

# Патогенетична обґрунтованість застосування сакубітрилу / валсартану при респіраторно-кардіальній коморбідності

Т. В. Ащеулова <sup>A-F</sup>, К. М. Компанієць <sup>A-F</sup>, Н. М. Герасимчук <sup>\*A-F</sup>, І. В. Ситіна <sup>A-F</sup>

Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:**  
коморбідність, хронічне обструктивне захворювання легень, серцева недостатність, сакубітрил / валсартан, натрійуретичний пептид, G-залежна протеїнкіназа.

**Патологія. 2022.**  
Т. 19, № 3(56).  
С. 236-246

\*E-mail:  
nino.gerasimchuk@gmail.com

До коморбідних станів, що істотно погіршують показники якості та тривалості життя, належать хронічне обструктивне захворювання легень і серцева недостатність. Труднощі медикаментозної терапії полягають у несумісності підходів до лікування хронічної обструктивної хвороби легень і супутньої кардіоваскулярної патології.

**Мета роботи** – пошук наукових доказів щодо можливого використання комбінованого препарату LCZ696 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI), який містить інгібітор непраїлізину сакубітрил (AHU377) і блокатор рецепторів ангіотензину II валсартан, у пацієнтів із поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень і серцевої недостатності.

У результаті огляду фахової літератури встановили: причиною летальності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень можуть бути і зміни з боку дихальної системи, й ускладнення з боку серцево-судинної системи. Виявили, що, прогресуючи, хронічне обструктивне захворювання легень призводить до формування легеневої гіпертензії, гіпертрофії правого шлуночка, зниження його систолічної функції, наступної дилатації правого шлуночка, а також спричиняє виникнення правошлуночкової серцевої недостатності, що є одним із найсерйозніших і найскладніших випробувань у лікувальному процесі. Наслідком цієї поєднаної патології є виникнення лівошлуночкової серцевої недостатності.

Висвітлили роль системи натрійуретичних пептидів: мозкового натрійуретичного пептиду, мозкового натрійуретичного пропептиду, натрійуретичного пептиду C-типу і N-кінцевого попередника натрійуретичного пептиду C-типу – як маркерів хронічного обструктивного захворювання легень і серцевої недостатності.

Натрійуретичний пептид – підтверджений маркер серцевої недостатності. Його висока цінність досягається завдяки визначенню прогнозу та стратифікації ризику у хворих із серцевою недостатністю. Натрійуретичний пептид діє як судинорозширювальний засіб, має антипроліферативну активність через шлях G-залежної протеїнкінази, сприяє бронходилатації, спричиняючи вивільнення ацетилхоліну з клітин бронхіального епітелію.

**Висновки.** Натрійуретичні пептиди можуть бути потенційним засобом лікування в пацієнтів із серцевими ускладненнями та хронічним обструктивним захворюванням легень. Найкращий спосіб подовження «терміну життя» натрійуретичного пептиду – пригнічення його деградації за допомогою інгібітора непраїлізину сакубітрилу.

**Key words:**  
comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, sacubitril / valsartan, natriuretic peptide, G-dependent protein kinase.

**Pathologia**  
2022; 19 (3), 236-246

## Pathogenetic justification of sacubitril / valsartan use in respiratory-cardial comorbidity

T. V. Ashcheulova, K. M. Kompaniets, N. M. Herasymchuk, I. V. Sutina

Among the comorbid conditions that significantly worsen quality of life and life expectancy are the chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. Difficulties of drug therapy are the mutually exclusive approaches in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular pathology.

**Aim** of this study was to provide scientific evidence of the possible use of the combined drug LCZ696 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI), which contains neprilysin inhibitor sacubitril (AHU377) and angiotensin II blocker valsartan, in patients with congestive heart failure.

The article presents a review of the literature. It was demonstrated that the cause of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease could be both changes in the respiratory system and complications in the cardiovascular system. It has been shown that progressive chronic obstructive pulmonary disease leads to the formation of pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, decrease in its systolic function, subsequent dilatation of the right ventricle, and development of right ventricular heart failure, which is one of the most serious and difficult tests in the treatment process. The further development of such a combined pathology is left ventricular heart failure.

The role of the system of natriuretic peptides, namely brain natriuretic peptide, brain natriuretic propeptide, C-type natriuretic peptide, and N-terminal precursor of C-type natriuretic peptide, as markers of chronic obstructive pulmonary disease and heart failure has been discussed. Natriuretic peptide is currently a recognized marker of heart failure, the high value of which is achieved for determining the prognosis and stratification of the risk of heart failure. Natriuretic peptide acts as a vasodilator, provides antiproliferative activity through the G-dependent protein kinase pathway and promotes bronchodilation, causing the release of acetylcholine from bronchial epithelial cells.

**Conclusions.** All these properties suggest that natriuretic peptides may be a potential treatment in patients with cardiac complications and chronic obstructive pulmonary disease. The best way to prolong life of natriuretic peptide is to inhibit degradation of the natriuretic peptide with the neprilysin inhibitor sacubitril.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – актуальна проблема, сучасної медицини, оскільки спричиняє обмеження фізичної працездатності та часткову чи навіть повну втрату працездатності. Це невиліковна, прогресивна системна хвороба, що вражає все більше і більше людей у світі, посідає третє місце серед причин інвалідності після ішемічної хвороби серця (ІХС) й артеріальної гіпертензії (АГ).

Крім того, ХОЗЛ є соціально й економічно значущою проблемою в Україні та світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ХОЗЛ у середньому вбиває одну людину кожні 10 секунд; від ХОЗЛ у світі щорічно помирають 2,75 млн хворих. Нині ця хвороба виявлена в понад 210 млн осіб, а до 2030 року експерти ВООЗ прогнозують збільшення економічного збитку від ХОЗЛ і стверджують, що ця патологія посідатиме перше місце серед захворювань органів дихання, третє – серед усіх причин смерті [1].

Нині ХОЗЛ – четверта причина смерті з-поміж усіх інших. Це зумовлено передусім істотною поширеністю куріння серед чоловіків і жінок. Відомо, що причиною летальності у хворих на ХОЗЛ можуть бути і зміни з боку дихальної системи (тяжкий ступінь легеневої недостатності, рак легень тощо), й ускладнення з боку серцево-судинної системи (інфаркт міокарда (ІМ), інші форми ІХС).

ХОЗЛ характеризується постійним обмеженням потоку повітря через дихальні шляхи та посиленням запальної реакції у відповідь на тютюновий дим, забруднене внаслідок спалювання біомаси повітря, дизельні вихлопи й інфекції. У звичайній клінічній практиці лікарі майже не діагностують у пацієнта лише один хронічний патологічний процес, й особливо це стосується пацієнтів старшої вікової групи. ХОЗЛ належить важливе місце в структурі хвороб в осіб похилого та старечого віку, оскільки воно посилює старечу поліморбідність і призводить до зниження якості життя, спричиняє летальність. Загострення ХОЗЛ – одна з найчастіших причин звернення за медичною допомогою. За даними різних авторів, у 30–62 % хворих на ХОЗЛ старших вікових груп виявлено хронічну серцеву недостатність (ХСН), й у 10–32 % пацієнтів із ХСН діагностують ХОЗЛ.

В останні роки для вітчизняної та світової системи охорони здоров'я набуває актуальності проблема коморбідності – поєднання в одного хворого двох або більше хронічних захворювань, етіопатогенетично пов'язаних між собою; або збіг за часом проявів незалежно від активності кожного з них окремо. Встановили, що коморбідність – незалежний фактор ризику летального наслідку, що суттєво впливає на прогноз захворювання та життя пацієнта [2,3].

У хворих на ХОЗЛ хронічні серцево-судинні захворювання виникають частіше, ніж у загальній популяції. Ризик виникнення серцевої недостатності (СН) у пацієнтів із ХОЗЛ у 4,5 раза вищий, ніж у відносно здорових осіб відповідного віку. СН і ХОЗЛ можуть доволі тривалий період залишатися невиявленими через схожість симптомів, ускладнюючи диференціальний пошук у практичній діяльності.

З-поміж клінічних проявів ХОЗЛ і СН основним є задишка (98,4 %, за даними IMPROVEMENT HF), що

є найчастішою причиною звернення за допомогою і на первинній, і на вторинній ланці, особливо пацієнтів похилого віку. Поширеність недиагностованої СН у пацієнтів із ХОЗЛ, старших за 65 років, на первинній ланці становить 20 %. Лікування СН і ХОЗЛ є викликом для лікарів первинної та вторинної ланки.

Незважаючи на те, що СН і ХОЗЛ часто виникають разом і мають складні клінічні й економічні наслідки, ці захворювання досі вивчали окремо, особливо на популяційному рівні. Труднощі медикаментозної терапії полягають у несумісності підходів до лікування хронічної обструктивної хвороби легень і супутньої кардіоваскулярної патології. Результати наукового пошуку останніх років поглибили уявлення про лікування поєднаної респіраторної та серцево-судинної патології. Виявили нові механізми дії відомих лікарських засобів, переглянули співвідношення «користь – ризик» від їхнього призначення цій групі пацієнтів.

