

Предварительные результаты исследования влияния применения надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан на потребление ресурсов системы здравоохранения

Серенко К.А.¹, Покровский В.Е.²

¹ — Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, г. Москва

² — Юсуповская больница, г. Москва

Резюме. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. ХСН отличается неблагоприятным прогнозом и большим вкладом в нагрузку на систему здравоохранения. Надмолекулярный комплекс сакубитрил/валсартан показал способность существенно снизить частоту госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи (СМП) в международных рандомизированных контролируемых исследованиях, что делает особенно актуальным проведение российских исследований, посвящённых последствиям внедрения новой тактики лечения ХСН с использованием надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан в реальной клинической практике, что и стало предметом проведённого авторами исследования по оценке потребления ресурсов здравоохранения при его применении. *Методология.* В ходе исследования определялись эпидемиологические характеристики пациентов с сердечной недостаточностью, находящиеся на стандартной терапии, а также последствия перевода пациентов на новую терапию с использованием комплекса сакубитрил/валсартан. Нами было проведено анкетирование 75 врачей амбулаторного звена в 10 крупных городах РФ. В ходе анкетирования врачами были предоставлены агрегированные данные по эпидемиологическим характеристикам пациентов, проведена оценка частоты госпитализаций в связи с ХСН и частоты вызовов СМП. *Результаты.* Подтверждено соответствие эпидемиологических параметров пациентов ранее проведённым российским эпидемиологическим исследованиям. Выявлено существенное снижение частоты госпитализаций и вызовов СМП: за 3 мес наблюдения у пациентов, находящихся на «типичной» терапии, средняя частота госпитализации в связи с утяжелением сердечной недостаточности (СН) составила 0,8 случая на одного пациента, а частота обращения за СМП по причине ухудшения СН — также 0,8. При этом при переводе пациента с бета-адреноблокатора на сакубитрил/валсартан средняя частота госпитализации по поводу утяжеления СН значительно снижалась и составляла за 3 мес 0,3 случая, аналогичная динамика наблюдалась и в отношении вызовов СМП. *Выводы.* Предварительный анализ полученных нами результатов подтверждает высокую эффективность новой терапевтической тактики с использованием надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан в условиях российского здравоохранения в отношении снижения частоты клинически значимых неблагоприятных событий, а именно госпитализаций и обращений за скорой медицинской помощью. Это указывает на потенциально благоприятное влияние данной тактики на нагрузку, испытываемую лечебно-профилактическими учреждениями и целесообразность проведения дальнейших исследований, посвящённых данному вопросу.

Ключевые слова: сакубитрил валсартан, хроническая сердечная недостаточность, ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АРНИ, потребление ресурсов здравоохранения, госпитализация

Preliminary results of investigation regarding influence of sacubitril/valsartan supramolecular complex on healthcare resource consumption

Serenko K.A.¹, Pokrovsky V.E.²

¹ — E.M.Tareev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, Moscow

² — Yusupov hospital, Moscow

Abstract. Chronic heart failure (CHF) is a disease characterized by a number of typical symptoms, which are related to inadequate blood perfusion of internal organs both at rest and under exercise, which often also leads to liquid retention. It has poor prognosis and constitutes considerable burden on healthcare system. Supramolecular sacubitril/valsartan complex

has been shown to significantly reduce frequency of hospitalization and emergency room visits in international RCT`s. This indicates that there is a significant interest in performing local, Russian studies focusing on effects of using sacubitril/valsartan may have on healthcare system burden. *Methodology.* Epidemiological characteristics of patients with CHF receiving “standard” care were assessed. 75 healthcare professionals have been questioned to investigate patient parameters and significant event frequency. The study was carried out in 10 large cities of Russian Federation. Effects of switching patients to the new therapy were also assessed. *Results.* It was confirmed that epidemiological properties of patient population is within parameters found during previous large Russian epidemiological studies. It was found that utilization of sacubitril/valsartan is associated with significant reduction in healthcare resource utilization due to reduction in hospitalizations and emergency service use. Per 3 month of observation, patients receiving standard treatment had average hospitalization frequency of 0,8 and a similar frequency of requiring ambulance dispatch. Switching patients to sacubitril/valsartan resulted in drop of hospitalization frequency to 0,3 (per 3 month of observation) and a similar reduction of ambulance calls. *Conclusions.* Preliminary analysis of data obtained during this study confirms high efficacy of new therapy using sacubitril/valsartan supramolecular complex within Russian healthcare, specifically regarding reduction of clinically significant unfavorable events such as hospitalizations and ambulance calls. This indicates that this treatment approach has potentially beneficial effect on burden experienced by medical facilities and expedience of carrying out further research in this direction.

