DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10187

Журавлева М. В.[1,2], Прокофьев А. Б.[1,2], Ших Е. В.[1,2], Сереброва С. Ю.[1,2], Городецкая Г. И.[1,2]

[1] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[2] ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

Новые возможности фармакотерапии у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, прогноз, качество жизни, клиническая фармакология, фармакоэкономика, валсартан + сакубитрил.

Ссылка для цитирования: Журавлева М. В., Прокофьев А. Б., Ших Е. В., Сереброва С. Ю., Городецкая Г. И. Новые возможности фармакотерапии у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(10):88–95.

Резюме

В статье описана клиническая фармакология и представлены данные клинических исследований инновационного лекарственного средства – валсартан + сакубитрил – у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Использование надмолекулярного комплекса валсартан + сакубитрил позволяет повысить качество жизни и улучшить прогноз больных с ХСН. В клиническом исследовании PARADIGM-HF показана высокая эффективность препарата валсартан + сакубитрил по влиянию на комбинированную первичную точку (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация по поводу ХСН) по сравнению с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприлом. В фармакоэкономических исследованиях продемонстрированы преимущества применения препарата валсартан + сакубитрил для бюджета, которые максимально реализуются при длительном применении. Показатель затраты – эффективность препарата валсартан + сакубитрил в фармакотерапии ХСН сопоставим с таковым у статинов для лечения ишемической болезни сердца или имплантации кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной сердечной смерти. Внедрение препарата в практику в условиях российского здравоохранения снижает бюджетные затраты.

Zhuravleva M. V.[1,2], Prokofiev A. B.[1,2], Shih E. V.[1,2], Serebrova S. Yu.[1,2], Gorodetskaya G. I.[1,2]

[1] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

[2] Scientific Center for Evaluation of Medical Products, Moscow, Russia

Novel Possibilities in Pharmacotherapy of Patients With Chronic Heart Failure

Keywords: chronic heart failure; prognosis; life quality; clinical pharmacology; parmacoeconomics; valsartan + sacubitril

For citation: Zhuravleva M. V., Prokofiev A. B., Shih E.V., Serebrova S. Yu., Gorodetskaya G. I. Novel Possibilities in Pharmacotherapy of Patients With Chronic Heart Failure. Kardiologiia. 2018;58(10):88–95.

Summary

In this article we have described clinical pharmacology and data of clinical studies of an innovational drug valsartan + sacubitril in patients with chronic heart failure (CHF). The use of supramolecular complex valsartan + sacubitril allows to elevate quality of life and improve prognosis of patients with CHF. High efficacy of valsartan+sacubitril relative to impact on composite primary end-point (cardiovascular death + hospitalization due to CHF) was demonstrated in the clinical trial PARADIGM-HF in which it was compared with angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril. Advantages of the use of valsartan + sacubitril for the budget were demonstrated in pharmacoeconomic studies. These advantages are maximally realized at long-term administration. Cost-efficacy of the use of valsartan+sacubitril in pharmacotherapy of CHF is comparable with that of statins in the treatment of ischemic heart disease or implantation of a cardioverter-defibrillator in prevention of sudden cardiac death. Thus, introduction of the drug into practice can be expected to reduce budget expenditures.

Актуальные вопросы лечения больных с хронической сердечной недостаточностью

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых серьезных проблем в ведении пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): она является частой причиной госпитализаций, ведет к ранней инвалидизации и преждевременной смерти, а также к росту расходов. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность ХСН в российской популяции составляет 7–10%, при этом

77,3% пациентов имеют II–IV функциональный класс (ФК) по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) [1, 2].

Наблюдается неуклонный рост числа пациентов, страдающих ХСН, в первую очередь, за счет увеличения распространенности факторов риска развития ССЗ (курение, ожирение, избыточное употребление алкоголя), заболеваний, на фоне которых развивается ХСН (артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет – СД, постоянная форма фибрилляции предсердий), и их неадекватного контроля, улучшения выживаемости больных с распространенным инфарктом миокарда и увеличения средней продолжительности жизни в популяции [3].

Пятилетняя выживаемость пациентов с клинически проявляющейся ХСН сопоставима с таковой при некоторых видах онкопатологии. Согласно ретроспективному исследованию, проведенному в Санкт-Петербурге, пятилетняя выживаемость мужчин, страдающих ХСН с клиническими проявлениями, составила 67% [4].

ХСН представляет собой финальный этап сердечно-сосудистого континуума, являясь исходом различных по этиологии и патогенезу заболеваний, поражающих миокард. ХСН вне зависимости от причин (коронаро- и некоронарогенные заболевания миокарда, поражения клапанов, эндокарда, перикарда, нарушения ритма сердца, токсические воздействия и т. д.) становится самостоятельной клинической проблемой и оказывает значительное влияние на прогноз [5].