## Мета роботи

Пошук наукових доказів щодо можливого використання комбінованого препарату LCZ696 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI), який містить інгібітор неперилізіну сакубітріл (АНУ377) і блокатор рецепторів ангіотензину II валсартан, у пацієнтів із поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень і серцевої недостатності.

**Хронічне обструктивне захворювання легень та серцева недостатність.** ХОЗЛ індукує розвиток багатьох патологічних станів і співіснує з численними патологіями. ХОЗЛ – каскадне захворювання дихального апарату, що ініціює органічні та системні зміни в організмі, спричиняє тяжкі метаболічні розлади, підвищує ризик емболічних ускладнень і, прогресуючи, призводить до формування правощлуночкової серцевої недостатності (ПШСН), що є одним із найсерйозніших і складних випробувань у лікувальному процесі [4].

Фахівці Міжнародної наукової робочої групи АНА (American Heart Association – Американської асоціації серця) так розмежовують поняття ПШСН і недостатність правого шлуночка (ПШ): ПШСН – порушення або дисфункція будь-якого з компонентів, що складають правильну систему серцевого кровообігу, а недостатність ПШ – один із найважливіших компонентів патофізіологічного процесу, що призводить до правобічної циркуляторної СН [5].

З віком у бронхолегеневій системі відбуваються різні морфологічні та функціональні зміни, що позначають терміном «сенільні легені». Ці зміни набувають важливого значення в виникненні й перебігу ХОЗЛ і, можливо, зумовлюють частішу маніфестацію ХОЗЛ у пізньому віці. Крім того, вікові морфологічно-функціональні зміни бронхолегеневої тканини визначають особливості клінічного перебігу та труднощі діагностики, а також впливають на вибір методів лікування легеневої патології в осіб похилого віку.

Основні вікові зміни бронхолегеневого апарату, що мають найбільше клінічне значення, – порушення мукоциліарного кліренсу, збільшення кількості слизових і зменшення війчатих клітин, зниження кількості еластичних волокон, зменшення активності сурфак-

танту, зниження показників бронхіальної прохідності, збільшення об'єму раннього закриття дихальних шляхів, зменшення альвеолярно-капілярної поверхні, зниження фізіологічної відповіді на гіпоксію, зменшення активності альвеолярних макрофагів і нейтрофілів, підвищення мікробної колонізації респіраторних слизових.

Порушення бронхіальної провідності у хворих на ХОЗЛ призводить до формування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ), гіпертрофії ПШ, зниження його систолічної функції, наступної дилатації ПШ і виникнення застою крові в венозному руслі великого кола кровообігу (ізолювана правшлуночкова недостатність). При ХОЗЛ провідними причинами легеневої гіпертензії (ЛГ) є артеріальна гіпоксемія, деструктивний вплив тютюнового диму і запалення. Ці фактори спричиняють легенеvu вазоконстрикцію внаслідок впливу прямих і опосередкованих механізмів, дисфункцію ендотелію легневих судин і їхнє ремоделювання. До інших структурних факторів належить скорочення площі капілярного русла, що супроводжує деструкцію паренхіми легень; це характерно для емфіземи та фіброзу [6,7]. Ендотеліальні клітини легневих судин характеризуються паракриною, метаболічною активністю, можуть виділяти вазоактивні сполуки, що діють на тонус судин і спричиняють гіпоксичну вазоконстрикцію.

При дисфункції ПШ, що пов'язана з порушенням його структури або функції, визначають негативний клінічний прогноз незалежно від основного механізму хвороби (знижена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із гострою та хронічною СН, після кардіохірургічних втручань, гострого інфаркту міокарда, вроджені вади серця і ЛГ). Діагноз ЛГ визначають, коли середній тиск у легеневій артерії (ЛА) становить  $>25$  мм рт. ст. у спокої та  $>30$  мм рт. ст. під час фізичного навантаження. У разі виникнення ЛГ і недостатності ПШ надалі (навіть якщо немає клінічно вираженої серцево-судинної патології) приєднується лівошлуночкова серцева недостатність (ЛШСН). Залежно від ФВ ЛШ нині розрізняють такі типи СН: СН зі збереженою ФВ (СН зберФВ), СН із проміжною ФВ (СН пФВ) і СН зі зниженою ФВ (СН знижФВ).

Зазначимо, що значуща частка пацієнтів із СН мають СН зберФВ [8], що характеризується тяжким перебігом і несприятливим прогнозом [9]; для цього фенотипу СН досі не знайдено ефективних засобів лікування.

Діагноз ХОЗЛ складно встановити у хворих на ХСН через схожість симптоматики, а також через проблеми під час інтерпретації функції зовнішнього дихання (ФЗД). Зважаючи на можливість гіпердіагностики у хворих на ХОЗЛ і ХСН, ФЗД треба виконувати, коли пацієнти стабільні протягом принаймні трьох місяців, щоб уникнути ефекту рестрикції при венозному застої в малому колі кровообігу, що спричиняє зовнішню обструкцію альвеол і бронхіол [10]. У дослідженні ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), що включало 13 660 учасників, показано: наявність ХОЗЛ і зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ 1) – незалежні предиктори виникнення ХСН [11].

Діагностику ХОЗЛ як причини посилення задишки в пацієнтів зі встановленою раніше СН необхідно здійс-

нювати в осіб із тривалим анамнезом куріння; осіб, котрі мають анамнез задишки і кашлю, що передують розвитку ІМ (якщо СН пов'язана з ІХС); які мають задишку в спокої, але при цьому займають горизонтальне положення і не мають ознак застою в малому колі кровообігу (немає вологих хрипів у легенях); котрі мають ізолювані ознаки застою в великому колі кровообігу (насамперед набряки нижніх кінцівок); у яких виявили підвищення високочутливого С-реактивного білка (кардіо) (high sensitivity CRP, hs-CRP) без ознак запального процесу. Ці ознаки характерні передусім для пацієнтів із ХОЗЛ і ХСН без ІМ в анамнезі (прояви хронічного легеневого серця (ХЛС)), а у хворих на ХОЗЛ і ХСН після ІМ клінічні прояви максимально наближені таких в пацієнтів із ХСН і анамнезом ІМ без ХОЗЛ.

Відомо, що генез набряків у пацієнтів із ХОЗЛ не завжди пов'язаний із декомпенсацією легеневого серця (ЛС), а можливий їхній зв'язок з екстракардіальними причинами. Периферичні набряки, пастозність гомілок автори спостерігали майже з однаковою частотою у хворих із нормальною та зниженою функцією міокарда ПШ, а також в окремих пацієнтів із хронічним необструктивним бронхітом. Отже, ці ознаки не завжди є критерієм під час діагностики ПШСН, оскільки ці симптоми можуть бути зумовлені наявним у хворих гіперальдостеронізмом через гіпоксичну й гіперкапінічну активацію кори надниркових залоз, дисбалансом електrolітів, порушенням вироблення антидіуретичного гормону. Однак основною причиною, що призводить до виникнення набряків у хворих на ХОЗЛ, нині вважають ПШСН, яка пов'язана з декомпенсацією ХЛС [12].

Доведені прогностичні біомаркери для контролю ПШСН і міокардіального стресу при ЛГ – мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і його попередник, мозковий натрійуретичний пропептид (NT-proBNP) [7]. Визначення концентрацій NT-proBNP у хворих на ХОЗЛ показало його найбільший вміст у пацієнтів із важкою ЛГ. Отже, підвищення концентрації цього пептиду прямо пропорційне підвищенню систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА). Підвищення концентрації NT-proBNP у крові хворих на ХОЗЛ значущо корелювало з рівнем С-реактивного білка, розмірами правого предсердя і правого шлуночка [13].

#### Система натрійуретичних пептидів

**Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і мозковий натрійуретичний пропептид (NT-proBNP) як маркери ХОЗЛ і СН.** Натрійуретичні пептиди (НУП) – відомі маркери СН, їхню високу цінність у визначенні прогнозу та стратифікації ризику хворих на СН неодноразово доведено в численних клінічних і наглядних дослідженнях [14].

Система НУП включає передусім три добре охарактеризованих пептиди зі структурною схожістю: передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП, або ANP), мозковий натрійуретичний пептид (МНУП, або BNP), ендотеліальний натрійуретичний пептид (ЕНУП, або CNP). Як маркер, що допомагає визначити етіологію проявів СН, використовують BNP і його попередник NT-proBNP, що характеризується більшою чутливістю. Підвищення рівня BNP і NT-proBNP позитивно корелює зі ступенем СН, його виявляють навіть при мінімальних клінічних симптомах.

Збільшення концентрації NT-proBNP визначають і при безсимптомній лівошлуночкової дисфункції, дисфункції лівого та правого шлуночків, що виникають при АГ, патології клапанів серця, аритміях, гострому коронарному синдромі (ГКС) і ЛГ. NT-proBNP – швидкий та інформативний тест, корисний у клінічній діагностиці СН у випадках із неоднозначною клінічною картиною. Негативна передбачувальна цінність тесту – понад 95 %, тобто нормальний рівень NT-proBNP із високою ймовірністю дає змогу виключити СН (наприклад, у разі задишки, що зумовлена різким загостренням ХОЗЛ, або набряків, які не пов'язані з СН). Значення NT-proBNP і BNP нижче ніж 125 пг/мл і 35 пг/мл відповідно свідчать про відсутність ХСН [15].

