

**Хроническая сердечная  
недостаточность: обновленные  
рекомендации по диагностике и  
лечению. Фокус на инновационную  
терапию**

**Фомин И.В.**

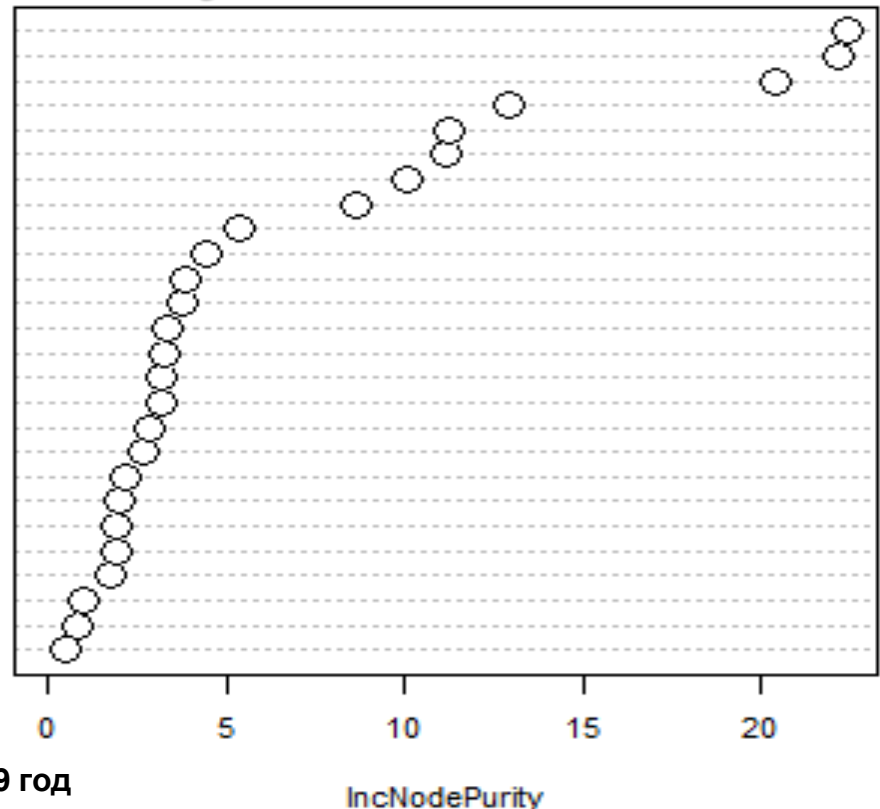
**Нижний Новгород / Кемерово  
10. 10. 2019**

# ЭПОХА-ХСН: Основные этиологические причины формирования ХСН с 1998 по 2017 гг

	АГ	ИБС	ОИМ	ОНМК	ПХ	СД	Пор	ХФП
1998	94,2	56,7	5,8	9,6	9,6	10,6	нд	нд
2002	96,7	71,7	10,8	14,2	7,5	8,3	5,0	нд
2017	95,5	69,7	15,3	12,3	3,0	15,9	0,8	7,8

## Дерево переменных для предсказания формирования ХСН в течение последующих 10 лет

Возраст  
 ЧСС  
 ИМТ  
 СрАД  
 Режим\_терапии  
 САД  
 ПульсАД  
 ДАД  
 Слабость  
 Одышка  
 Стенокардия  
 Пол  
 Блокаторы\_РААС  
 Бета-блокаторы  
 Соль  
 Алкоголь  
 ИМ  
 ОНМК  
 Курение  
 Отеки  
 СД  
 АМКР  
 Физическая\_активность  
 ПХ  
 Гликозиды  
 АГ