В течении ХСН особую роль играет острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН), требующая неотложной госпитализации. Госпитализация по поводу ОДСН – одна из самых ресурсозатратных статей расходов вследствие потребности в дорогостоящем наблюдении, обследовании и лекарственной терапии, повышенного риска развития больничных инфекций и др. После эпизода ОДСН риск повторной госпитализации повышается до 44%, а смертность в течение первого года после эпизода ОДСН достигает от 29%, по зарубежным данным [6, 7], до 43% в российской популяции [8].

Патогенез ХСН. Вопросы фармакотерапии ХСН

В XX веке неоднократно менялись концепции патогенеза ХСН. Со сменой представлений о патогенезе изменялись подходы к лечению пациентов страдающих этой патологией.

В соответствии с теорией «слабого миокарда» в основе лечения находились препараты, повышающие сократительную способность миокарда (в первую очередь сердечные гликозиды). В 40–60-е годы XX века господствовала кардиоренальная теория, объясняющая развитие ХСН нарушением выведения натрия и воды – к терапии добавились диуретики. В 60–80-е годы распространение получила гемодинамическая модель – в фармакотерапию стали включать периферические вазодилататоры, негликозидные инотропные средства.

С конца 80-х годов прошлого столетия основной стала нейрогуморальная теория. На ее основе были проведены клинические исследования с препаратами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему (РАС): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТII) – БРА. Самой большой доказательной базой при ХСН обладал представитель класса ингибиторов АПФ эналаприл [9–11].

Согласно современным представлениям, в патогенезе ХСН участвуют следующие процессы:

- активация симпатоадреналовой системы: повышение активности катехоламинов приводит к вазоконстрикции, тахикардии, ускоряет процесс ремоделирования миокарда, повышает риск развития нарушений ритма и ишемии;
- ишемия почек, которая приводит к активации РАС. Под воздействием ренина ангиотензиноген превращается в ангиотензин I, который при участии АПФ конвертируется в АТII. В результате воздействия АТII на рецепторы 1-го типа реализуются негативные эффекты: ремоделирование и фиброз миокарда, повреждение клубочкового аппарата почки, вазоконстрикция и повышение жесткости сосудистой стенки, задержка натрия и воды; стимуляция выработки альдостерона;
- гиперальдостеронизм, который приводит к нарушению обмена электролитов (калия, магния, натрия) и воды, что повышает частоту нарушений ритма; прогрессированию гипертрофии миокарда, усилению апоптоза кардиомиоцитов и фиброза миокарда; локальному внутрисосудистому воспалению, повреждению эндотелиоцитов, периваскулярному фиброзу;
- повышение секреции антидиуретического гормона (вазопрессина) приводит к задержке жидкости, повышает общее периферическое сопротивление сосудов, увеличивает чувствительность рецепторов к катехоламинам, что сопровождается повышением артериального давления (АД) и риска нарушений ритма;
- дисфункция эндотелия, активация провоспалительных и сосудосуживающих (α-фактор некроза опухолей, эндотелин-1 и др.) и снижение уровня противовоспалительных и вазодилатирующих (оксид азота, релаксин и др.) цитокинов приводит к вазоконстрикции, окислительному стрессу, усилению апоптоза кардиомиоцитов и прогрессированию ремоделирования миокарда;
- снижение активности системы натрийуретических пептидов (НУП).

Таким образом, согласно современным представлениям, патогенез ХСН включает многоуровневые сдвиги гомеостаза: гемодинамические нарушения (увеличение пре- и посленагрузки), активацию нейрогуморальных систем, в первую очередь РАС и НУП, воспаление, дисфункцию эндотелия, окислительный стресс. Эти нарушения приводят к полиорганному повреждению, которое способствует ускорению прогрессирования заболевания и ухудшает долгосрочный прогноз [12, 13].

Современные клинические рекомендации предполагают назначение препаратов, обеспечивающих тройную нейрогуморальную блокаду всем пациентам с ХСН II–IV ФК по NYHA: β-адреноблокаторов, блокаторов РАС (ингибиторы АПФ/БРА) и АМКР [12, 13].

На основании данных, полученных в ходе рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), особенностей пациента (возраст, сочетанная патология) осуществляется персонифицированный выбор сочетания следующих препаратов:

- β-адреноблокаторы: метопролола сукцинат замедленного высвобождения, бисопролол, карведилол и небиволол (у пациентов старшего возраста);
- ингибиторы АПФ: наибольшая доказательная база у каптоприла, лизиноприла, фозиноприла и эналаприла;
- БРА (при непереносимости ингибиторов АПФ) – валсартан, кандесартан или лозартан;
- АМКР (спиронолактон или эплеренон) рекомендуется добавлять к стандартной терапии, включающей оптимальные дозы блокаторов РАС и β-адреноблокаторов.