Keywords: sacubitril/valsartan, chronic heart failure, ARNI, consumption of healthcare resources, hospitalization

Автор, ответственный за переписку:

Покровский Василий Евгеньевич — врач-терапевт; 117186, г. Москва, ул. Нагорная, д.17, корп.6, Юсуповская больница; e-mail: vasily.pokrovsky@gmail.com.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других этиологических причин происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпто-адреналовой, кинин-калликреиновой системы, системы натрийуретических пептидов), с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости, что приводит к дальнейшему нарушению функции сердца (ремоделированию) и других органов мишеней (пролиферации), а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом с их метаболическими потребностями [9].

ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [9].

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации (РФ) являются артериальная гипертензия (АГ) — 95,5%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 69,7%, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или острый коронарный синдром (ОКС) — 15,3%, сахарный диабет — 15,9% [10]. Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН [6].

Распространенность ХСН в различных регионах РФ варьирует в пределах 7—10% [9].

Доля пациентов с ХСН I—IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9% (1998 г.) до 8,8% (2014 г.). За 16 лет число пациентов с любым ФК ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 млн до 14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН III—IV ФК — в 3,4 раза (с 1,76 млн до 6,0 млн человек). Распространенность ХСН I ФК составляет 23%, II ФК — 47%, III ФК — 25% и IV ФК — 5% [9].

Больные ХСН стали достоверно старше: их средний возраст увеличился с 64,0±11,9 лет (1998 год) до 69,9±12,2 лет (2014 г.). Более 65% больных ХСН находятся в возрастных группах старше 60 лет [9].

Соотношение числа женщин, имеющих ХСН, к числу мужчин составляет, примерно, 3:1 [9].

Согласно исследованию ОРАКУЛ, проведенному в 2010—2013 гг. на 2498 пациентах в течение 30 дней после выписки из стационара повторно было госпитализировано 31% пациентов, в течение 90 и 180 дней — по 11%, а к 360 дню — 9,5%. Госпитальная смертность составила 9%, к 30-му дню наблюдения общая смертность составила 13%, в течение 180 дней — 33%, а в течение года — 43% [5].

ХСН зачастую проявляется не снижением систолической функции, а лишь в виде диастолической дисфункции. При этом бессимптомная дисфункция ЛЖ является маркером наступающей или уже имеющейся сердечной недостаточности [1]. По разным данным, у 40—60% пациентов с ХСН диагностируется диастолическая дисфункция при нормальной фракции выброса левого желудочка (ЛЖ). Раннее выявление бессимптомного снижения ФВ ЛЖ менее 40% позволяет раньше начать лечение и, как следствие, замедлить манифестацию заболевания и продлить жизнь больным.

С учётом общего расчётного числа пациентов с СН, тарифов на медицинские услуги и стоимостью лекарственной терапии, прогнозируемые затраты на оказание стационарной медицинской помощи в РФ в 2014 г. составили свыше 520 млрд руб. [7].

Таким образом, решение проблемы заболеваемости и распространённости ХСН для России является одной из важнейших задач и требует улучшения буквально всех составляющих медицинской помощи в отношении этого заболевания, а также дальнейшего изучения лекарственных препаратов, позволяющих предотвратить развитие и вылечить имеющееся уже заболевание ХСН.

Основные принципы лечения ХСН с сохранной фракцией выброса (ФВ): строгий контроль АД, использование диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, лечение связанных заболеваний. При этом бета-блокаторы, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы фосфодиэстеразы, дигоксин, нитраты не влияют положительно на течение и исход заболевания [4, 9].