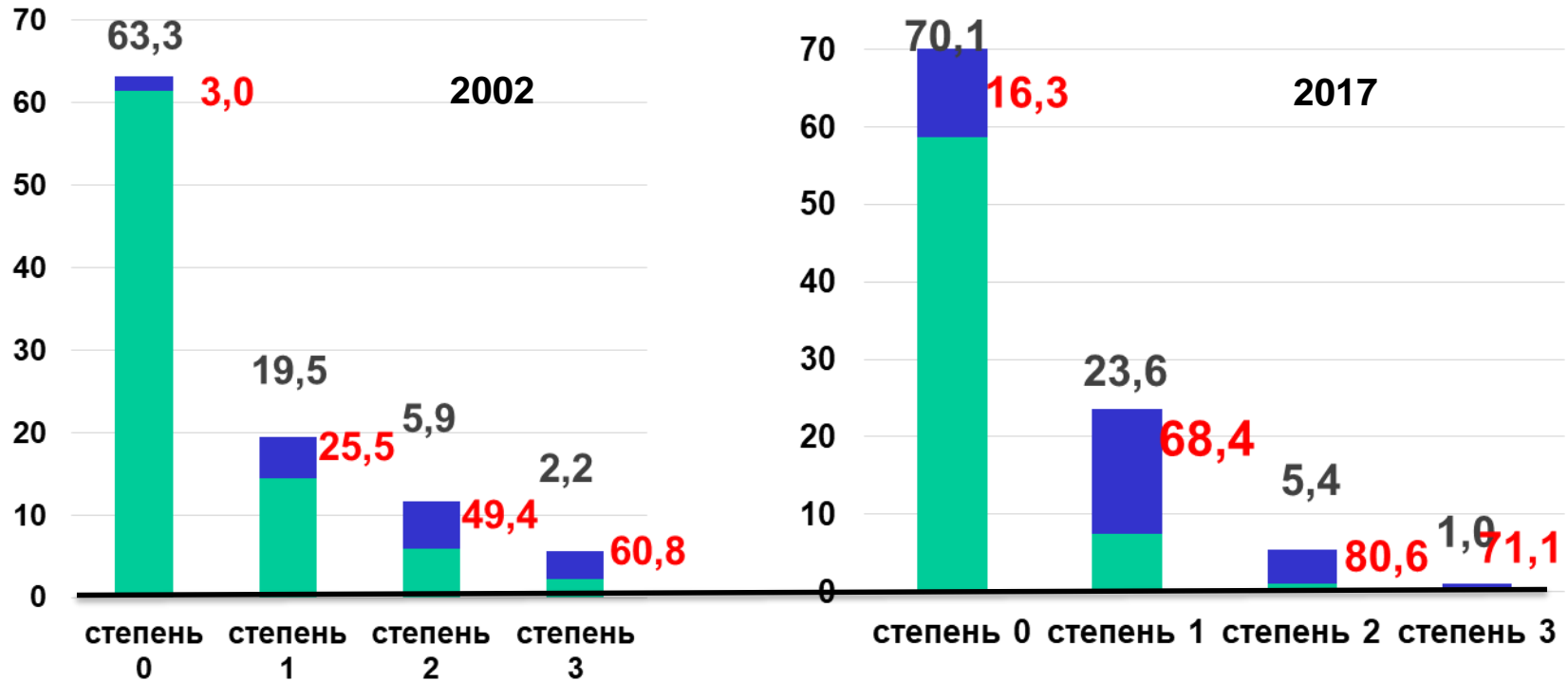
# ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: Динамика распространенности, информированности об АГ, охвате терапией и эффективного контроля АД в европейской части РФ

(%)	NHES I (1960- 1962)	N - I (1971- 1974)	N - II (1976- 1980)	N – III Phase 1 (1988- 1991)	N - III Phase 2 (1999- 2000)	N - III Phase 3 (2009- 2012)	ЭПОХА- АГ (1998)	ЭПОХА -АГ (2002)	ЭПОХА -АГ (2007)	ЭПОХА -АГ (2017)
<b>1</b>	29.7	36.3	31.8	20.4	28,7	32,2	33.9	39,2	41,0	43,3
<b>2</b>	53*	54*	51	73	68,9	84,2	45,8	49,1	64,0	76,9
<b>3</b>	35*	37*	31	55	58,3	75,3	<b>40.5</b>	<b>52,4</b>	<b>69,8</b>	<b>79,3</b>
<b>4</b>	16	16	10	29	31,0	52,9	<b>4.7</b>	<b>7,6</b>	<b>13,8</b>	<b>27,7</b>
<b>5</b>	45	42	32	55	53,1	69,1	<b>11,5</b>	<b>14,5</b>	<b>19,8</b>	<b>35,0</b>

N – NHANES, 1 – распространенность, 2 – информированность, 3 – охват терапией, 4- Контроль АД в популяции, 5 – контроль АД среди леченных

Ю. В. Бадин, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Д. С. Поляков, Е. Г. Артемьева, А. С. Галявич, Т. С. Ионова, Г. М. Камалов, С. Г. Кечеджиева, Н. А. Козиолова, В. Ю. Маленкова, С. В. Мальчикова, Е. А. Смирнова, Е. И. Тарловская, Е. В. Щербинина, Ф. Ю. Валикулова, А. Р. Вайсберг, С. С. Якушин. Кардиология, Том 59, № 1S (2019).