Вивченню ролі NT-proBNP при ХОЗЛ присвячені поодинокі роботи. Вимірювання рівня НУП полегшувало діагностику причин задишки у хворих із поєднаною патологією ХОЗЛ і ХСН. Серійні вимірювання плазмових концентрацій NT-proBNP дали змогу вчасно діагностувати гостру дисфункцію ЛШ у разі невдалого скасування штучної вентиляції легенів у хворих на ХОЗЛ.

Tung R. H. et al. оцінювали роль NT-proBNP у хворих із задишкою, які страждають на ХОЗЛ. Значення NT-proBNP були вищими при декомпенсації СН, ніж при загостренні ХОЗЛ. Крім того, у разі поєднання ХОЗЛ і СН цей маркер значно вищий порівняно з ізольованою гострою СН.

Підвищення рівня BNP від 100 пг/мл до 500 пг/мл у пацієнтів із ХОЗЛ може бути спричинене формуванням ХЛС і підвищується при вираженій ЛГ і ПШСН. Chhabra S. K. et al. (2010), Le Jemtel T. H. (2007) запропонували встановити рівень BNP 500 пг/мл як маркер ХСН у пацієнтів із ХОЗЛ. Інші автори (Macchia et al., 2012) показали, що рівень BNP 160 пг/мл у пацієнтів із ХОЗЛ у понад 10 разів збільшує ймовірність виявлення шлуночкової дисфункції за допомогою ехокардіографії. Для NT-proBNP значення 300 пг/мл виключає наявність ХСН, а рівень 450 пг/мл (для пацієнтів віком менше ніж 50 років) і 900 пг/мл (для хворих віком понад 50 років) можна вважати позитивним критерієм ХСН у пацієнтів із ХОЗЛ, які мають гостру задишку (для виключення ХСН чутливість становила 94 %, а для підтвердження ХСН специфічність дорівнювала 84 %). У хворих на ХОЗЛ і ХСН значення чутливості та специфічності становили 97 % і 47 % відповідно, а в пацієнтів без ХОЗЛ ці значення довінювали 90 % і 90 % відповідно (R. H. Tung).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2011) пропонують підвищити рівні BNP до 400 пг/л, а NT-proBNP до 2000 пг/мл як пороговий рівень верифікації ХСН у пацієнтів із ХОЗЛ. Виявили, що концентрація NT-proBNP значущо підвищувалася у хворих на ХОЗЛ із ЛГ і систолічною дисфункцією ЛШ. Рівень NT-proBNP підвищений у хворих на ХОЗЛ і ХСН і з попереднім ІМ (переважала ЛШСН), і без ІМ в анамнезі (переважала ПШСН) [12].

Ретроспективне дослідження, здійснене S. Takatsuki et al. (2012), у яке залучили 88 дітей із ЛГ, показало: підвищені концентрації BNP і NT-proBNP – клінічно значущі предиктори прогресування ЛГ та смерті. Однак BNP вже корелює з гемодинамічними змінами через

коротший період напіввиведення, а NT-proBNP – більш клінічно значущий предиктор летальності. Bodrug N. & Luca E. (2022) показали, що концентрація BNP у плазмі має високу чутливість і специфічність під час діагностики ЛГ, що показує ступінь вираженості підвищення тиску в ЛА і може бути використана як маркер ЛГ при ХОЗЛ навіть при помірно вираженому ступені ЛГ [16].

Поряд із традиційними методами діагностики ЛГ, визначення концентрації BNP у плазмі крові хворих на ХОЗЛ може бути корисним під час діагностичного пошуку, вибору терапевтичних процедур та оцінювання ефективності терапії, що призначили. Концентрація NT-proBNP – не тільки достовірний предиктор виживання при ЛАГ, але й надійний маркер ефективності лікування. Andreassen A. K. et al. (2006) виявили зниження концентрації NT-proBNP у пацієнтів із ЛАГ, які реагують на терапію.

Активация системи НУП – підхід, що використовує фізіологічну захисну систему організму, дає змогу істотно поліпшити прогноз пацієнта, ініціювати процеси зворотного ремоделювання, а також забезпечити підвищення якості життя. Yoshimura M. et al. (1993) показали, що НУП – це гормон, який секретується міоцитами шлуночків серця, і його вивільнення в системний кровотік прямо пропорційне ступеню перевантаження шлуночків об'ємом або тиском. У меншій кількості він синтезується в міокарді передсердь. Основний стимул до синтезу НУП – механічне розтягування кардіомиоцитів (КМЦ). Chatterjee K. et al. (1997) виявили, що в нормі НУП надходять у кров у малих кількостях, але при гемодинамічному перевантаженні серця концентрація НУП у крові зростає. Синтезований *de novo* ANP не відразу надходить у кровотік, а запасується в спеціальних внутрішньоклітинних гранулах як proANP. При розтягненні передсердь, наприклад під час пароксизму надшлуночкової тахіаритмії, концентрація ПНУП різко підвищується внаслідок надходження в кровотік цих раніше запасених молекул. При цьому proANP, що виділився назовні, розщеплюється за допомогою ферменту корину (спеціальної міокардіальної трансмембранної протеази) на C- і N-кінцеві фрагменти (Yan W., Wu F. et al., 2000). На відміну від передсердного пептиду, МНУП не запасується всередині клітин, а відразу надходить у кровотік. При переході в кровотік попередник BNP (proBNP) розщеплюється на біологічно активний C-кінцевий фрагмент (власне BNP) і біологічно неактивний N-кінцевий фрагмент (NT-proBNP). У процесингу proBNP крім корину бере участь фермент фурин – протеаза апарату Гольджі. Розщеплення однієї молекули прогормона proBNP призводить до утворення однієї молекули BNP й однієї молекули NT-proBNP, тому швидкість синтезу мозкового пептиду можна визначати за вмістом і першого, і другого фрагмента.

Основна функція цього пептиду – розслаблення гладкої мускулатури в стінках кровоносних судин і зменшення об'єму крові, що циркулює; завдяки цьому відбувається зниження артеріального тиску. НУП посилюють натрійурез, зменшують виділення реніну й альдостерону, пригнічують активність симпатoadреналової системи (САС). НУП мають також низку плейотропних ефектів: прискорюють процеси

розслаблення міокарда, зменшують проліферативну відповідь на ушкодження серця та судин, запобігають відкладенню колагену в міокарді, підтримують цілісність ендотеліального бар'єра, беруть участь в ангіогенезі, чинять протизапальну дію [17].

Відомо, що цей пептид бере участь у метаболізмі жирової тканини, підсилюючи вивільнення жирною тканиною вільних жирних кислот. НУП виробляються у великій кількості та секретуються епітелієм бронхів, легеним альвеолярним епітелієм і в клітинах Клара [6]. Альтернативними причинами, що зумовлюють підвищення концентрації NT-proBNP при ХОЗЛ, вважають механічне здавлення стінки ЛШ ззовні внаслідок гіпервентиляції та підвищення внутрішньогрудного тиску [16,18]. Chi S. et al. (2012), Lee M. H. et al. (2015) показали значуще збільшення вмісту NT-proBNP при тяжкій ХОЗЛ, прогресуванні хронічної дихальної недостатності (ХДН) та за наявності ЛГ у хворих зі стабільною ХОЗЛ.

У разі загострення ХОЗЛ концентрація NT-proBNP вірогідно підвищується, що може бути зумовлено здебільшого мінущими гемодинамічними порушеннями, як-от тимчасовим підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА), приєднанням або посиленням ПШСН. Хронічна гіпоксія, спричинена прогресуванням ХОЗЛ, може призвести до звуження легених артерій, збільшення СТЛА і підвищення рівня NT-proBNP. У хворих на ХОЗЛ із гіпоксемічною ХДН виявили підвищення концентрації NT-proBNP. Крім того, у дослідженні E. Vozkanat, E. Tozkoparan (2005) визначили кореляційні зв'язки між NT-proBNP і СТЛА ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ). У роботі Perreault T., Gutkowska J. (1995) показано, що деградація цих пептидів значною мірою відбувається в легенях.

Отже, зі збільшенням ступеня бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ спостерігають вірогідне збільшення секреції BNP, що відбиває посилення навантаження на міокард і свідчить про прогресування інотропної дисфункції серця.

**Натрійуретичний пептид С-типу (CNP) і N-кінцевий попередник натрійуретичного пептиду С-типу (NT-proCNP) як маркери ХОЗЛ і СН.** Натрійуретичний пептид С-типу, зв'язуючись із рецепторами BNP, через дію гуанілатциклази і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) чинить вазодилатуючу дію, пригнічує ріст гладком'язових клітин судин, модулюючи їхній фенотип. N-кінцевий попередник натрійуретичного пептиду С-типу (NT-proCNP) – паракринна молекула, що синтезується передусім в ендотелії судин.