Лечение ХСН со сниженной ФВ включает воздействие на следствия и причины этого заболевания, изменение образа жизни, фармакотерапию, использование технических средств, кардиореабилитацию и профилактику, образовательные и поддерживающие программы для пациентов. С целью уменьшения симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни используются диуретики, бета-блокаторы, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, гидралазин в сочетании с нитратами, дигоксин, антагонисты альдостерона [4, 9].

Многообещающие результаты показало внедрение в практику терапии ХСН надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан (Юперлио®), являющегося первым представителем нового класса препаратов ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) для терапии ХСН со сниженной ФВ. Препарат Юперлио® доступен в РФ с начала 2017 г.

Впечатляющие результаты эффективности препарата продемонстрировало двойное слепое международное клиническое исследование III фазы PARADIGM-HF с участием 8442 пациентов из 47 стран, в том числе более 800 пациентов было включено в российских центрах [2, 3]. В исследовании принимали участие пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 40%), II–IV функционального класса по классификации NYHA. Пациенты в дополнение к обычной рекомендованной терапии должны были получать или Юперлио®, или эналаприл.

По результатам исследования препарат Юперлио® доказал своё превосходство над эналаприлом по всем основным конечным точкам:

- снижение риска сердечно-сосудистой смерти по причине ухудшения СН на 20%;
- снижение риска внезапной смерти на 20%;
- снижение риска смерти по всем причинам на 16%;
- снижение частоты первой госпитализации по причине утяжеления СН на 20%;
- уменьшение частоты обращений за скорой медицинской помощью (СМП) по причине утяжеления СН на 34% [2, 3].

Было доказано, что продолжительность жизни у пациентов, получавших препарат Юперлио® увеличивалась по сравнению с пациентами на терапии эналаприлом. При этом безопасность препарата Юперлио® сопоставима с эналаприлом. В связи с явным преимуществом терапии Юперлио® исследование PARADIGM-HF было досрочно прекращено по этическим соображениям.

Следует отметить, что снижение частоты госпитализаций является важным как с позиции интересов пациента, так и с позиции более эффективного использования ресурсов системы здравоохранения.

В свете вышесказанного, актуальной является проблема проведения российских исследований, посвящённых последствиям внедрения новой тактики лечения ХСН с использованием надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан в реальной клинической практике в РФ, что и стало предметом проведённого авторами исследования по оценке потребления ресурсов здравоохранения при его применении.

Цели исследования

Целями данного исследования были выявление типичного клинико-демографического портрета пациента с ХСН и оценка влияния использования препарата сакубитрил/валсартан на снижение частоты госпитализаций и обращений за СМП по причине утяжеления сердечной недостаточности.

Методология исследования

В ходе исследования определялись эпидемиологические характеристики пациентов с сердечной недостаточностью, находящиеся на стандартной терапии, т.е. получающие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (блокаторы РААС), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и бета-адреноблокаторы (БАБ).

Нами было проведено анкетирование 75 врачей амбулаторного звена в 10 крупных городах РФ. В ходе анкетирования врачами были предоставлены агрегированные данные по эпидемиологическим характеристикам пациентов, сопутствующей патологии, получаемой терапии, а также оценивались госпитализации и вызовы СМП. В ходе исследования количество госпитализаций и вызовов СМП отслеживались на стандартной терапии в течение 3 мес до перевода на сакубитрил/валсартан, а также в течение 3 мес на терапии сакубитрил/валсартан.

В итоге при проведении исследования были получены агрегированные данные по 1050 пациентам с СН.

Результаты исследования

Эпидемиологические параметры были сходны с опубликованными данными по российской популяции. Средний возраст больных составил 63 года, при

этом в выборке преобладали мужчины. Достаточно высокой оказалась доля работающих: на момент исследования имело работу около четверти пациентов. В то же время обращает на себя то, что более половины всех больных имело I или II группу инвалидности.