# ЭПОХА-АГ: Достижение целевого АД среди больных АГ в российской популяции



## Эффективность контроля АД и ЧСС у больных АГ и ИБС независимо от принимаемой терапии

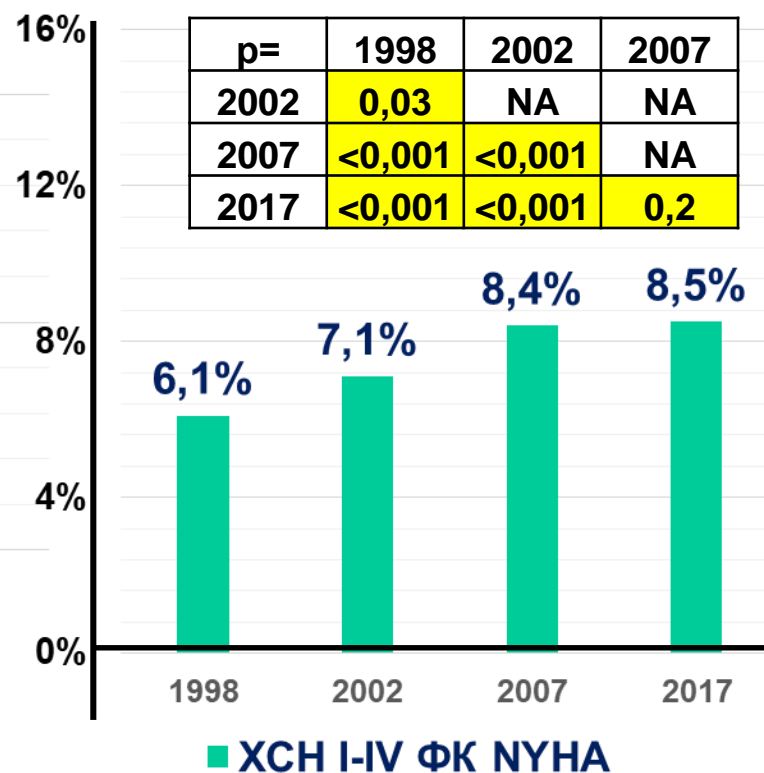
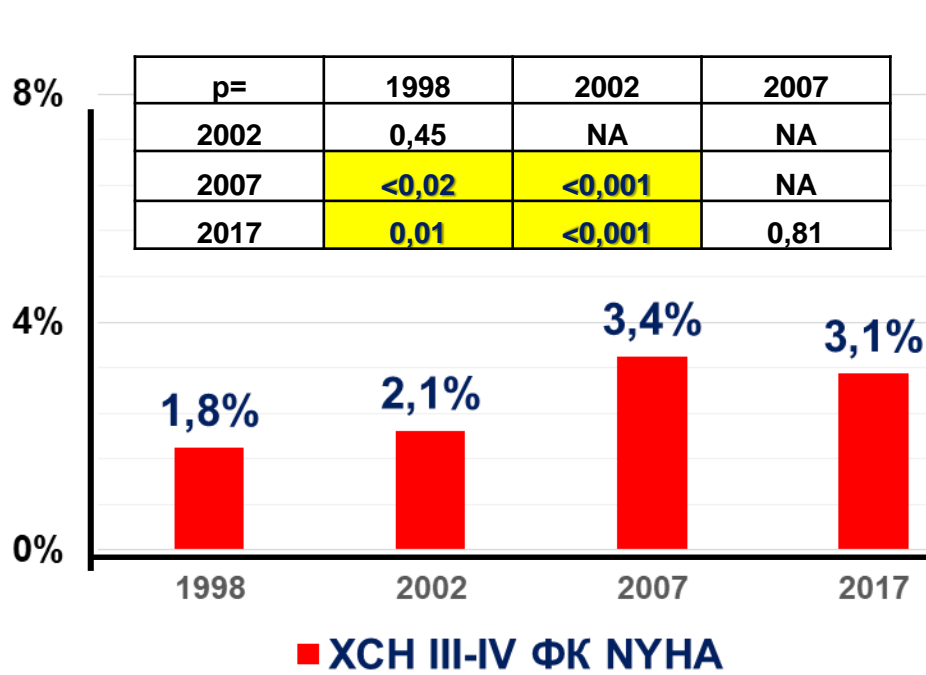
Пол	% АГ	Среднее САД	Среднее ДАД	% тахикардии	ЧСС без хрононегат. средств	ЧСС на фоне хрононегат. средств
Мужчины	<b>95,8</b>	144,4±18,8	87,5±9,7	<b>80,4</b>	<b>77,8±8,2</b>	<b>77,1±10,3</b>
Женщины	<b>83,8</b>	152,2±23,0	89,6±10,6	<b>83,3</b>	<b>78,7±9,5</b>	<b>76,4±9,8</b>
Р м/ж	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,05</b>	<b>0,66</b>	<b>0,27</b>	<b>0,93</b>