У плазмі крові людини NT-proCNP циркулює в еквімолярних концентраціях із CNP, його вважають надійнішим маркером ступеня його біосинтезу. Він має структурні та фізіологічні властивості ANP і BNP. Роль CNP, що вперше виділений із мозку свині, досі остаточно не з'ясовано. Транскрипція гена, що у людини знаходиться на другій хромосомі, регулюється фактором некрозу пухлини та інтерлейкіном-1. Розрізняють дві зрілі форми пептиду: CNP-53, який переважає в тканинах, і CNP-22, виявлений насамперед у плазмі. Del Ry S., Passino C. et al. (2006) виявили: CNP продукується безпосередньо в міокарді, а підвищення рівня цього пептиду в плазмі та його попередника спостері-

гали при СН. У разі ХСН цей пептид має властивості, аналогічні тим, якими характеризуються представники цього сімейства, – збільшенням натрій- та діурезу, але визначають здебільшого регіональні (тканинні), а не циркуляторні (системні) ефекти.

Cargill R. I. et al. (1994) показали значуще (в 3,2 раза) підвищення плазматичного рівня CNP у хворих при ЛС порівняно з тим, що визначають при ХСН. Автори припустили, що причиною пошкодження ендотелію, коли CNP може потрапляти у плазму в більшій кількості, є хронічна артеріальна гіпоксемія. Kaiser R. et al. (2015) досліджували взаємозв'язок натрійуретичних пептидів (MR-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP) із середнім тиском у легеневій артерії пацієнтів із ЛГ, визначили кореляції NT-proCNP із тиском у правому передсерді. Зв'язок гемодинамічних параметрів із концентрацією натрійуретичних пептидів послаблений у пацієнтів із підвищеним рівнем креатиніну в крові [19]. Potter L. R., Yoder A. R. et al. (2009) показали підвищення концентрацій NT-proCNP і NT-proBNP у хворих на ХОЗЛ, що корелює з рівнем СТЛА.

Результати досліджень дають підстави вважати ці маркери чутливими та специфічними для прогнозування виникнення та ступеня тяжкості ЛГ при ХОЗЛ. Підвищення їхнього рівня в крові хворих на ХОЗЛ і ЛГ – предиктор смерті в період перебування в стаціонарі [20].

**Участь натрійуретичного пептиду в механізмі активації внутрішньоклітинного сигнального шляху – циклічного гуанозинмонофосфату протеїнкінази G (цГМФ-ПКГ).** Відомо, що НУП не може проникати всередину клітин і взаємодіє з рецепторами на їхній поверхні. Фізіологічні ефекти цей пептид здійснює через специфічні мембранні гуанілатциклазні рецептори NPR-A та NPR-B. Прикріплений до цих рецепторів, НУП активує рецепторну гуанілатциклазу ( $G_{\alpha_{\text{рец}}}$ ). Під дією  $G_{\alpha_{\text{рец}}}$  утворюється циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ). За допомогою цГМФ підтримується висока активність попередника передсердно-натрійуретичного пептиду (proANP) протеїнкінази G (PKG) – фермента, що відіграє ключову роль у нормальній функціонуванні серця в діастолу. PKG експресується в ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин, кардіоміоцитах і фібробластах.

В експериментальних дослідженнях показано: введення PKG пригнічувало активність ключового цитокіну фіброзу – трансформувального ростового фактора-бета (TGF- $\beta$ ), а також запобігало перетворенню фібробластів на активні міофібробласти в серці й інших тканинах [21]. У нормі PKG блокує внутрішньоклітинні ростові сигнали, й усунення цього гальмівного впливу спричиняє гіпертрофію кардіоміоцитів [22]; введення цГМФ через активацію PKG пригнічувало транскрипцію зародкових прогіпертрофічних генів [23]. Є численні експериментальні докази того, що активація PKG сприяє покращенню розслаблення та підвищенню податливості ЛШ, зменшенню фіброзу міокарда [24,25] (рис. 1).

Комплекс ефектів запускається взаємодіями НУП із їхніми рецепторами, впливом на нирки, кровоносні судини, серце, ендокринні функції, ріст клітин і ремоделювання тканин. Рецептор NPR-C контролює локальні концентрації ANP і BNP шляхом рецептор-опосередко-

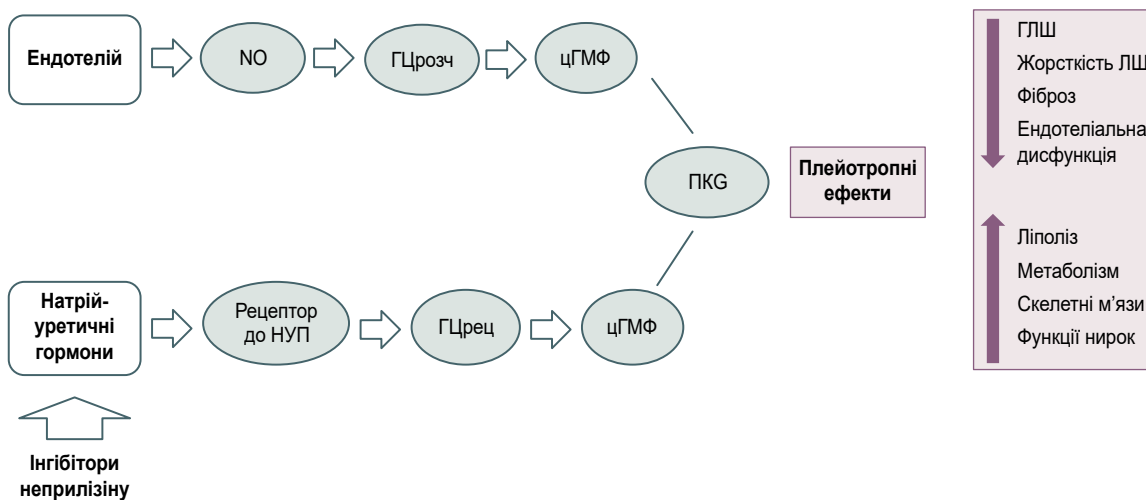


Рис. 1. Сигнальний шлях цГМФ-ПКГ.

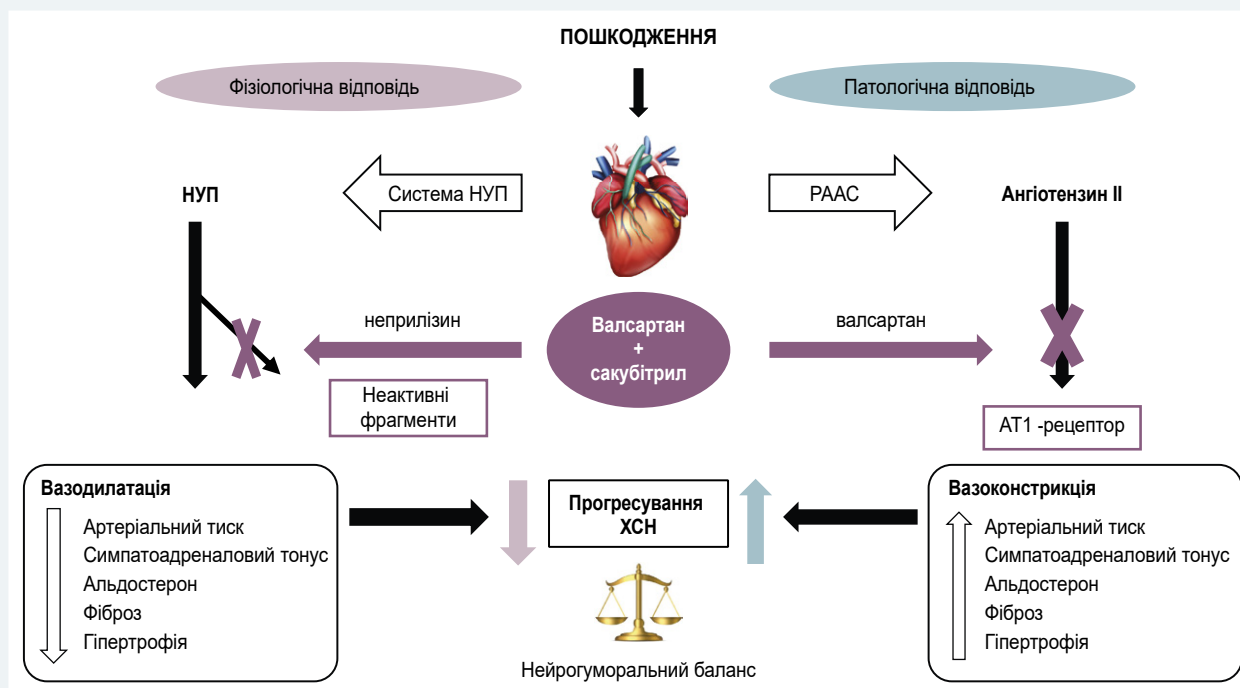


Рис. 2. Механізм дії препарату сакубітріл / валсартан.

ваного зв'язування та наступного руйнування (ендоцитозом і внутрішньоклітинним протеолізом), він видаляє ANP і BNP із циркуляції. Проте основним способом деградації НУП є ферментативне розщеплення нейтральної ендопептидази неперилізином (NEP). При СН спостерігають прискорення обох процесів [26]. Інгібітори неперилізіну (сакубітріл) стимулюють сигнальний шлях, пов'язаний із натрійуретичними гормонами.

