

Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии сердечной недостаточности селективным антагонистом альдостерона эплереноном

А.В.Рудакова¹, О.М.Моисеева²

¹ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России;

²ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), достигающая 2–3% в популяции взрослого населения стран Европы, и высокая смертность, в 6–7 раз превышающая среднепопуляционные показатели, делают ХСН одной из главных медико-социальных проблем. По данным клинико-эпидемиологического исследования ЭПОХА (госпитальный этап), распространенность ХСН в Российской Федерации составляет 7% [1].

Наибольшее число случаев развития ХСН связано с постинфарктным ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), которое включает в себя цепь последовательных патологических процессов: расширение зоны ишемического повреждения кардиомиоцитов, активацию нейрогуморальных систем, развитие гипертрофии миокарда и сердечного фиброза, а также дилатацию полостей сердца [2, 3]. По данным ряда авторов, даже успешная коронаропластика со стентированием может сопровождаться дилатацией ЛЖ [4].

Некроз кардиомиоцитов приводит к катастрофической потере сократительной способности миокарда, на восстановление которой направлено действие нейрогуморальных систем. Однако адаптивный на начальных стадиях заболевания механизм активации нейрогормонов постепенно приобретает патологический характер, способствуя развитию сердечной недостаточности (СН).

Доказательством роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у больных с инфарктом миокарда (ИМ) служат результаты многочисленных клинических исследований, в которых раннее назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) приводило к увеличению выживаемости пациентов в течение 1-го месяца заболевания: 5 сохраненных жизней на 1 тыс. пролеченных пациентов [5, 6]. Применение ИАПФ в ранние сроки заболевания имело несомненные преимущества перед поздним началом терапии благодаря более значимому снижению частоты фатальных осложнений (на 32% против 26%) в течение 1-го года после перенесенного ИМ [7]. Сочетанное назначение ИАПФ и β-адреноблокаторов (β-АБ), по данным исследования SOLVD-Prevention, улучшало прогноз и выживаемость больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса – ФВ ≤ 35%) [8]. Назначение β-АБ способствовало обратному ремоделированию и профилактике симптомной СН. Об этом свидетельствуют результаты исследования SAVE, в котором назначение терапии β-АБ приводило к снижению сердечно-сосудистой летальности на 30% и частоты развития СН – на 21%, причем эффект не зависел от назначения ИАПФ [9].

Вместе с тем попытки двойной блокады РААС путем ингибирования АПФ и назначения блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в исследовании ONTARGET

не способствовали дополнительному снижению сердечно-сосудистой летальности по сравнению с терапией ИАПФ, но достоверно увеличивали частоту побочных эффектов, связанных с развитием системной гипотензии [10].

Исследование RESOLVD выявило причину недостаточного контроля активности РААС на фоне ингибирования АПФ и блокады рецепторов ангиотензина, связав ее с эффектом «ускользания» и повышением уровня альдостерона [11]. Тенденция к росту концентрации альдостерона в плазме крови отмечена и у пациентов, получавших монотерапию β-АБ [12].

Эти факты легли в основу гипотезы, в соответствии с которой добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии больных с ХСН будет способствовать снижению смертности и частоты госпитализаций в связи с прогрессированием СН. Это было подтверждено на примере больных с ХСН III–IV функционального класса (ФК) и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ≤ 35%) в исследовании RALES, показавшем снижение общей смертности на 30% и прогрессирования СН на 36% в группе больных, получавших терапию спиронолактоном [13].

Однако бесконтрольное применение спиронолактона в комбинации с ИАПФ, последовавшее за оптимистичными результатами исследования RALES, привело к увеличению частоты случаев гиперкалиемии вплоть до развития летальных исходов [14]. Кроме того, спиронолактон, будучи неселективным антагонистом альдостерона, блокировал андрогеновые и стимулировал прогестероновые рецепторы, с чем было связано появление таких характерных нежелательных явлений, как гинекомастия и импотенция у мужчин, а также боли в молочных железах и нарушения менструального цикла у женщин, встречавшиеся у 10% больных в исследовании RALES [13]. В связи с этим большой интерес представляет селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон, избирательно блокирующий продукцию альдостерона и обладающий минимальными побочными эффектами.