**Эффективность контроля АД среди больных АГ – 7,2%  
среди больных ИБС – 13,3%**

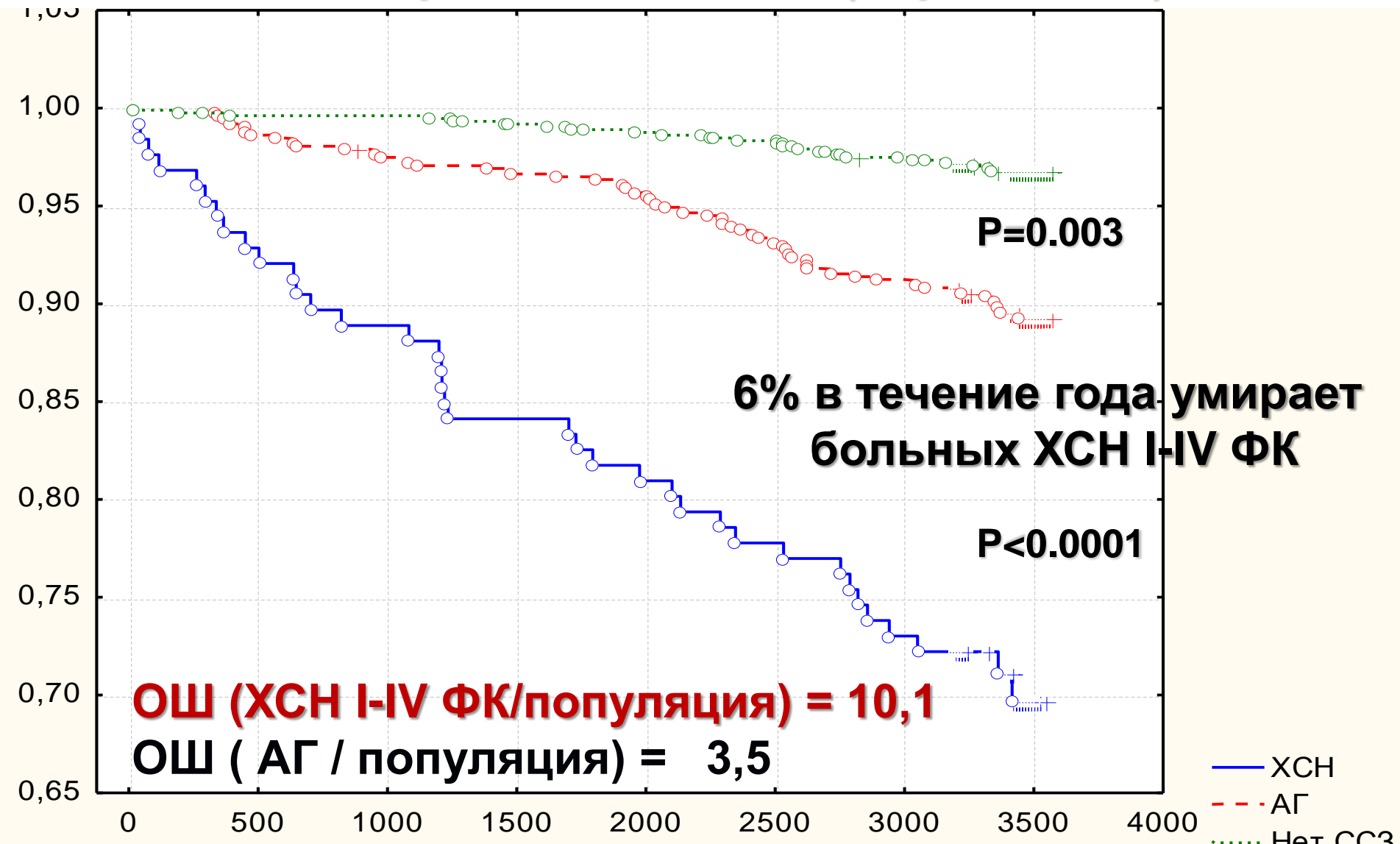
# ЭПОХА-ХСН 1998 – 2017 гг.: Распространённость ХСН различных ФК

год	выборка	участки	семьи	умершие	потерянные
1998	1922	40	100	Пилот Н. Новгород	
2002	19503	339	8534	NA	NA
2007	16736 + 347 (17083)	286	6780	347	2420 (12,4%)
2017	14790+1825 (16615)	299	6930	1825	2420+468= 2886 (16,8%)

Создана когорта с 2002 по 2017 год: 10661 респондент.