Нещодавні дослідження показали, що в пацієнтів із застійною СН і високими рівнями BNP у плазмі насправді немає зрілих форм НУП, а виявляють тільки багато їхніх уламків, що разом із підвищеним ферментативним руйнуванням, зниженою активністю рецепторів в органах і тканинах, гіперактивацією про-

тирегулювальних гормонів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпатичної нервової системи та ендотеліну-1 призводить до недостатньої ефективності всієї системи [27]. Вважають, що ці незрілі пептиди активують власні рецептори не настільки ефективно, як зрілі пептиди. Доречно зазначити, що імуноферментний тест, який застосовують у повсякденній практиці для визначення рівня мозкового пептиду, чутливий не тільки до зрілої форми пептиду (BNP), але й до його попередника (proBNP). Тому високий рівень мозкового пептиду зовсім не означає його високу біодоступність.

У міокарді пацієнтів із СН зберФВ внутрішньоклітинна концентрація цГМФ і рівень активності ПКГ

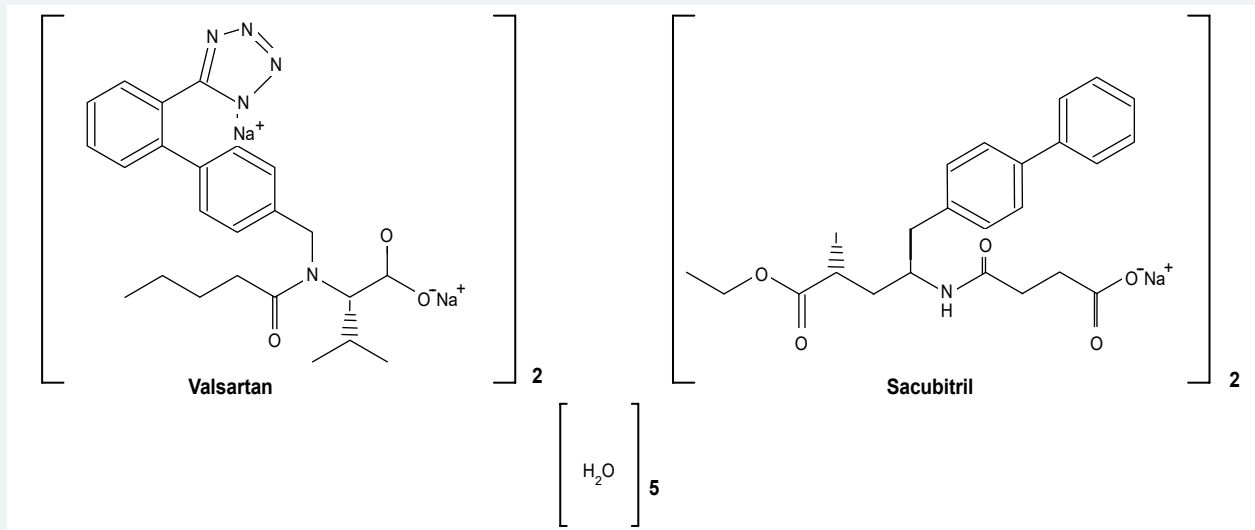


Рис. 3. Молекулярна формула препарату LCZ696 (сакубітрил / валсартан).

істотно нижчі, а остаточне напруження кардіоміоциту (КМЦ) вище порівняно з хворими на СН знижФВ [28]. В умовах низької активності РКГ також знижується фосфорилування білків, що відіграють важливу роль у розслабленні міокарда: фосфоламбану, тропоніну I, кальцієвих каналів L-типу.

При СН зберФВ біодоступність НУП суттєво нижча, ніж при СН знижФВ, тому багато експертів визначають СН зберФВ як синдром «дефіциту НУП» [28]. Справа в тому, що при СН зберФВ НУП не тільки швидко руйнуються й неефективно взаємодіють із рецепторами (як і при СН знижФВ), але й виробляються у малій кількості (це не спостерігають при СН знижФВ). Це пов'язано з концентричною гіпертрофією ЛШ, що часто виявляють у пацієнтів із СН зберФВ, коли вплив тиску наповнення на діастолічне напруження нівелюється потовщеними стінками та невеликим розміром порожнини, тому діастолічне напруження (а отже, і рівень BNP) може бути нормальним, незважаючи навіть на високий тиск заповнення. Важливе значення в зниженні біодоступності НУП при СН зберФВ мають ожиріння та цукровий діабет 2 типу, що часто діагностують у цих пацієнтів. У такому разі збільшується щільність рецепторів С-типу, що відповідають за видалення НУП із кровотоку [29].

При ХСН НУП сприяють зменшенню переднавантаження на серце шляхом посилення діурезу та венодилатації. На рівні мікроциркуляторного русла легень дія НУП опосередкована зміною фільтрації та реабсорбції води, що має протинабряковий ефект. НУП знижують симпатичний тонус судин, пригнічуючи симпатичну вегетативну регуляцію в головному мозку, знижуючи активність барорецепторів і зменшуючи вивільнення катехоламінів із пресинаптичних щілин, а також активуючи парасимпатичний відділ вегетативної нервової системи. В результаті на тлі зниження об'єму крові, що циркулює, і АТ створюються сприятливі умови для зниження постнавантаження на міокард. Відомий пригнічувальний вплив НУП на РААС шляхом зменшення секреції альдостерону, реніну й ангіотензину II, що призводить до зменшення затримки рідини

в організмі. НУП збільшує продукцію циклічного ГТФ (гуанозинтрифосфат – пуриновий нуклеозид, що є джерелом енергії для активації субстратів у метаболічних реакціях). Циклічний ГТФ у клітині може спричиняти роз'єднання мітохондріального окисного фосфорилування. При цьому спостерігають активне виведення води й іонів натрію з ниркової тканини, і тому ниркові судини розширюються, а швидкість клубочкової фільтрації збільшується [30].

**Сакубітрил / валсартан (ARNI) як нова терапія серцевої недостатності в хворих на ХОЗЛ.** Один із останніх і перспективних методів терапії серцевої недостатності – введення у програму лікування комбінованих блокаторів рецепторів ангіотензину (ARBs) – валсартану з інгібітором неперилізіну (NEP) сакубітрилом. До швидких ефектів сакубітрилу належать вазодилатація, позитивний вплив на діурез, зменшення вивільнення реніну й альдостерону, зниження активності САС; до віддалених – протизапальні, антифібротичні й антигіпертрофічні властивості [31–33] (рис. 2).

Фермент, що спричиняє деградацію НУП, – нейтральна ендопептидаза (NEP, НЕП) [34]. НЕП містяться в ендотеліальних і гладком'язових клітинах, кардіоміоцитах, епітеліальних клітинах ниркових каналців, а також у фібробластах, що виявляють у легеневій тканині, головному мозку, серці та кишечнику. НЕП беруть участь в інактивації не тільки НУП, але й таких ендогенних вазоактивних пептидів, як брадикінін та адренормедулін, а також ендотелін-1 та ангіотензин II. Встановили, що селективні інгібітори НЕП запобігають деградації НУП *in vitro* та *in vivo*, а також підвищують їхню біологічну активність. Крім того, інгібітори НЕП можуть збільшувати ензиматичну конверсію великого ендотеліну (big endothelin) в активну форму – ендотелін-1 [35].

Інгібування неперилізіну підвищує рівні названих речовин, протидіючи вазоконстрикції, затримці натрію та ремоделюванню. За результатами експериментальних досліджень, комбіноване пригнічення ренін-ангіотензинової системи та неперилізіну перевищує за

ефективністю кожну з терапевтичних стратегій окремо. Однак таке лікування асоційоване з розвитком тяжких ангіоневротичних набряків. Застосування нового препарату LCZ696 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor), що містить інгібітор неперилізіну сакубітрин (AHU377) та блокатор рецепторів ангіотензину II валсартан, за результатами досліджень, супроводжується мінімальним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку. Препарат LCZ696 – білий порошок, його молекулярна формула наведена на *рис. 3*.

Препарат LCZ696 (сакубітрин / валсартан) належить до нового класу агентів, що називають інгібіторами ангіотензинового рецептора неперилізіну (ARNI) та поєднують інгібітор неперилізіну та блокатор рецепторів ангіотензину (ARB) [32].

У сучасних дослідженнях показано їхню участь в уповільненні процесів прогресування ЛГ. Так, збільшення активності натрійуретичних пептидів при ЛГ сприяє регресиві проліферативних процесів у судинній стінці легеневої артерії, дилатації легеневої судин [36].

Результати експериментальних і клінічних досліджень підтверджують наявність у препараті сакубітрин / валсартан антифібротичних властивостей. У дослідженні PARAGON-HF приймання цієї комбінації в пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду асоціювалося зі зниженням рівня маркерів фіброзу та підвищенням рівня маркерів деградації колагену порівняно з валсартаном [37].