Эффективность эплеренона у пациентов с СН после перенесенного ИМ

Общая популяция. Нарушение глобальной сократительной способности миокарда и/или наличие клинических проявлений СН в раннем периоде ИМ ассоциированы с высокими летальностью и частотой повторных госпитализаций, связанных с прогрессированием СН. В частности, у пациентов, имеющих симптомы СН, летальность возрастает на 55% в первые 30 дней с момента развития острого ИМ по сравнению с больными без клинических проявлений СН [15].

В исследовании EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было показано, что эплеренон, назначаемый после ИМ

(в среднем через 7,3 сут) пациентам с СН (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) обеспечивает в течение 30 дней снижение общей смертности на 31% (3,2% по сравнению с 4,6%; $p=0,004$) и сердечно-сосудистой смертности на 32% (3,0% по сравнению с 4,4%; $p=0,003$) [15].

При средней продолжительности наблюдения 16 мес эплеренон обеспечил снижение общей смертности на 15% (с 16,7 до 14,4%; $p=0,008$), сердечно-сосудистой смертности на 17% (с 14,6 до 12,3%; $p=0,005$) и комбинированной конечной точки, включающей смерть или госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам, на 13% (с 30,3 до 26,7%; $p=0,002$) [16]. При этом в группе эплеренона снижалась и средняя длительность госпитализации по поводу СН на 1,6 сут (9,2 сут по сравнению с 10,8 сут; $p=0,019$). Общая длительность госпитализации по поводу СН снизилась при этом на 3,6 сут (13,3 сут по сравнению с 16,9 сут; $p=0,0006$) [31]. Средняя доза эплеренона составила 42,6 мг/сут.

В отличие от исследования RALES, в котором только 11% пациентов получали комбинированную терапию ИАПФ и β -АБ, в исследовании EPHEBUS подобная комбинация встречалась у 75% пациентов. Именно в группе комбинированной терапии добавление эплеренона сопровождалось максимальным снижением общей летальности ($p=0,04$) [16]. Этот факт особенно интересен, если учесть, что комбинация ИАПФ (или БРА) и β -АБ еще до назначения эплеренона вызывает снижение общей смертности на 27%.

Анализ, проведенный ранее с помощью марковского моделирования, показал, что терапия эплереноном 1 тыс. пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ в течение 6 мес после ИМ позволит предотвратить 17 летальных исходов от сердечно-сосудистых причин [17].

Анализ эффективности затрат показал, что в связи с максимальным эффектом эплеренона в 1-й месяц после ИМ коэффициент «затраты/эффективность» при терапии в течение 1-го года после ИМ ниже, чем при терапии в течение всего периода дожития (270,9 тыс. руб./дополнительный 1 год жизни с учетом качества и 520,9 тыс. руб./дополнительный 1 год жизни с учетом качества соответственно), т.е. терапия имеет максимальную экономическую эффективность непосредственно после ИМ [17].

Что касается абсолютной величины коэффициента «затраты/эффективность», в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (quality-adjusted life year – QALY) не должны превышать утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения в той или иной стране [18]. Если же коэффициент эффективности затрат не превышает ВВП на душу населения, медицинская технология является с фармакоэкономической точки зрения высокоэффективной и должна широко применяться в клинической практике. В РФ ВВП на душу населения, по данным за 2013 г., составляет около 465 тыс. руб. (www.gks.ru). Таким образом, терапия эплереноном пациентов с СН в течение 1 года после ИМ может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективной и рекомендоваться пациентам любого возраста в рамках региональных и федеральных программ. Более длительная терапия эплереноном также может рассматриваться в качестве экономически приемлемого вмешательства у пациентов с ИМ.

С увеличением возраста пациентов коэффициент «затраты/эффективность» несколько возрастает в связи с уменьшением периода дожития, а вследствие этого – уменьшением дополнительной продолжительности жизни пациентов при терапии эплереноном, однако и у 75-летних пациентов экономическая эффективность терапии находится в приемлемых для РФ

пределах (603,0 тыс. руб./QALY при терапии на протяжении всего периода дожития и 372,5 тыс. руб./QALY при терапии в течение 1 года после ИМ) [17].

Исследования, проведенные в Великобритании, Франции, США, Германии, Нидерландах, Испании и Швейцарии, также показали, что эплеренон характеризуется высокой эффективностью затрат у пациентов с ХСН после ИМ [19–23].

Пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$. Эффективность эплеренона в исследовании EPHEBUS была наибольшей в группе больных с более выраженными нарушениями глобальной сократительной способности ЛЖ (ФВ $\leq 30\%$) [24]. По сравнению с общей популяцией пациентов, включенных в исследование, в подгруппе больных с ФВ $\leq 30\%$ значительно выше были показатели общей смертности (24,0% по сравнению с 16,7%) и комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую летальность и госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых событий (40,9% по сравнению с 16,7%). Назначение терапии эплереноном в подгруппе больных с ФВ $\leq 30\%$ через 16 мес способствовало снижению общей смертности на 21% ($p=0,012$), сердечно-сосудистой летальности – на 23% ($p=0,008$), комбинированной конечной точки, включающей смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализацию в связи с развитием сердечно-сосудистых осложнений, – на 21% ($p=0,001$), что существенно более результативно, чем в целом по группе больных с ФВ $\leq 40\%$.

В соответствии с результатами марковского моделирования терапия эплереноном 1 тыс. пациентов после ИМ с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ в течение 6 мес позволит предотвратить дополнительно 24 летальных исхода по сравнению со стандартной терапией. Коэффициент «затраты/эффективность» составил для эплеренона в данной группе пациентов 246,4 тыс. руб./QALY при терапии в течение всего периода дожития 64-летних пациентов и 207,1 тыс. руб./QALY при терапии в течение 1 года после ИМ [17].

Очевидно, что при ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ коэффициент «затраты/эффективность» для эплеренона существенно ниже, чем в общей популяции пациентов с СН после ИМ. Вследствие этого при ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ терапия эплереноном в течение всего периода дожития пациентов может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективной стратегии.

Анализ чувствительности результатов к изменению возраста пациентов продемонстрировал, что терапия эплереноном пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ на протяжении всего периода дожития экономически высокоэффективна независимо от возраста пациентов в момент начала терапии [17].

Эффективность эплеренона у пациентов с ХСН II ФК (NYHA)

В соответствии с рекомендациями Европейского и Всероссийского научного общества кардиологов по ведению больных с СН основным показанием для назначения антагонистов альдостерона служит ХСН III и IV ФК.

В исследовании EMPHASIS эффективность эплеренона оценивалась у пациентов с СН умеренной тяжести (II ФК, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, средний возраст – 69 лет; у 50% – ИМ в анамнезе, у 34% – сахарный диабет). Средняя величина ФВ ЛЖ – 26,2 \pm 4,4%. Медиана продолжительности наблюдения – 21 мес. Добавление эплеренона к стандартной терапии обеспечило снижение общей смертности на 24% (12,5% по сравнению с 15,5%; $p=0,008$), сердечно-сосудистой смертности – на 24% (10,8% по сравнению с 13,5%; $p=0,01$), частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин – на 31% (22,3% по сравнению с 29,1%; $p<0,001$). Средняя доза эплеренона составила 39,1 мг/сут [25].

Анализ показал, что преимущества эплеренона сохраняются у пациентов, получающих современную терапию (ИАПФ/БРА и/или β -АБ) [26], и при любом уровне сердечно-сосудистого риска [27]. Кроме того, эплеренон продемонстрировал способность к снижению частоты развития фибрилляции предсердий (2,7% в группе эплеренона и 4,5% в группе стандартной терапии; $p=0,034$) [28].

Марковское моделирование показало, что увеличение средней продолжительности жизни при терапии эплереноном пациентов с ХСН II ФК варьирует от 0,5 года у 75-летних пациентов до 1,089 года у 60-летних пациентов. При этом коэффициент «затраты/эффективность» составляет 398,4 тыс. руб./QALY у пациентов в возрасте 75 лет и 301,2 тыс. руб./QALY у 60-летних пациентов, т.е. для пациентов любого возраста с ХСН терапия эплереноном экономически высокоэффективна [17].

Важно максимально быстро назначать эплеренон пациентам с ХСН II ФК, госпитализированным с СН/ИМ, поскольку в исследовании EMPHASIS было показано увеличение показателей абсолютного снижения риска сердечно-сосудистой летальности/госпитализации по поводу СН при назначении эплеренона в течение 42 дней после госпитализации (с 17,0 до 11,4%) по сравнению с назначением препарата в более поздние сроки (с 13,6 до 10,0%) [29].