Включение в практику терапии ХСН комбинированной терапии (β-адреноблокатор+ингибитор АПФ/БРА+АМКР) повысило выживаемость пациентов, снизило сердечно-сосудистую и общую смертность и число госпитализаций. Несмотря на это, число пациентов, у которых оптимальная терапия не приводит к значительному улучшению состояния и прогноза, остается очень велико.

Попытки оказать более сильное влияние на нейрогуморальный дисбаланс путем сочетанного назначения ингибитора АПФ и БРА, БРА и прямого ингибитора ренина не увенчались успехом вследствие неприемлемого увеличения частоты нежелательных побочных реакций при применении этих комбинаций [14–16].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи фармакотерапии ХСН, за последние десятилетия смертность и частота повторных госпитализаций значительно не менялись, что подтвердили результаты международных и отечественных исследований [8, 14].

Вопросы диагностики ХСН

ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) – ХСН-НФВ характеризуется комплексом признаков, связанных с неадекватной перфузией органов и задержкой жидкости:

- типичные клинические симптомы (одышка, слабость, повышенная утомляемость, сердцебиение, ортопноэ, отеки);
- характерные объективные признаки (набухание шейных вен, гепатоюгулярный рефлюкс, III тон сердца (ритм галопа), смещение верхушечного толчка влево);
- подтверждение нарушения систолической или диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [3, 12].

Помимо описанных признаков для подтверждения диагноза сердечной недостаточности (СН) в обязательном порядке используются биомаркеры. Исследование биохимических маркеров биологических сред организма позволяет проводить скрининг, дифференциальную диагностику и мониторирование эффективности лекарственной терапии. При ХСН изучаются различные биомаркеры: ренин, эндотелин-1, sP-селектин, адреномедуллин, цитокины, адипонектин и др., однако одним из важнейших и доступных в клинической практике является определение НУП: мозгового натрийуретического пептида (МНУП, BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) [17, 18].

В настоящее время описаны несколько типов НУП: предсердный (А-тип), мозговой (В-тип), С-тип. С момента описания НУП в начале 80-х годов XX века по мере их изучения росла клиническая значимость определения их уровня в крови пациентов для подтверждения ХСН, дифференциальной диагностики с другими состояниями, сопровождающимися сходными симптомами, и оценки прогноза.

Клиническая характеристика пациентов с ХСН, нуждающихся в терапии инновационными препаратами

Согласно данным, полученным в ходе эпидемиологических исследований и ведения регистров, распространенность ХСН в российской популяции в 1,89 раза выше, чем в Европе. Российские пациенты имеют более низкую ФВ, сниженную скорость клубочковой фильтрации (СКФ), более высокую частоту сердечных сокращений (ЧСС), у абсолютного большинства имеется сочетанная патология. На амбулаторном этапе им редко проводятся рекомендованные методы диагностики, а дозы основных препаратов не достигают целевых [8].

На основании российских регистров можно составить портрет типичного российского пациента, страдающего ХСН:

- принадлежность к старшей возрастной группе (старше 65 лет);
- основной этиологический фактор развития ХСН – неконтролируемая АГ и ишемическая болезнь сердца;
- высокая распространенность сочетанной патологии (СД, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек и др.);

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(10).

- наличие нарушений ритма;
- неоптимальные дозы основных лекарственных препаратов (β-адреноблокаторы, блокаторы РАС, АМКР);
- назначение большого количества препаратов, не всегда входящих в клинические рекомендации или прямо противопоказанных при ХСН;
- невысокая приверженность к лекарственной и немедикаментозной терапии.

Частота контроля симптомов ХСН и достижения оптимальных показателей, свидетельствующих о компенсации (АД, ЧСС, отсутствие отеков, хорошая толерантность к физической нагрузке и т. д.), остаются крайне низкими [8, 13].

Учитывая перечисленные факторы, у российских пациентов можно ожидать более тяжелого течения ХСН, более высокой частоты госпитализаций по поводу ОДСН и смертности. Таким образом, несмотря на зачастую более низкие финансовые затраты непосредственно на лекарственную терапию, бремя болезни для общества ожидается выше, чем в европейских странах.

Другой особенностью российских пациентов с ХСН является отсутствие полноценного контроля над заболеванием: более 20% пациентов не достигают оптимального уровня АД и ЧСС [13, 19].