Цей препарат має також протизапальні властивості, що особливо важливо при СН зберФВ, враховуючи роль хронічного запалення в патогенезі цього стану. У мишей із дефіцитом аполіпротеїну Е й атеросклерозом сонних артерій введення цієї комбінації уповільнювало збільшення атеросклеротичних бляшок, що супроводжувалося більш вираженим зниженням експресії прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну-6, матричної металопротеїнази-8 та хемотаксичного протеїну-1 моноцитів порівняно з ізольованим введенням валсартану. Тим часом, і валсартан, і LCZ696 пригнічували утворення атеросклеротичних бляшок шляхом зменшення вмісту ліпідів у бляшках та площі поперечного перерізу бляшок, а також збільшення вмісту колагену у бляшках і товщини фіброзної кришки. Так, LCZ696 показав найкращі результати в пригніченні атеросклерозу й зменшенні рівня прозапальних генів, а також істотно зменшив атеросклероз і запалення в апоЕ-/- мишей порівняно з валсартаном [38].

Отже, перспективним є дослідження PARENT (Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (Sacubitril/Valsartan)), де вивчали ефективність фіксованої комбінації валсартану та сакубітрину в пацієнтів із комбінованою пост/прекапілярною ЛГ [39]. Первинні кінцеві точки – зміна середнього тиску в легеневій артерії (ср.ТЛА) через 6 тижнів активної терапії, а також гостра зміна ср.ТЛА через 3 години після першого приймання комбінації валсартану та сакубітрину. Моніторинг ср.ТЛА здійснили за допомогою пристрою CardioMEMS, імплантованого в дистальні відділи легеневої артерії.

Валсартан і сакубітрин діють синергічно, запобігаючи загибелі клітин кардіоміоцитів і ремо-

делюванню матриксу. Молекулярні механізми валсартану тісно пов'язані із запобіганням гіпертрофії. Валсартан покращує ремоделювання серця, інгібує гуанін-нуклеотид-зв'язувальні білки. Інгібування субодиниці гуанін-нуклеотид-зв'язувального білка альфа-13 (GNA13) індукуює інактивацію або послаблення активності протоонкогенної кінази Src, що призводить до зниження ремоделювання позаклітинного матриксу лівого шлуночка (left ventricular extracellular matrix remodelling, LVEMR) шляхом інгібування матриксних металопротеїнази-2 і металопротеїнази-9, а також білка альфа-1 щільного з'єднання (СХА1). Водночас зменшення гіпертрофії відбувається внаслідок пригнічення епідермального рецептора фактора росту (EGFR). Сакубітрин запобігає розпаду ендогенних вазоактивних пептидів, включаючи натрійуретичні пептиди (ANP, BNP та CNP), а отже обмежує загибель клітин міокарда. Він також зменшує загибель клітин кардіоміоцитів, гіпертрофію та порушення скоротливості міоцитів, інгібуючи гомолог фосфатази та тензину (phosphatase and tensin homologue).

У комбінованому препараті молекулярна синергія може зменшити LVEMR, зменшити загибель клітин кардіоміоцитів і за допомогою валсартану посилити ефекти сакубітрину. Зазначимо, що молекулярні механізми сакубітрину та валсартану не пов'язані з LVEMR, і тільки їх комбінація активує ці молекулярні процеси [40].

У дослідженні A. S. Desai встановлено, що в когорті пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду в тих, хто отримував сакубітрин / валсартан, спостерігали зниження тиску в легеневій артерії через 30 днів порівняно з тими, хто не отримував його [41,42].

Причина швидкого зниження тиску в легеневій артерії під впливом сакубітрину / валсартану полягає в тому, що неперилізин розщеплює низку вазоактивних пептидів, включаючи біологічно активні натрійуретичні пептиди ANP і BNP. Отже, інгібування неперилізіну сакубітрином / валсартаном може збільшувати циркулюючі рівні цих пептидів, що знижують судинний опір, збільшують венозну ємність і посилюють натрійурез зі спрямуванням зниження тиску внутрішнього наповнення.

## Висновки

1. Хронічне обструктивне захворювання легень – захворювання, що характеризується прогресивним зниженням легеневої функції та призводить до виникнення дихальної недостатності. При хронічному обструктивному захворюванні легень на тлі легеневої гіпертензії формується недостатність правого шлуночка, а надалі, навіть без клінічно вираженої серцево-судинної патології, приєднується лівошлуночкова недостатність.

2. Цей каскад патологічних змін супроводжується збільшенням концентрації натрійуретичного пептиду, а саме мозкового натрійуретичного пептиду й ендотеліального натрійуретичного пептиду. Останні використовують передусім як неінвазивний маркер лівошлуночкової серцевої недостатності, але їхня концентрація може підвищуватися при дисфункції правого шлуночка та підвищенні систолічного тиску в легеневій артерії.



3. Натрійуретичний пептид діє як судинорозширювальний засіб, має антипроліферативну активність через шлях G-залежної протеїнкінази, сприяє бронходилатації, спричиняючи вивільнення ацетилхоліну з клітин бронхіального епітелію. Тому натрійуретичні пептиди можуть бути потенційним засобом лікування пацієнтів із серцевими ускладненнями та ХОЗЛ.

4. Основний шлях деградації натрійуретичного пептиду – ферментативне розщеплення нейтральної ендопептидази несприлизіном. Найкращий спосіб продовження «терміну життя» натрійуретичного пептиду – пригнічення деградації натрійуретичного пептиду за допомогою інгібітора несприлизину сакубітрилу.

5. Враховуючи потенційно позитивний ефект натрійуретичних пептидів у групі пацієнтів із поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень і кардіальної патології, необхідно продовжувати дослідження в цій галузі, що зможуть дати вагомий науковий аргументи щодо необхідності введення препаратів комбінованих блокувальних рецепторів ангіотензину – валсартану з інгібітором несприлизину сакубітрилу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 31.10.2022

Після доопрацювання / Revised: 02.12.2022

Прийнято до друку / Accepted: 12.12.2022

#### Відомості про авторів:

Ащеулова Т. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8860-652X](https://orcid.org/0000-0002-8860-652X)

Компанієць К. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7653-9596](https://orcid.org/0000-0001-7653-9596)

Герасимчук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3172-6491](https://orcid.org/0000-0002-3172-6491)

Ситіна І. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5232-7230](https://orcid.org/0000-0001-5232-7230)

#### Information about authors:

Ashcheulova T. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kompaniets K. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Herasymchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Sytina I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] The global impact of respiratory disease / Forum of International Respiratory Societies. 3rd ed. European Respiratory Society, 2021. URL : [https://firsnet.org/images/publications/FIRS\\_Master\\_09202021.pdf](https://firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf)
- [2] Войнаровська Г. П., Асанов Е. О Ішемічна хвороба серця та хронічне обструктивне захворювання легень: актуальна проблема коморбідності у внутрішній медицині. *ScienceRise: Medical Science*. 2020. № 3. P. 20-24. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.203968>
- [3] Потабашній В. А., Князева О. В., Маркова О. Я. Проблеми діагностики та лікування хронічної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень за даними ретроспективного аналізу. *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 2. С. 72-79. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234517>
- [4] Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T. M. Gorter, D. J. van Veldhuisen, J. Bauersachs et al. *European journal of heart failure*. 2018. Vol. 20, Iss. 1. P. 16-37. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1029>
- [5] Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / M. A. Konstam, M. S. Kiernan, D. Bernstein et al. *Circulation*. 2018. Vol. 137, Iss. 20. P. e578-e622. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000560>
- [6] Nephilysin inhibitors as a new approach in the treatment of right heart failure in the course of chronic obstructive pulmonary disease / M. Liczek, I. Panek, P. Damiński et al. *Advances in respiratory medicine*. 2018. Vol. 86, Iss. 5. P. 257-259. <https://doi.org/10.5603/ARM.2018.0042>
- [7] 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / M. Humbert, G. Kovacs, M. M. Hoeper et al. *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43, Iss. 38. P. 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- [8] Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure / L. Long, I. Mordi, C. Bridges et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. Vol. 1, Iss. 1. P. CD003331. <http://doi.org/10.1002/14651858.cd003331.pub5>
- [9] Овчаренко Л. К., Циганенко І. В., Заяць Ю. Б. Хронічна серцева недостатність: причина чи наслідок. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. Т. 22, № 1. С. 196-202. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.196>
- [10] 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 36. P. 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [11] Airflow obstruction, impaired lung function and risk of sudden cardiac death: a prospective cohort study / Y. J. Cheng, Z. G. Chen, F. J. Yao et al. *Thorax*. 2022. Vol. 77, Iss. 7. P. 652-662. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218296>
- [12] Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure / S. Rosenkranz, L. S. Howard, M. Gombert-Maitland, M. M. Hoeper. *Circulation*. 2020. Vol. 141, Iss. 8. P. 678-693. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362>
- [13] NT-proBNP in stable COPD and future exacerbation risk: Analysis of the SPIROMICS cohort / W. W. Labaki, M. Xia, S. Murray et al. *Respiratory medicine*. 2018. Vol. 140. P. 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.005>
- [14] Ibrahim N. E., Januzzi J. L., Jr. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circulation Research*. 2018. Vol. 123, Iss. 5. P. 614-629. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>
- [15] 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 / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker et al. *European Heart journal*. 2016. Vol. 37, Iss. 27. P. 2129-2200. <http://doi:10.1093/eurheartj/ehw128>
- [16] Bodrug N., Luca E. Natriuretic peptides in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2022. Vol. 16, Iss. 1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1186/s43168-022-00132-y>
- [17] The endocrine function of the heart: physiology and involvements of natriuretic peptides and cyclic nucleotide phosphodiesterases in heart failure / C. Lugnier, A. Meyer, A. Charloux et al. *Journal of clinical medicine*. 2019. Vol. 8, Iss. 10. P. 1746. <http://doi:10.3390/jcm8101746>
- [18] Pellicori P., Cleland J. G., Clark A. L. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a breathless conspiracy. *Cardiology Clinics*. 2022. Vol. 40, Iss. 2. P. 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.005>
- [19] Prickett T. C., Espiner E. A. Circulating products of C-type natriuretic peptide and links with organ function in health and disease. *Peptides*. 2020. Vol. 132. P. 170363. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170363>