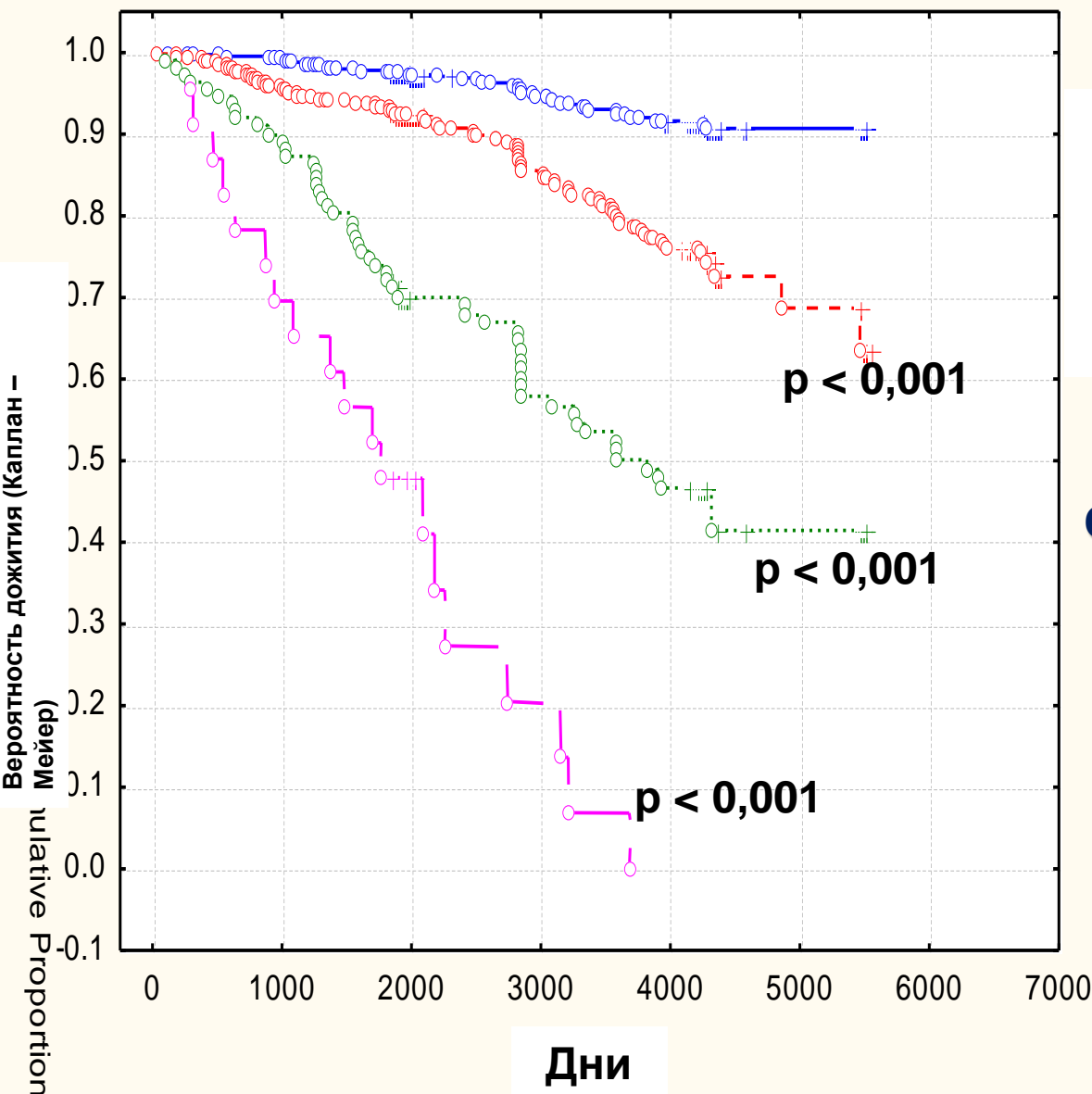
# Кривые выживаемости респондентов за 9 лет в когорте Нижегородской области. (Kaplan-Meier)



Бадин Ю. В., Фомин И. В. Сердечная недостаточность, 2005 г., – М., 2005. – с. 31–32.