Клиническая фармакология надмолекулярного комплекса валсартан + сакубитрил

Впервые за три десятилетия (с момента начала использования блокаторов РАС, β-адреноблокаторов и АМКР) для применения в РФ зарегистрирован препарат нового класса лекарственных средств для лечения ХСН – надмолекулярный комплекс валсартан + сакубитрил.

Сакубитрил (в исследованиях известен как AHU377) – первый представитель класса ингибиторов неприлизина. Сакубитрил – пролекарство, в организме человека превращается в активный метаболит LBQ657, ингибирующий неприлизин. Неприлизин – эндопептидаза, играющая основную роль в деградации эндогенных пептидов, таких как МНУП, адреномедуллин и брадикинин. Блокада действия неприлизина снижает биодеградацию вазоактивных пептидов, повышает их концентрацию, что способствует реализации целого ряда благоприятных эффектов: уменьшению вазоконстрикции, усилению выведения натрия и воды, подавлению фиброза и ремоделирования миокарда, нефропротекции. При этом нежелательные явления, сопряженные с применением ингибиторов эндопептидаз в клинической практике, вероятно, также будут связаны со снижением деградации вазоактивных пептидов – риск развития ангионевротического отека, частоту развития подобных нежелательных явлений предстоит изучить в будущем [20].

Механизм действия БРА основан на снижении активности РАС на уровне рецепторов ангиотензина 1-го типа ($АТ_1$-рецепторы). Воздействие на эти рецепторы нейтрализует негативные действия ангиотензина: вазоконстрикцию, пролиферацию клеток и миокардиальный фиброз, увеличение выработки альдостерона и катехоламинов, задержку натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина-1. БРА воздействуют на $АТ_1$-рецепторы, образуя прочную связь, что ослабляет эффекты ангиотензина и уменьшает активность РАС. Опосредованная стимуляция рецепторов ангиотензина 2-го типа ($АТ_2$-рецепторы) ведет к вазодилатации, снижению пролиферативной активности, увеличению синтеза оксида азота и усилению натрийуреза. Валсартан – хорошо изученный представитель группы БРА, имеющий высокое сродство к рецепторам АТII; его эффективность и безопасность доказаны при АГ, ХСН (исследование Val-HeFT) [21, 22].

Согласно результатам экспериментальных исследований, сочетанное ингибирование РАС и неприлизина превосходит по эффективности каждую из терапевтических стратегий по отдельности. В отличие от комбинации ингибитора неприлизина и ингибитора АПФ комбинация с БРА не вызывала тяжелых побочных эффектов (в частности, ангионевротического отека). Механизм действия препарата валсартан + сакубитрил представлен на рисунке 1. Воздействие на разные звенья патогенеза позволяет обеспечить более эффективную органопротекцию [20, 22].

Режим дозирования

Рекомендованная стартовая доза препарата валсартан + сакубитрил для пациентов, получавших терапевтические дозы блокаторов РАС, составляет 100 мг 2 раза в сутки, которая при хорошей переносимости через 2–4 нед увеличивается до целевой дозы 200 мг 2 раза в сутки. Пациентам, ранее не получавшим терапию блокаторами РАС, принимавшим их низкие дозы, а также при выраженном нарушении функции печени (класс B по Чайлд–Пью) и почек (расчетная СКФ менее 30 мл/мин/1,72 м^2) начальная доза препарата валсартан + сакубитрил составляет 50 мг 2 раза в сутки. Дальнейший подбор проводят с интервалом 3–4 нед, целевая доза также составляет 200 мг 2 раза в сутки.

Клинически значимые взаимодействия

Валсартан и сакубитрил не являются ни индукторами, ни ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450, потому не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся этим ферментом. Не рекомендуется сочетанное назначение с другими ингибитора-