- [20] Impairment in heart functions and prognostic role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / E. Akpinar, C. Ateş, S. Akpinar, D. Hoşgün. *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2020. Vol. 1, Iss. 22. P. 48. [https://doi.org/10.4103/ejop.ejop\\_30\\_19](https://doi.org/10.4103/ejop.ejop_30_19)
- [21] Therapeutic targets for cardiac fibrosis: From old school to next-gen / J. G. Travers, C. A. Tharp, M. Rubino, T. A. McKinsey. *Journal of Clinical Investigation*. 2022. Vol. 132, Iss. 5. e148554. <https://doi.org/10.1172/JCI148554>
- [22] Michels da Silva D., Langer H., Graf T. Inflammatory and molecular pathways in heart failure – ischemia, HFpEF and transthyretin cardiac amyloidosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, Iss. 9. P. 2322. <https://doi.org/10.1097/ijc.0000000000000007>
- [23] Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease / A. Colliva, L. Braga, M. Giacca, S. Zacchigna. *The Journal of Physiology*. 2020. Vol. 598, Iss. 14. P. 2923-2939. <https://doi.org/10.1113/JP276758>
- [24] Sacubitril/valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring PKG signaling in cardiac fibroblasts / R. Burke, J. Lighthouse, D. Mickelsen, E. Small. *Circulation: Heart Failure*. 2019. Vol. 12, Iss. 4. P. e005565. <http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005565>
- [25] Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase stimulation improves experimental heart failure with preserved ejection fraction / N. Wilck, L. Markó, A. Balogh et al. *JCI Insight*. 2018. Vol. 3, Iss. 4. e96006. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96006>
- [26] Cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze, B. G. Bruneau, H. R. Ramos et al. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17, Iss. 11. P. 698-717. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>
- [27] Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20, Iss. 8. P. 1820. <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>
- [28] Left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction – molecular mechanisms and impact on right ventricular function / F. R. Heinzel, N. Hegemann, F. Hohendanner et al. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2020. Vol. 10, Iss. 5. P. 1541-1560. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-477>
- [29] Heart failure with preserved ejection fraction and adipose tissue: a story of two tales / A. Oh, R. Okazaki, F. Sam, M. Valero-Muñoz. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019. Vol. 6. P. 110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00110>
- [30] Regulation of mitochondria function by natriuretic peptides / M. Domondon, A. Nikiforova, K. DeLeon-Pennell, D. Ilatovskaya. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019. Vol. 317, Iss. 5. P. F1164-F1168. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00384.2019>
- [31] The combination of Valsartan and Sacubitril in the treatment of hypertension and heart failure-an update / P. Nielsen, D. Grimm, M. Wehland et al. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2018. Vol. 122, Iss. 1. P. 9-18. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12912>
- [32] Ashcheulova T. V., Kompaniits K. M., Herasymchuk N. M. Supramolecular complex sacubitril/valsartan – the first representative of a new class of drugs for the treatment of chronic heart failure. *Pathologia*. 2019. Vol. 16, Iss. 3. P. 408-416. <http://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188964>
- [33] Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-nepriylisin inhibitor / R. R. Dargad, M. R. Prajapati, R. R. Dargad, J. D. Parekh. *Indian Heart Journal*. 2018. Vol. 70, Suppl. 1. P. S102-S110. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.002>
- [34] Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології / Л. Г. Воронков, О. Є. Березин, В. Ю. Жаринова та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26, №. 2. С. 11-22. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
- [35] Effects of neutral endopeptidase (nepriylisin) inhibition on the response to other vasoactive peptides in small human resistance arteries: studies with thiorphan and omapatrilat / J. Dalzell, A. Seed, C. Berry et al. *Cardiovascular therapeutics*. 2014. Vol. 32, Iss. 1. P. 13-18. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12053>
- [36] Nepriylisin regulates pulmonary artery smooth muscle cell phenotype through a platelet-derived growth factor receptor – dependent mechanism / V. Karoor, M. Oka, S. Walchak et al. *Hypertension*. 2013. Vol. 61, Iss. 4. P. 921-930. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199588>
- [37] Effect of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF / J. Cunningham, B. Claggett, E. O'Meara et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76, Iss. 5. P. 503-514. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.072>
- [38] Nepriylisin inhibitor–angiotensin II receptor blocker combination therapy (sacubitril/valsartan) suppresses atherosclerotic plaque formation and inhibits inflammation in apolipoprotein E-deficient Mice / H. Zhang, G. Liu, W. Zhou et al. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9, Iss. 1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42994-1>
- [39] Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (Sacubitril/Valsartan) (PARENT) // *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02788656. 2020. URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02788656>
- [40] Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach / O. Iborra-Egea, C. Gálvez-Montón, S. Roura et al. *NPJ systems biology and applications*. 2017. Vol. 3, Iss. 1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41540-017-0013-4>
- [41] Desai A. S. Sacubitril/valsartan lowers pulmonary artery pressures at 30 days in HFREF // *Healio*. 2021, July 20. URL : <https://www.healio.com/news/cardiology/20210720/sacubitrilvalsartan-lowers-pulmonary-artery-pressures-at-30-days-in-hfref>
- [42] Desai A. S. Effects of ARNI treatment on arterial hemodynamics, cardiac remodeling and pulmonary artery pressure in HFREF // *Physicians' Academy for Cardiovascular Education*. 2020. URL : <https://pace-me.org/2020/01/14/effects-of-arni-treatment-on-arterial-hemodynamics-cardiac-remodelling-and-pulmonary-artery-pressure-in-hfref/>

## References

- [1] Forum of International Respiratory Societies. (2021). *The global impact of respiratory disease* (3rd ed.). European Respiratory Society. [https://firsnet.org/images/publications/FIRS\\_Master\\_09202021.pdf](https://firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf)
- [2] Voinarovska, G., & Asanov, E. (2020). Ishemichna khvoroba sertsia ta khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen: aktualna problema komorbidnosti u vnutrishnii medytyni [Ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: the topical problem of comorbidity in internal medicine]. *ScienceRise: Medical Science*, (3), 20-24. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.203968>
- [3] Potabashnii, V. A., Kniazieva, O. V., & Markova, O. Y. (2021). Problemy diahnozyky ta likuvannya khronichnoi ishemichnoi khvoroby sertsia v poiednanni z khronichnym obstruktyvnym zakhvoriuvanniam lehen za danymy retrospektyvnogo analizu [Problems of diagnosis and treatment of chronic ischaemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease according to retrospective analysis]. *Medicni perspektivi*, 26(2), 72-79. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234517>
- [4] Gorter, T. M., van Veldhuisen, D. J., Bauersachs, J., Borlaug, B. A., Celutkienė, J., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Guazzi, M., Harjola, V. P., Heymans, S., Hill, L., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lund, L. H., Lyon, A. R., Mebazaa, A., Mueller, C., Paulus, W. J., Pieske, B., Piepoli, M. F., ... de Boer, R. A. (2018). Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 20(1), 16-37. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1029>
- [5] Konstam, M. A., Kiernan, M. S., Bernstein, D., Bozkurt, B., Jacob, M., Kapur, N. K., Kociol, R. D., Lewis, E. F., Mehra, M. R., Pagan, F. D., Raval, A. N., Ward, C., & American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia (2018). Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 137(20), e578-e622. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>
- [6] Liczek, M., Panek, I., Damiński, P., Jęczeń, O., Jazwiec, J., Kuna, P., & Panek, M. (2018). Nepriylisin inhibitors as a new approach in the treatment of right heart failure in the course of chronic obstructive pulmonary disease. Response to the letter of Siniorkis et al. *Advances in respiratory medicine*, 86(5), 257-259. <https://doi.org/10.5603/ARM.2018.0042>
- [7] Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Bida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., Quint, J. K., ... ESC/ERS Scientific Document Group (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*, 43(38), 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- [8] Long, L., Mordi, I. R., Bridges, C., Sagar, V. A., Davies, E. J., Coats, A. J., Dalal, H., Rees, K., Singh, S. J., & Taylor, R. S. (2019). Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD003331. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003331.pub5>
- [9] Ovcharenko, L. K., Tsiganenko, I. V. & Zaiats Yu. B. (2022). Khronichna sertseva nedostatnist: prychna chy naslidok? [Chronic heart failure: cause or result?]. *Aktualni problemy suchasnoi medytyny*, 22(1), 196-202 [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.196>
- [10] McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC

- Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [11] Cheng, Y. J., Chen, Z. G., Yao, F. J., Liu, L. J., Zhang, M., & Wu, S. H. (2022). Airflow obstruction, impaired lung function and risk of sudden cardiac death: a prospective cohort study. *Thorax*, 77(7), 652-662. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218296>
- [12] Rosenkranz, S., Howard, L. S., Gombert-Maitland, M., & Hoepfer, M. M. (2020). Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation*, 141(8), 678-693. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362>
- [13] Labaki, W. W., Xia, M., Murray, S., Curtis, J. L., Barr, R. G., Bhatt, S. P., Bleecker, E. R., Hansel, N. N., Cooper, C. B., Dransfield, M. T., Wells, J. M., Hoffman, E. A., Kanner, R. E., Paine, R., 3rd, Ortega, V. E., Peters, S. P., Krishnan, J. A., Bowler, R. P., Couper, D. J., Woodruff, P. G., ... Han, M. K. (2018). NT-proBNP in stable COPD and future exacerbation risk: Analysis of the SPIROMICS cohort. *Respiratory medicine*, 140, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.005>
- [14] Ibrahim, N. E., & Januzzi, J. L., Jr (2018). Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circulation research*, 123(5), 614-629. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>
- [15] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [16] Bodrug, N. & Luca, E. (2022). Natriuretic peptides in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Egyptian Journal of Bronchology*, 16(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s43168-022-00132-y>
- [17] Lugnier, C., Meyer, A., Charlou, A., Andrés, E., Gény, B., & Talha, S. (2019). The endocrine function of the heart: physiology and involvements of natriuretic peptides and cyclic nucleotide phosphodiesterases in heart failure. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1746. <https://doi.org/10.3390/jcm8101746>
- [18] Pellicori, P., Cleland, J. G., & Clark, A. L. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a breathless conspiracy. *Cardiology Clinics*, 40(2), 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.005>
- [19] Prickett, T. C., & Espiner, E. A. (2020). Circulating products of C-type natriuretic peptide and links with organ function in health and disease. *Peptides*, 132, 170363. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170363>
- [20] Akpınar, E., Ateş, C., Akpınar, S., & Hoşgün, D. (2020). Impairment in heart functions and prognostic role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eurasian Journal of Pulmonology*, 22(1), 48. [https://doi.org/10.4103/ejop.ejop\\_30\\_19](https://doi.org/10.4103/ejop.ejop_30_19)
- [21] Travers, J. G., Tharp, C. A., Rubino, M., & McKinsey, T. A. (2022). Therapeutic targets for cardiac fibrosis: From old school to next-gen. *Journal of Clinical Investigation*, 132(5), e148554. <https://doi.org/10.1172/JCI148554>
- [22] Michels da Silva, D., Langer, H., & Graf, T. (2019). Inflammatory and molecular pathways in heart failure – ischemia, HFpEF and transthyretin cardiac amyloidosis. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2322. <https://doi.org/10.1097/ijm.000000000000007>
- [23] Colliva, A., Braga, L., Giacca, M., & Zacchigna, S. (2020). Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease. *The Journal of physiology*, 598(14), 2923-2939. <https://doi.org/10.1113/JP276758>
- [24] Burke, R. M., Lighthouse, J. K., Mickelsen, D. M., & Small, E. M. (2019). Sacubitril/valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring PKG signaling in cardiac fibroblasts. *Circulation: Heart Failure*, 12(4), e005565. <http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005565>
- [25] Wilk, N., Markó, L., Balogh, A., Kräker, K., Herse, F., Bartolomaeus, H., Szjártó, I. A., Gollasch, M., Reichhart, N., Strauss, O., Heuser, A., Brockschneider, D., Kretschmer, A., Lesche, R., Sohler, F., Stasch, J. P., Sandner, P., Luft, F. C., Müller, D. N., Dechend, R., ... Haase, N. (2018). Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase stimulation improves experimental heart failure with preserved ejection fraction. *JCI insight*, 3(4), e96006. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96006>
- [26] Goetze, J. P., Bruneau, B. G., Ramos, H. R., Ogawa, T., de Bold, M. K., & de Bold, A. J. (2020). Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology*, 17(11), 698-717. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>
- [27] Cao, Z., Jia, Y., & Zhu, B. (2019). BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 1820. <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>
- [28] Heinzel, F. R., Hegemann, N., Hohendanner, F., Primessnig, U., Grune, J., Blaschke, F., de Boer, R. A., Pieske, B., Schiattarella, G. G., & Kuebler, W. M. (2020). Left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction-molecular mechanisms and impact on right ventricular function. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 10(5), 1541-1560. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-477>
- [29] Oh, A., Okazaki, R., Sam, F., & Valero-Muñoz, M. (2019). Heart failure with preserved ejection fraction and adipose tissue: a story of two tales. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6, 110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00110>
- [30] Domondon, M., Nikiforova, A. B., DeLeon-Pennell, K. Y., & Ilatovskaya, D. V. (2019). Regulation of mitochondria function by natriuretic peptides. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 317(5), F1164-F1168. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00384.2019>
- [31] Nielsen, P. M., Grimm, D., Wehland, M., Simonsen, U., & Krüger, M. (2018). The combination of Valsartan and Sacubitril in the treatment of hypertension and heart failure – an update. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 122(1), 9-18. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12912>
- [32] Ashcheulova, T. V., Kompaniets, K. M., & Herasymchuk, N. M. (2019). Supramolecular complex sacubitril/valsartan – the first representative of a new class of drugs for the treatment of chronic heart failure. *Pathologia*, 16(3), 408-416. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188964>
- [33] Dargad, R. R., Prajapati, M. R., Dargad, R. R., & Parekh, J. D. (2018). Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-nephrilysin inhibitor. *Indian heart journal*, 70 Suppl 1(Suppl 1), S102-S110. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.002>
- [34] Voronkov, L. H., Berezin, O. Ye., Zharinova, V. Yu., Zhebel, V. M., Koval, O. A., Rudyk, Yu. S., Parkhomenko, O. M., & Tseluiko, V. I. (2019). Biologichni markery ta yikh zastosuvannia pry serťsevi nedostatnosti. Konsensus Vseukrainskoi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy, Vseukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz serťsevoi nedostatnosti ta Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z nevidkladnoi kardiologii [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiology Specialists]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(2), 11-22. [in Ukrainian]. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
- [35] Dalzell, J. R., Seed, A., Berry, C., Whelan, C. J., Petrie, M. C., Padmanabhan, N., Clarke, A., Biggerstaff, F., Hillier, C., & McMurray, J. J. (2014). Effects of neutral endopeptidase (nephrilysin) inhibition on the response to other vasoactive peptides in small human resistance arteries: studies with thiorphan and omapatrilat. *Cardiovascular therapeutics*, 32(1), 13-18. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12053>
- [36] Karoor, V., Oka, M., Walchak, S. J., Hersh, L. B., Miller, Y. E., & Dempsey, E. C. (2013). Nephrilysin regulates pulmonary artery smooth muscle cell phenotype through a platelet-derived growth factor receptor-dependent mechanism. *Hypertension*, 61(4), 921-930. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199588>
- [37] Cunningham, J. W., Claggett, B. L., O'Meara, E., Prescott, M. F., Pfeffer, M. A., Shah, S. J., Redfield, M. M., Zannad, F., Chiang, L. M., Rizkala, A. R., Shi, V. C., Lefkowitz, M. P., Rouleau, J., McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., & Zile, M. R. (2020). Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(5), 503-514. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.072>
- [38] Zhang, H., Liu, G., Zhou, W., Zhang, W., Wang, K., & Zhang, J. (2019). Nephrilysin inhibitor-angiotensin II receptor blocker combination therapy (sacubitril/valsartan) suppresses atherosclerotic plaque formation and inhibits inflammation in apolipoprotein E-deficient mice. *Scientific reports*, 9(1), 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42994-1>
- [39] Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (Sacubitril/Valsartan) (PARENT) (2020). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02788656 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02788656>
- [40] Iborra-Egea, O., Gálvez-Montón, C., Roura, S., Perea-Gil, I., Prat-Vidal, C., Soler-Botija, C., & Bayes-Genis, A. (2017). Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ systems biology and applications*, 3(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41540-017-0013-4>
- [41] Desai, A. S. (2021, July 20). Sacubitril/valsartan lowers pulmonary artery pressures at 30 days in HFpEF. *Healio*. <https://www.healio.com/news/cardiology/20210720/sacubitrilvalsartan-lowers-pulmonary-artery-pressures-at-30-days-in-hfref>
- [42] Desai, A. S. (2020). Effects of ARNI treatment on arterial hemodynamics, cardiac remodeling and pulmonary artery pressure in HFpEF. *Physicians' Academy for Cardiovascular Education*. <https://pace-cme.org/2020/01/14/effects-of-arni-treatment-on-arterial-hemodynamics-cardiac-remodelling-and-pulmonary-artery-pressure-in-hfref/>