Фомин И. В. Сердце. 2007;6 (3):1–6.

# ЭПОХА-ХСН 18 лет: Вероятность дожития от момента постановки диагноза ХСН.



## ХСН I-II ФК

Средняя продолжительность жизни 7,8 года

(макс. количество прожитых лет – 15,1)

Смертность в год: 4,1%

## ХСН III-IV ФК

Средняя продолжительность жизни 4,8 года

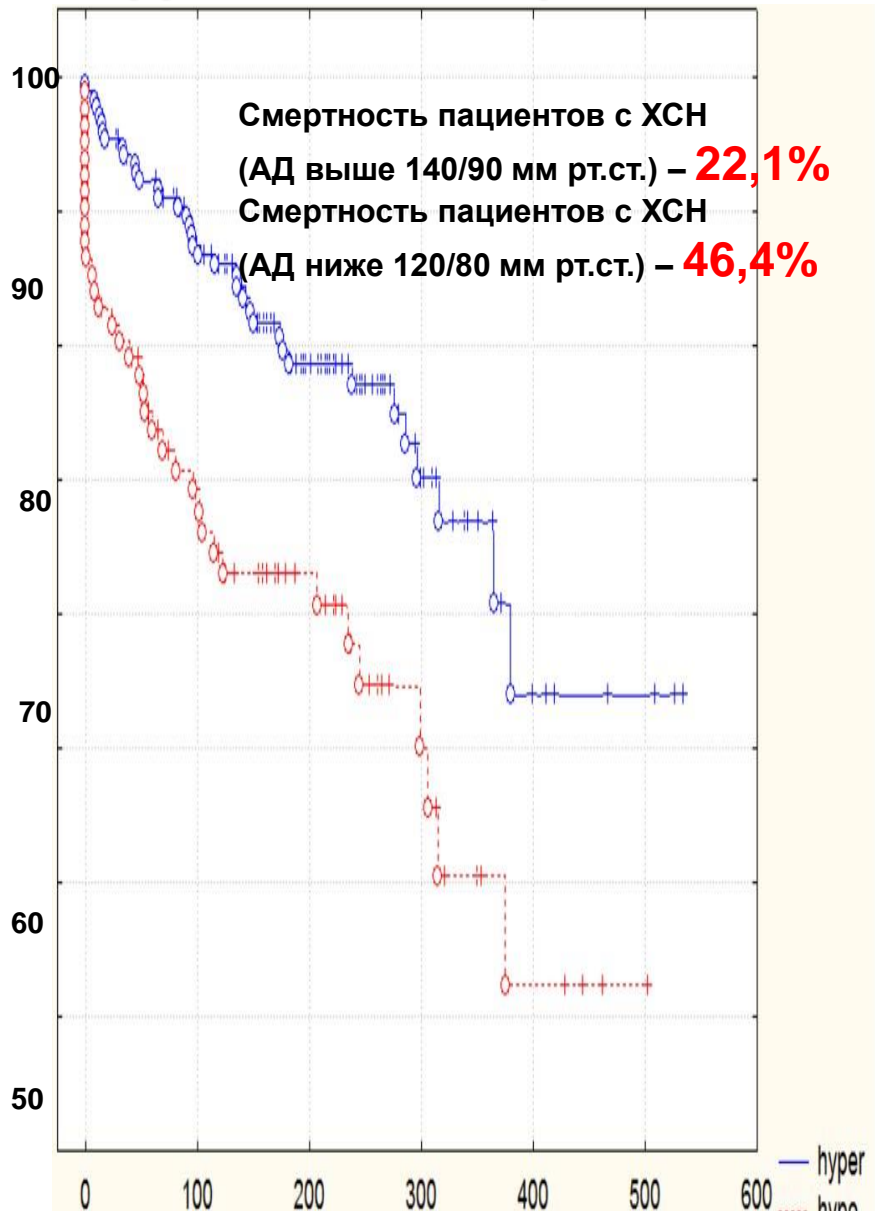
(макс. количество прожитых лет – 10,1)