Если говорить о клинических характеристиках изученной популяции, то около 60% пациентов имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. Абсолютно у всех пациентов ФВЛЖ составила менее 50%, при этом почти у половины этот показатель были ниже 40%. Одновременно с этим в выборке было выявлено преобладание III функционального класса ХСН — у 58% больных (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных по результатам исследования

Показатели	
Средний возраст пациентов, лет	63
ФВЛЖ 40—49%	51%
ФВЛЖ >40%	49%
Число работающих пациентов	26%
Число пациентов имеющих инвалидность I и II группы	51%
II ФК по NYHA	39%
III ФК по NYHA	58%
Сахарный диабет 2 типа	31%
Инфаркт миокарда в анамнезе	59%
Хроническая болезнь почек	41%
Фибрилляция предсердий (любая форма)	45%
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	13%
Анамнез операций на сердце	30%
Имплантированное устройство (кардиовертер-дефибриллятор или сердечная ресинхронизирующая терапия)	7%

Если говорить о терапии, которую получают пациенты с ХСН, то обращает на себя внимание то, что абсолютно все пациенты принимают те или иные блокаторы РААС, что соответствует российским и международным рекомендациям по лечению данного заболевания. Одновременно с этим, доля бета-адреноблокаторов была несколько ниже (порядка 90%), а антагонисты минералокортикоидных рецепторов получали только $\frac{3}{4}$ больных (табл. 2). Известно, что альдостерон — один из важнейших гормонов сердечно-сосудистой системы, он играет важнейшую роль в патогенезе СН, и это было показано различными клиническими исследованиями. Например, в работах EPNESUS [11] и EMPHASIS-HF [12] было продемонстрировано, что присоединение АМКР к стандартной терапии иАПФ и бета-адреноблокатором дополнительно улучшает клиническое течение и прогноз больных с ХСН. Одновременно с этим мы видим, что в российской практике не все пациенты охвачены этой терапией.

Таблица 2

Типичная терапия пациентов, страдающих ХСН

Группа препаратов	Доля пациентов, получающих группы, %
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	100
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	77
Бета-адреноблокаторы	91

Если говорить о ресурсах здравоохранения, расходуемых на больных ХСН, то в результате работы были получены следующие данные.

За 3 мес наблюдения средняя частота госпитализации в связи с утяжелением СН составила 0,8 случая на одного пациента, а частота обращения за СМП по причине ухудшения СН — также 0,8.

Одновременно с этим, согласно результатам исследования, при переводе пациента с блокатора РААС на сакубитрил/валсартан средняя частота госпитализации по поводу утяжеления СН значительно снижалась и составляла за 3 мес 0,3 случая. Аналогичная частота была показана и для вызовов СМП — 0,3 случая за 3 мес (рис. 1).

Другими словами, в РФ пациент с СН, находящийся на стандартной терапии, фактически раз в квартал госпитализируется и ещё раз в квартал вызывает СМП (рис. 1).

При этом внедрение в практику препарата сакубитрил/валсартан позволяет снизить как частоту госпитализаций по причине ХСН, так и количество вызовов СМП, что, согласно результатам рандомизированных клинических исследований и данной работы, отразится как на снижении смертности больных ХСН, так и уменьшит потребление ресурсов здравоохранения.

Заключение

Проведение исследований влияния внедрения новых методов лечения на течение заболеваний в условиях РФ представляет большой интерес и позволяет дополнить данные зарубежных рандомизированных клинических исследований сведениями, отражающими особенности российской популяции пациентов, клинической практики и системы здравоохранения в целом.

Как стало видно из портрета пациента, многие больные с ХСН не охвачены достаточно давно известными препаратами группы АМКР, значительно улучшающими прогноз пациентов с ХСН, что было доказано в многочисленных клинических исследованиях. При этом в последнее время в руках врачей стали появляться новые возможности ведения таких пациентов, например, препарат сакубитрил/валсартан.