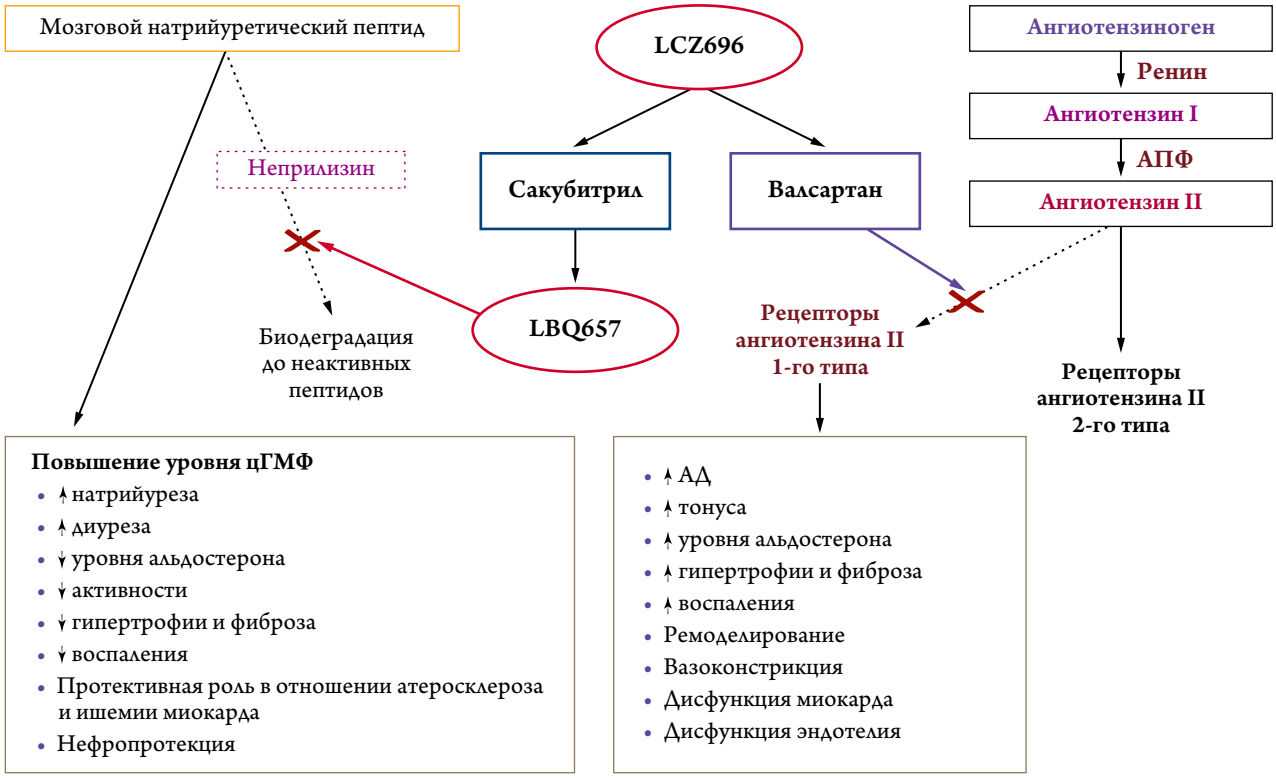

Рис. 1. Механизм действия препарата валсартан+сакубитрил.

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; С-ВНС – симпатическая часть вегетативной нервной системы; АД – артериальное давление.

ми РАС (ингибиторы АПФ, БРА, ингибитор ренина) из-за нарастания частоты и выраженности нежелательных эффектов.

В результате международного многоцентрового двойного слепого клинического исследования с активным контролем PARADIGM-HF, в котором оценивались эффективность и безопасность препарата валсартан + сакубитрил по сравнению с ингибитором АПФ (эналаприл) при лечении пациентов, страдающих ХСН-НФВ, получены доказательства того, что препарат позволяет значительно улучшить качество жизни и прогноз у таких больных [23].

Критерии включения

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие, ХСН II–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ менее 40% (после поправки к протоколу – менее 35%), уровень BNP ≥150 пг/мл или NT-proBNP ≥600 пг/мл, или при наличии госпитализации по поводу ХСН в последние 12 мес BNP ≥100 пг/мл или NT-proBNP ≥400 пг/мл, терапия стабильными дозами ингибитора АПФ/БРА, эквивалентными не менее 10 мг/сут эналаприла.

Пациенты после скринингового обследования включались в открытый вводный период (монотерапия эналаприлом, монотерапия препаратом валсартан + сакубитрил), во время которого оценивалась переносимость обоих препаратов. После вводного периода пациенты рандомизировались в две группы – получающие терапию эналаприлом 10 мг 2 раза в сутки или препаратом валсартан + сакубитрил 200 мг 2 раза в сутки. Валсартан + сакубитрил сравнивался с оптимальной дозой ингибитора АПФ (20 мг/сут), продемонстрировавшей эффективность в ранее проведенных РКИ [9, 10], при этом дозы ингибиторов АПФ в клинической практике при ХСН намного ниже. Медиана наблюдения пациентов в исследовании составила 27 мес, оно было завершено досрочно ввиду явного преимущества препарата валсартан + сакубитрил над стандартной терапией.