Если выбирать между спиронолактоном и эплереноном, последний может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с сахарным диабетом и, вероятно, у пациентов с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом с высоким риском развития сахарного диабета. Кроме того, эплеренон может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с недавним ИМ и у пациентов с ранними стадиями СН и СН умеренной тяжести, т.е. у пациентов, соответствующих критериям включения в исследования EPHEUS и EMPHASIS-HF [30].

Таким образом, у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ независимо от возраста пациента, а также наличия или отсутствия ИМ в анамнезе терапия эплереноном клинически и экономически высокоэффективна. У пациентов с СН и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ после перенесенного ИМ терапия эплереноном также экономически оправдана, при этом клинические преимущества наиболее сильно проявляются при назначении в раннем постинфарктном периоде, что подчеркивает целесообразность включения данного препарата не только в стандарты лечения ИМ на госпитальном и амбулаторном этапах, в стандарты лечения пациентов с ХСН на амбулаторном этапе, но и в формуляры лечебных учреждений.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Сердечная недостаточность*. 2011; 5.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46–215.
- Yousef ZR, Redwood SR, Marber MS. Postinfarction left ventricular remodeling: where are the theories and trials leading us? *Heart* 2000; 83: 76–80.
- Bolognese L, Neskovic A, Parodi G et al. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty Patterns of Left Ventricular Dilation and Long-Term Prognostic Implications. *Circulation* 2002; 106: 2351–7.
- Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998; 97: 2202–12.
- Latini R, Tognoni G, Maggioni AP et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96 712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (7): 1801–7.
- Rodriguez EJ, Eisenberg MJ, Pilote L. Effects of early and late administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 115 (6): 473–9.

- Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (4): 916–23.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Wain CC et al. SAVE Investigators Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (2): 229–36.
- Baker WL, Coleman CI, Kluger J et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009. Published online ahead of print.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.
- The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101: 378–84.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Engl J Med* 1999; 341 (10): 709–17.
- Juurink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–51.
- Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone Reduces 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: 425–31.
- Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
- Рудакова А.В., Моисеева О.М. Эффективность затрат при терапии селективным антагонистом альдостерона эплереноном больных с сердечной недостаточностью. *Артериальная гипертензия*. 2012; 18 (2): 108–17.
- World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization 2001.
- McKenna C, Burch J, Suekarran S et al. A systematic review and economic evaluation of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of aldosterone antagonists for postmyocardial infarction heart failure. *Health Technol Assess* 2010; 14 (24).
- De Pouvoirville G, Solesseb A, Beillat M. Cost-effectiveness analysis of aldosterone blockade with eplerenone in patients with heart failure after acute myocardial infarction in the French context: The EPHEUS study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 515–21.
- Weintraub W, Zhang Z, Mahoney E et al. Cost-Effectiveness of eplerenone compared with placebo in patients with myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure. *Circulation* 2005; 111: 1106–13.
- Croom K, Plosker G. Eplerenone: a pharmaco-economic review of its use in patients with post-myocardial infarction heart failure. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 (10): 1057–72.
- Szucs T, Holm M, Schwenklenks M et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction – an analysis of the EPHEUS study from a Swiss perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20 (3): 193–204.
- Pitt B, Gheorghiu M, Zannad F et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEUS patients with baseline left ventricular ejection fraction $\leq 30\%$. *Eur J Heart Failure* 2006; 8: 295–301.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. EMPHASIS-HF Study Group Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
- Krum H, Shi H, Pitt B et al. Clinical Benefit of Eplerenone in Patients With Mild Symptoms of Systolic Heart Failure Already Receiving Optimal Best Practice Background Drug Therapy: Analysis of the EMPHASIS-HF Study. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 711–8.
- Collier T, Pocock S, McMurray J et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2823–9.
- Svedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (18): 1598–603.
- Girerd N, Collier T, Pocock S et al. Clinical benefits of Eplerenone in patients with systolic NYHA II heart failure when initiated shortly after hospital discharge. *Eur Heart J* 2013; 34: P3304.
- Pitt B, Zannad F. Eplerenone: is it time to add this drug to current heart failure therapy? *Ther Adv Chron Disease* 2012; 3: 5.
- Gheorghiu M, Khan S, Blair J et al. The effects of eplerenone on length of stay and total days of heart failure hospitalization after myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2009; 158: 437–43.