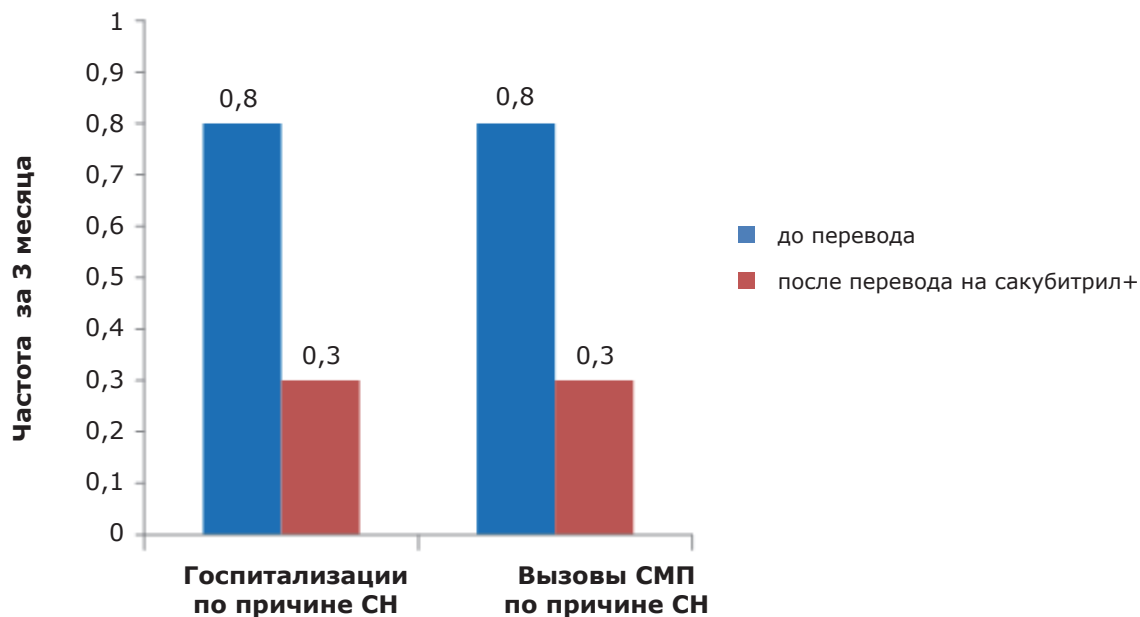


Рис. 1. Предварительные результаты анализа полученных данных

Предварительный анализ полученных нами результатов подтверждает высокую эффективность новой терапевтической тактики с использованием надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан в условиях российского здравоохранения в отношении снижения частоты клинически значимых неблагоприятных событий, а именно

госпитализаций и обращений за скорой медицинской помощью. Это указывает на потенциально благоприятное влияние данной тактики на нагрузку, испытываемую лечебно-профилактическими учреждениями и целесообразность проведения дальнейших исследований, посвящённых данному вопросу.

Литература

1. *Bonneux L., Barendregt J.J., Meeter K., et al.* Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health* 1994; 84: 20.
2. *Desai A.S., Claggett B.L., Packer M., et al.* PARADIGM-HF Investigators. Influence of sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-Day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 241—248.
3. *McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., PARADIGM-HF Investigators and Committees* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371: 993—1004.
4. *Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129.
5. *Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашикевич Д.Д., Витер К.В., 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.
6. *Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С., и др.* Распространённость хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА—ХСН (часть 2). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2006; 7 (3): 3—7.
7. *Горохова С.Г. и др.* О бремени сердечной недостаточности в России. *Лечебное дело.* 2014; 3: 28—32.
8. *Карпов Ю.А., Сорокин Е.В.* Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: показания к назначению и выбор препарата в свете современных знаний. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2015; 1: 21—26.
9. Клинические рекомендации ОССН и РКО. Хроническая сердечная недостаточность (2016 г.). [Электронный ресурс] URL: <http://ossn.ru/news/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost/> (дата обращения: 01.12.2017).
10. *Фомин И.В.* Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016; (8): 7—13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
11. *Pitt B., White H., Nicolau J., et al.*; EPHEUS Investigators. Eplerenone reduced mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 425—431.
12. *Zannad F., McMurray J.J.V., Henry Krum H., et al.* for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364: 11—21.

ЦИТИРОВАТЬ:

Серенко К.А., Покровский В.Е.

Предварительные результаты исследования влияния применения надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан на потребление ресурсов системы здравоохранения // *Качественная клиническая практика.* — 2017. — №4. — С. 53—57.

doi: 10.24411/2588-0519-2017-00030