 оказался значительно меньше, чем в группе валсартана (–1,5 мл/мин/1,73 м² против –5,2 мл/мин/1,73 м², $p = 0,002$). В то же время, значение отношения альбумин/креатинин мочи в группе LCZ696 возросло, несмотря на снижение систолического АД на 7,5 мм рт. ст., с 2,4 до 2,9 мг/ммоль, т.е. более чем на 20%, а в группе валсартана практически не изменилось ($p = 0,016$). Эпизоды ухудшения функции почек встречались реже при лечении LCZ696 (12%), чем при терапии валсартаном (18%), но результаты не достигали уровня статистической значимости ($p = 0,18$) [55].

Выявление у LCZ696, в отличие от БРА валсартана, способности вызывать у больных с ХСН с ХБП прирост потери белка с мочой до верхней границы альбуминурии А1, которая является фактором повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений, может существенно ограничить нефропротективные возможности этого препарата. Не исключено, что этот неблагоприятный эффект прямо связан с увеличением в почках биодоступности ПНП, так как известно, что внутривенная инфузия небольших доз этого натрийуретического пептида пациентам с нефротическим синдромом или больным диабетической нефропатией с альбуминурией А2 ст. сопровождается дополнительным увеличением потери альбуминов с мочой [47, 56]. Для подтверждения клинической эффективности и безопасности применения LCZ696 у больных с ХБП необходимы

целенаправленные клинические исследования, которые позволят разработать практические рекомендации по использованию двойного ингибитора неприлизина и АТ₁-рецепторов в этой популяции пациентов. В настоящее время заканчивается исследование UK HARP-III, посвященное сравнительной оценке влияния LCZ696 и БРА ирбесартана в течение 12 мес наблюдения на динамику СКФ, потерю альбуминов с мочой и побочные эффекты у 414 больных с С3–С4 стадиями ХБП (средний уровень СКФ 34,0 мл/мин/1,73 м²) и исходным значением отношения альбумин/креатинин мочи 58,5 мг/ммоль [57].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Egado J, Rojas-Rivera J, Vas S et al. Atrasentan for the treatment of diabetic nephropathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26 (6): 741–750 doi: 10.1080/13543784.2017.1325872
2. Кузьмин ОБ, Жежа ВВ, Ландарь ЛН. Нефропротективные свойства дигидропиридиновых блокаторов Ca²⁺-каналов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2010; 8 (1): 6–12 [Kuz'min OB, Zhezha VV, Landar' LN. Nefroprotektivnye svojstva digidropipridinovykh blokatorov Ca²⁺-kanalov. *Obsory po klinicheskoy farmacologii i lekarstvennoj terapii* 2010; 8 (1): 6–12]
3. Uchida S, Takahashi M, Sugawara M, Saito T et al. Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidihine on nephropathy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease (J-CIRCLE study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16 (10): 746–753 doi: 10.1111/jch.12412
4. Takayama T, Yoda S, Yjima Y et al. Improvement of augmentation index and urinary albumin excretion with benedipine in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Int Heart J* 2016; 57 (1): 53–60 doi: 10.1536/ihj.15-208
5. Breyer MD, Susztak K. Developing treatments for chronic kidney disease in the 21st century. *Semin Nephrol* 2016; 36 (6): 436–447 doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.08.001
6. Benigni A, Perico N, Dadan J et al. Functional implications of decreased renal cortical atrial natriuretic peptide binding in experimental diabetes. *Circ Res* 1990; 66 (6): 1453–1460
7. Polsin D, Kamincki HJ, Kastner C et al. Decreased renal corin expression contributes to sodium retention in proteinuric kidney diseases. *Kidney Int* 2010; 78 (7): 650–659 doi: 10.1038/ki.2010.197
8. Abassi Z, Weissman I, Karam T et al. Restoration of renal responsiveness to atrial natriuretic peptide in experimental nephrotic syndrome by albumin infusion. *Am J Nephrol* 2013; 38 (4): 292–299 doi: 10.1159/000355014
9. Zhao Y, Yu H, Zhao X et al. The effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22 (5): 447–457 doi: 10.1177/1074248417693379
10. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR 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
11. Voors AA, Cori M, Liu LC 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
12. 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 contribu-

tion of the Heart Failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (8): 891–975 doi: 10.1002/ehf.592

13. 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

14. Meems LMG, Burnet JC. Innovative therapeutics: designer natriuretic peptides. *JACC Basic Transl Sci.* 2016; 1 (7): 557–567 doi: 10.1016/j.jacbts.2016.10.01

15. Hirsch JR, Meyer M, Forssmann WG. ANP and urodilatin: who is who in the kidney. *Eur J Med Res* 2006; 11 (10): 447–454