Смертность в год: 9,91%

- Без ССЗ
- - - ССЗ без ХСН
- ... ХСН I-II ФК
- ХСН III-IV ФК

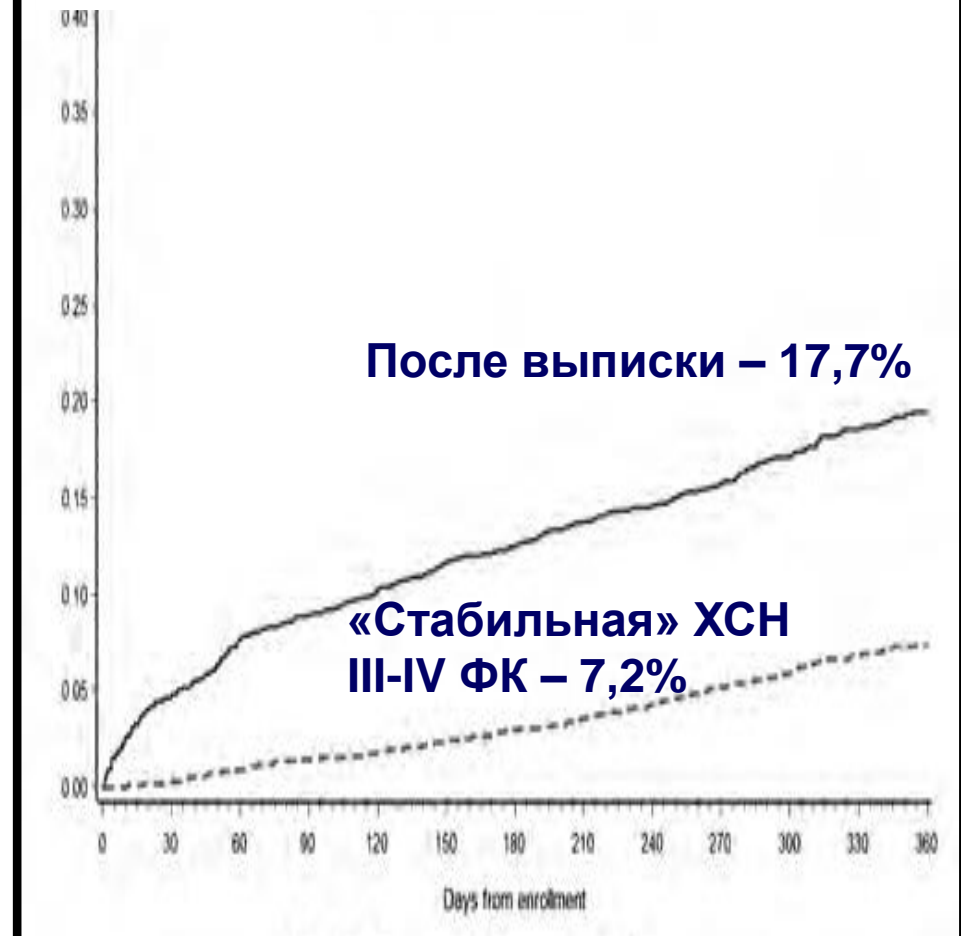


# ЭПОХА-д-ХСН: Общая смертность пациентов с декомпенсацией ХСН после выписки из стационара



Фомин И.В., Поляков Д.С. . Кардиология., 2018 г, № 2, 24-32

## ESC-HF Pilot: Общая смертность в течение года у больных после выписки из стационара и «стабильной» ХСН.



Maggioli AP., Dahlstrom U. et al. Eur J HF 2013;15:808–817.