Результаты исследования

Эффективность

Первичная конечная точка была комбинированной и включала сердечно-сосудистую смерть и первую госпитализацию по поводу СН. Было продемонстрировано снижение относительного риска наступления первичной конечной точки (ОР) на 20% (ОР 0,80 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,73 до 0,87; p<0,001). На фоне терапии препаратом валсартан + сакубитрил также наблюдалось снижение ОР смерти от всех причин на 16% (ОР 0,84; при 95% ДИ от 0,76 до 0,93; p<0,001), смерти от ССЗ на 20% (ОР 0,80; при 95% ДИ от 0,71 до

0,89; p<0,001), внезапной сердечной смерти на 20% (ОР 0,80; при 95% ДИ от 0,68 до 0,94; p=0,008), госпитализации по поводу СН на 21% (ОР 0,79; при 95% ДИ от 0,71 до 0,89; p<0,001). По сравнению с эналаприлом исследуемый препарат также оказывал положительное влияние на качество жизни: уменьшалась выраженность симптомов и физических ограничений, связанных с СН, согласно Канзасскому опроснику (p=0,001).

При анализе подгрупп пациентов было показано статистически значимое преимущество препарата валсартан + сакубитрил перед эналаприлом по влиянию на первичную конечную точку для всех подгрупп пациентов вне зависимости от возраста, пола, расчетной СКФ, уровня систолического АД (САД), анамнеза ИМ, наличия СД 2-го типа или фибрилляции предсердий (ФП) при рандомизации.

Безопасность

В группе пациентов, получавших валсартан + сакубитрил, чаще развивалась артериальная гипотензия, сопровождающаяся клиническими симптомами (14% против 9,2%; p<0,005), и клинически выраженная артериальная гипотензия с САД менее 90 мм рт. ст. (2,7% против 1,4%; p<0,005), при которой, однако, редко требовалась отмена препарата. В группе LCZ696 отмечалось статистически значимое снижение частоты развития таких серьезных нежелательных явлений, как повышение уровня креатинина более 221 мкмоль/л (3,3% против 4,5%; p=0,007), гиперкалиемия выше 6,0 ммоль/л (4,3% против 5,6%; p<0,007), была ниже частота отмены препарата вследствие развития нежелательных явлений (10,7% против 12,3%; p=0,03). Иные отличия в безопасности не были статистически значимыми.

Таким образом, исследование PARADIGM-HF является эффективным доказательством целесообразности замены блокатора РАС (ингибитор АПФ или БРА) на препарат валсартан + сакубитрил в терапии ХСН.

В течение многих лет попытки создать новые лекарственные препараты для лечения больных с ХСН заканчивались неудачно, поэтому появление принципиально нового препарата, доказавшего влияние на жесткие конечные точки, является большим событием в кардиологии.

Опираясь на результаты исследования PARADIGM-HF, в 2015 г. препарат валсартан + сакубитрил был одобрен Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения пациентов, страдающих ХСН [24, 25].

В настоящее время продолжаются исследования по оценке эффективности и безопасности препарата валсартан + сакубитрил в терапии ХСН с сохранной ФВ ЛЖ и др. [20].

Фармакоэкономические исследования

Появление новой медицинской технологии, даже заведомо более эффективной, чем стандартная, требует оценки целесообразности ее применения с экономической точки зрения – вопрос, которым занимается фармакоэкономика. При фармакоэкономическом анализе проводится оценка не только эффективности и безопасности нового вида вмешательства, но и расчет финансовых затрат и их приемлемости для плательщика (пациент, общество, государство) в целях достижения желаемого результата. Фармакоэкономический анализ включает следующие виды: анализ стоимости болезни, минимизации затрат, затраты–эффективность, затраты–полезность, затраты–выгода, влияние на бюджет; отдельно рассматривают такой метод, как фармакоэкономическое моделирование (построение древа принятия решений и модель Маркова) [26]. Новые лекарственные препараты подвергаются фармакоэкономическим анализам затраты–эффективность (сравнение двух различных по эффективности и стоимости вмешательств) и его варианту затраты–полезность (оценка результатов анализа в единицах полезности, наиболее часто измеряющихся при помощи интегрального показателя QALY – сохраненные годы жизни с поправкой на ее качество). При помощи QALY проводится фармакоэкономическое сравнение вмешательств не только для отдельного пациента, но и для популяции. Благодаря этому появляется возможность оценки экономической эффективности терапии (градация от рентабельной до неприемлемой в зависимости от стоимости 1 QALY; затратная эффективность медицинского вмешательства, по критериям Американской ассоциации сердца и Всемирной организации здравоохранения, до 50 тыс. долларов США оценивается как высокозатратно-эффективная, 50 тыс.–100 тыс. – средняя эффективная, 100 тыс.–150 тыс. – умеренная, более 150 тыс. – затратно-неэффективная технология).