16. Wu Q, Xu-Cai YO, Chen S, Wang W. Corin: a new insights into natriuretic peptide system. *Kidney Int* 2009; 75 (2): 142–146 doi: 10.1038/ki.2008.418

17. Wu C, Wu F, Pan J et al. Furin-mediated processing of pro-C-type natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2003; 278 (28): 25847–25852

18. Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308 (10): F1047–F1055 doi: 10.1152/ajprenal.00164.2014

19. von Lueder TG, Sanralingham SJ, Wang BH et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (3): 594–605 doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000289

20. Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors. *Physiol Reviews* 2016; 96 (2): 751–804 doi: 10.1152/physrev.00022.2015

21. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol* 2014; 176 (3): 630–639 doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.032

22. Li Y, Sarkar O, Brochu M, Anand-Srivastava MD. Natriuretic peptide receptor-C attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats: role nitroxidative stress and Gi proteins. *Hypertension* 2014; 63 (4): 8460855 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01772

23. Rubattu S, Sciarretta S, Morriello A et. NHR-C: a component of natriuretic peptide family with implications in human diseases. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88 (9): 889–897 doi: 10.1007/s00109-010-0641-2

24. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J* 2011; 278 (11):1808–1817 doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08082.x

25. Domenig O, Manzel A, Grobe N et al. Neprilysin is a mediator of alternative renin-angiotensin system activation in the murine and human kidney. *Sci Rep* 2016; 6: 33678 doi: 10.1038/srep33678

26. Dong L, Wang H, Dong N et al. Localization corin and atrial natriuretic peptide expression in human renal segments. *Clin Sci London* 2016; 130 (18): 1655–1664 doi: 10.1042/CS20160398

27. Ogawa Y, Mukoyama M, Yokoi H et al. Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A protects podocytes from aldosterone-induced glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (7): 1198–1209 doi: 10.1681/ASN.2011100985

28. Wang W, Shen J, Cui Y 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

29. Nishikimi T, Inaba-Iemura C, Ichimura K et al. Natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A (NPR-A) system has inhibitory effects in renal fibrosis in mice. *Regul Pep* 2009; 154 (1–3): 44–53 doi: 10.1016/j.regpep.2009.02.006

30. Yoshihara F, Tukodome T, Kishimoto I et al. Aggravated renal tubular damage and interstitial fibrosis in mice lacking guanylyl cyclase-A (GC-A), a receptor for atrial and B-type natriuretic peptides. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19 (2): 197–207 doi: 10.1007/s10157-014-0982-1

31. Staffel J, Valletta D, Federlein A et al. Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A in podocytes is renoprotective but dispensable for physiologic renal function. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (1): 260–277 doi: 10.1681/ASN.2015070731

32. Kato Y, Mori K, Kasahara M et al. Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A pathway counteracts glomerular injury

evoked by aldosterone through p38 mitogenactivated protein kinase inhibition. *Sci Rep* 2017; 7: 46624 doi: 10.1038/srep46624

33. Terada Y, Tomita K, Nonoguchi H et al. PRC localization of C-type natriuretic peptide and B-type receptor mRNAs in rat nephron segments. *Am J Physiol* 1994; 267 (2): F215–F222

34. Osawa H, Yamabe H, Kaizuka M et al. C-type natriuretic peptide inhibits proliferation and monocyte chemoattractant protein-1 secretion in cultured human mesangial cells. *Nephron* 2000; 86 (4): 467–472 doi: 10.1159/000045836

35. Lewko B, Endlich N, Kriz W et al. C-type natriuretic peptide as a podocyte hormone and modulation of its cGMP production by glucose and mechanical stress. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 1001–1008 doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00848.x

36. Guo L-J, Alli AA, Eaton DC, Bao HF. ENaC is regulated by natriuretic peptide receptor-dependent cGMP signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304 (7): F930–F937 doi: 10.1152/ajprenal.00638.2012

37. Xu P, Wang J, Zhao XQ et al. Overexpressed C-type natriuretic peptide serves as an early compensatory response to counteract extracellular matrix remodeling in unilateral obstruction rats. *Mol Biol Rep* 2013; 40 (2): 1429–1441 doi: 10.1007/s11033-012-2186-7

38. Xu P, Zhang XC, Kong HB et al. Exogenous C-type natriuretic peptide infusion ameliorates unilateral ureteral obstruction-induced tubulointerstitial fibrosis in rats. *Lab Invest* 2015; 95 (3): 263–272 doi: 10.1038/labinvest.2014.194