Для получения представлений о долгосрочных эффектах вмешательства до внедрения его в клиническую практику используют моделирование. Наиболее распространено создание моделей Маркова как достаточно гибких и подходящих для изучения длительно текущих хронических заболеваний.

В фармакоэкономических исследованиях, выполненных под руководством J. B. King и соавт., T. A. Gaziano и соавт., A. T. Sandhu и соавт. [27–29], использовавших модели Маркова, продемонстрирована фармакоэкономическая эффективность включения валсартана + сакубитрила в фармакотерапию ХСН-НФВ. В созданных и исследованных моделях показано положительное влияние валсартана + сакубитрила на течение ХСН, что оправдывает увеличение затрат. В среднем показатель затраты–эффективность в указанных моделях

составил около 50 тыс. долларов США/QALY. Затратная эффективность препарата валсартан + сакубитрил меньше, чем ранее появлявшиеся общепринятые стратегии лечения при ССЗ. Например, показатель затратной эффективности оригинального правастатина составлял 54 тыс. – 1,4 млн долларов США/QALY, а имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора – до 108 тыс. долларов США/QALY [30].

В 2018 г. была проведена фармакоэкономическая оценка внедрения препарата валсартан + сакубитрил в отечественную практику терапии ХСН [31]. Основываясь на Марковском моделировании, авторы изучили влияние данного препарата на бюджет системы здравоохранения при лечении пациентов, страдающих сочетанной патологией (ХСН, СД 2-го типа) и имеющих непереносимость ингибиторов АПФ. Было показано, что использование препарата валсартан + сакубитрил обеспечивает снижение бюджетного бремени в трехлетней перспективе более чем на 220 тыс. руб. на каждого пациента, что выражается в экономии более 6 млрд руб. на всю популяцию. Кроме того, показатель затраты–эффективность составил 301 145,7 руб. для препарата валсартан + сакубитрил и 510 621,0 руб. для обычной практики, что также указывает на фармакоэкономическое превосходство препарата валсартан + сакубитрил.

Заключение

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что отражается на увеличении расходов системы здравоохранения на лечение и приводит к увеличению смертности у пациентов с данной патологией. Течение хронической сердечной недостаточности характеризуется высокой частотой госпитализации по причине острой декомпенсации сердечной недостаточности, что является самой ресурсоемкой статьей расходов на лечение больных с хронической сердечной недостаточностью, включает повышение затрат на стационарное лечение, обследование и последующее наблюдение пациентов.

Несмотря на то что патогенез хронической сердечной недостаточности достаточно хорошо изучен, а в арсенале врача имеется большое количество современных методов диагностики (инструментальных и лабораторных, в том числе определение биомаркеров, позволяющих проводить дифференциальную диагностику и мониторинг эффективности и безопасности терапии), а также лекарственные препараты, показавшие свою эффективность в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях и имеющие высокий уровень доказательности и класс рекомендаций в современных рекомендациях по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью, показатели смертности и частота повторных госпитализаций по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности статистически значимо не изменились в последнее десятилетие, что продемонстрировано в ряде российских и зарубежных исследований. Именно поэтому разработка и внедрение в клиническую практику новых групп лекарственных препаратов, улучшающих качество жизни больных, уменьшающих частоту госпитализаций, увеличивающих выживаемость, особенно важны.

По данным исследования PARADIGM-HF, замена блокатора ренин-ангиотензиновой системы инновационным препаратом валсартан + сакубитрил продемонстрировала выраженное положительное влияние на качество жизни и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью, хороший профиль безопасности. В ряде фармакоэкономических, в том числе отечественных исследований продемонстрирована экономическая целесообразность внедрения препарата валсартан + сакубитрил в клиническую практику.

Information about the author:
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
Zhuravleva Marina V. – MD, professor.
E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ageev F. T., Belenkov Y. N., Fomin I. V. et al. Prevalence of chronic heart failure on the European part of Russia – EPOHA–HF study results. Heart Failure Journal 2006;7 (1):112–115. Russian (Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н., Фомин И. В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность 2006;7 (1):112–115.).
2. Belenkov Y. N., Fomin I. V., Mareev V. Y. et al. Prevalence of chronic heart failure on the European part of Russia – EPOHA-HF study results (part 2). Heart Failure Journal 2006;7 (3):3–7. Russian (Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). Журнал Сердечная Недостаточность 2006;7 (3): 3–7.)
3. Fomin I. V. Chronic heart failur in Russia: What have we known, what should we know about and what we have to do. Russian Journal of Cardiology 2016;8 (136):7–13. Russian (Фомин И. В.

Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал 2016;8 (136):7–13).

4. Krasnova O.A., Sitnikova M.Y., Ivanov S.G., Fedotov P.A. Seattle Heart failure model of survival and long-term prognosis efficiency in male patients with Coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology 2012;97 (5):58–62. Russian (Краснова О.А., Ситникова М.Ю., Иванов С.Г., Федотов П.А. Эффективность Сиэттлской модели выживаемости при ХСН для определения долгосрочного прогноза мужчин с ишемической болезнью. Российский кардиологический журнал 2012;97 (5):58–62.)
5. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J 1991;121 (4 Pt 1):1244–1263.
6. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. Eur J Heart Fail 2010;12 (3):239–348.
7. Ho K.K., Anderson K.M., Kannel W.B. et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993;88 (1):107–115.
8. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P. et al. Acute decompensated chronic heart failure and comorbidity, first open regisrty study in Russia. Independed registry ORACUL-RF study. Journal of Cardiology 2015;55 (5):12–21. Russian (Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ–РФ. Кардиология 2015;55 (5):12–21.)
9. Garg R., Yusuf S., for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure JAMA 1995;273 (18):1450–1456.
10. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429–1435.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293–302.
12. ESC GUIDELINES. 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). Eur J Heart Fail 2016;18 (8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf. 592
13. Mareev V.Y., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment. Heart failure Journal 2013;147 (81):407–410. Russian (Мареев В. Ю Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П и соавт. Национальные рекомендации ОССН, РКО И РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность 2013;147 (81):407–410)
14. O'Connor C.M., Miller A.B., Blair J.E. et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. Am Heart J 2010;159:841–849.
15. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358 (15):1547–1559.
16. Skvortsov A.A., Mareev V.Y., Nasonova S.N. et al. Do we have to give triple therapy of different neurohumoral modulators in mild or moderate chronic heart failure patients? (SADKO-CHF study results). Therapeutic Archive 2006;78: (9):61–71. Russian (Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Насонова С.Н. и соавт. Необходима ли тройная комбинация различных групп нейрогормональных модуляторов для лечения больных со стабильной умеренной хронической сердечной недостаточностью? (по результатам исследования САДКО–ХСН). Терапевтический архив 2006;78: (9):61–71.
17. Wilkins M., Redondo J., Brown L. The natriuretic-peptide family. Lancet 1997;349:1307–1310.
18. Panfilova E.Y., Dankovceva E.N., Zateyschikov D.A. New biomarkers of heart failure. Farmateka Journal 2008;12 (166):14–18. Russian (Панфилова Е.Ю., Данковцева Е.Н., Затейщиков Д.А. Новые биомаркеры сердечной недостаточности. Фарматека 2008;12 (166):14–18).
19. Oschepkova E.V., Lasareva N.V., Saltykova D.F., Tereschenko S.N. First results of chronic heart failure registry study. Journal of Cardiology 2015;55 (5):22–28. Russian (Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Салтыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология 2015;55 (5):22–28).
20. Menendez J.T. The Mechanism Of Action Of LCZ696 Cardiac Failure Review 2016;2 (1):40–46.
21. Hubers S.A., Brown N.J. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition. Circulation 2016;133:1115–1124. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 116.023086
22. Tyler J.M., Teerlink J.R. The safety of sacubitril-valsartan for the treatment of chronic heart failure. Expert Opinion on Drug Safety. 2017 Feb;16 (2):257–263. DOI: 10.1080/14740338.2017.1279144
23. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993–1004.
24. EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538. pdf
25. FDA. FDA approves new drug to treat heart failure. Режим доступа: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845. htm
26. Yagudina R.I., Kulikov A.Y. Pharmacoeconomy: overview and methodology. New Pharmacy Journal 2007;9:73–78. Russian (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования. Новая аптека 2007;9:73–78).
27. King J.B., Shah R.U., Bress A.P., Nelson R.E., Bellows B.K. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC: Heart Failure 2016;4 (5):393–402.
28. Gaziano T.A., Fonarow G.C., Claggett B. et al. Cost-effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. JAMA Cardiol 2016;1 (6):666–672. DOI: 10.1001/jamacardio. 2016.1747
29. Sandhu A.T., Ollendorf D.A., Chapman R.H. et al. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Ann Intern Med 2016;165 (10):681–689. DOI: 10.7326/M16–0057
30. Calvert M.J., Freemantle N., Yao G. et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. Eur Heart J 2005;26:2681–2688.
31. Zyrianov S.K., Cheberda A.E., Belousov D.Y. Pharmacoeconomic evaluation of drug treatment patients with chronic heart failure and comorbidity. Rational pharmacotherapy in Cardiology Journal 2018;14 (2):167–175. Russian (Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018;14 (2):167–175).

Поступила 03.06.18 (Received 03.06.18)