39. Xu P, Xia X, Xuan Q et al. Neutral endopeptidase and natriuretic peptide receptors participate in the regulation of C-type natriuretic peptide expression in renal interstitial fibrosis. *J Recept Signal Transduct Res* 2017; 37 (1): 71–83 doi: 10.3109/10799893.2016.1155068

40. Spanus KS, Kronenberg F, Ritz E et al. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of non-diabetic chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease study. *Clin Chem* 2007; 53 (7): 1264–1267 doi: 10.1373/clinchem.2006.083170

41. Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T et al. Plasma B-type natriuretic peptide concentration is independently associated with kidney function decline in Japanese patients. *J Hypertens* 2016; 34 (4): 753–761 doi: 10.1097/HJH.0000000000000847

42. Schaub JA, Coca SG, Moledina DG et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide for diagnosis and prognosis in patients with renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *JASS Heart Fail* 2015; 3 (12): 977–989 doi: 10.1016/j.jchf.2015.07.014

43. Fang C, Shen L, Dong L et al. Reduced urinary corin levels in patients with chronic kidney disease. *Clin Sci (London)* 2013; 124 (12): 709–717 doi: 10.1042/CS20120517

44. Bae EH, Lee J, Ma SK, Kim SW. Changes of atrial natriuretic peptide system in rats with puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome. *Korean J Physiol Pharmacol* 2009; 13 (1): 1–7 doi: 10.4196/kjpp.2009.13.1.1

45. Obineche EN, Adeghate E, Chandranath IS et al. Alterations in atrial natriuretic peptide and its receptors in streptozotocin-induced diabetic rat kidneys. *Mol Cell Biochem* 2004; 261 (1): 3–8

46. Obineche EN, Chandranath IS, Adeghate E et al. Alterations in atrial natriuretic peptide and its receptor levels in long-term streptozotocin-induced diabetes in rats. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 223–234 doi: 10.1196/annals.1372.025

47. Jespersen B, Eiskjaer H, Mogensen CE et al. Reduced natriuretic effect of atrial natriuretic peptide: a possible role of decreased cyclic guanosine monophosphate. *Nephron* 1995; 71 (1): 44–53

48. Plum J, Mirzaian Y, Grabensee B. Atrial natriuretic peptide, sodium retention, and proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (6): 1034–1042

49. Taal MW, Nenov VD, Wong W et al. Vasopeptidase inhibition affords greater renoprotection than angiotensin-converting enzyme alone. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (10): 2051–2059

50. Packer M, Califf RM, Konstam RA et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. The

Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106 (8): 920–926 doi: 10.1161/01.CIR.0000029801.86489.50

51. Gu J, Noe A, Chandra P 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

52. Hegde LG, Yu C, Renner P 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 (4): 495–504 doi: 10.1097/FJC.0b01e318210fc7e

53. Ushijima K, Ando Y, Arakawa Y et al. Prevention against renal damage in rats with subtotal nephrectomy by sacubitril/valsartan (LCZ696), a dual acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. *Pharmacol Res Perspect* 2017; 5 (4): e00336 doi: 10.1002/prp2.336

54. Ito S, Satoh M, Tamaki Y 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

55. Voors AA, Gori M, Liu LC et al. Renal effects of angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015; 17 (5): 510–517 doi: 10.1002/ehf.232

56. Jacobs EM, Vervoort J, Branten AJ et al. Atrial natriuretic peptide increases albuminuria in type 1 diabetic patients: evidence for blockade of tubular protein reabsorption. *Eur J Clin Invest* 1999; 29 (2): 109–115 doi: 10.1046/j.1365-2362.1999.00422.x

57. UK HARP-III Collaborative Group. Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)-III rationale, trial design and baseline data. *Nephrol Dial Transplant* 2016; pii gfw321 doi: 10.1093/ndt/gfw321

Сведения об авторах:

Проф. Кузьмин Олег Борисович
460000, Россия, г.Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail kuzmin.orgma@mail.ru
Prof. Oleg B Kuzmin MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail kuzmin.orgma@mail.ru

Жежа Владислав Викторович, канд. мед. наук
46000, Россия, г.Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail: zhezha56@mail.ru

Vladislav V. Zhezha
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: zhezha56@mail.ru

Белянин Виталий Васильевич, канд. мед. наук
46000, Россия, г.Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail: Vitbelya@yandex.ru

Vitaly V. Belyanin
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: Vitbelya@yandex.ru

Ландарь Лариса Николаевна, канд. мед. наук
46000, Россия, г.Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail: Landar@mail.ru

Larisa N. Landar
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: Landar@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.10.2017
Принята в печать: 01.02.2018
Article received: 20.10.2017
Accepted for publication: 01.02.2018