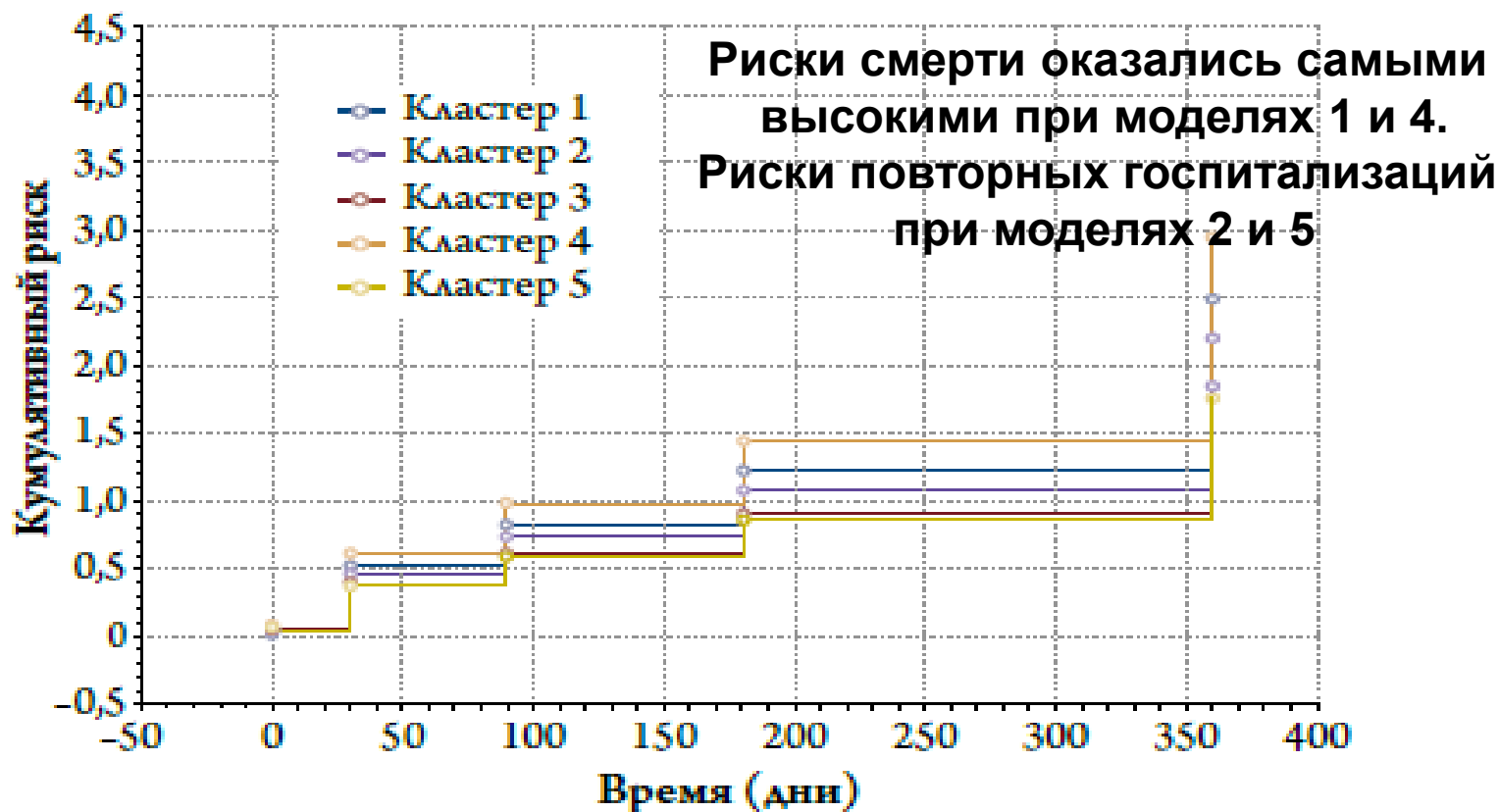
## Динамика рисков смерти в зависимости от времени последнего прогрессирования ХСН.

	≤3 месяца	3-6 месяцев	6-12 месяцев	>12 месяцев	Без предшествующей госпитализ.
<b>ONTARIO</b>	5,3% <b>1 мес=1,7%</b>	14,5% (+9,2) <b>1 мес=3,1%</b>	23,1% (+8,6) <b>1 мес=2,9%</b>	NA	NA
<b>ESC-HF Pilot</b>			<b>17,7%</b>		7,2% (ХСН III-IV ФК)
<b>ЭПОХА-ХСН</b>	18,5% <b>1 мес=6,2%</b>	22,3% (+3,8) <b>1 мес=1,3%</b>	34,1% (+11,8) <b>1 мес=3,9%</b>		6,0% (ХСН I-IV ФК) 9,91% (ХСН III-IV ФК)

**Таким образом: Максимальный риск смерти в РФ имеется у больных ХСН в первые три месяца после последнего случая прогрессирования ХСН**

Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., M.D., et al. N Engl J Med 2006; 355: 260-9.  
Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Кардиология, 2019, в печати

# Павловский регистр (Модель Кокса): Прогноз жизни при различных клинических фенотипов ХСН в РФ



Фенотип 1: анемия + хронический пиелонефрит + гиперфльтрация

Фенотип 2: пневмония + СД + сниженная СКФ + повышенный уровень мочевины

Фенотип 3: отсутствие острой и хронической инфекции, СД и наличие низкой ФВ ( $26 \pm 2,3$  %)

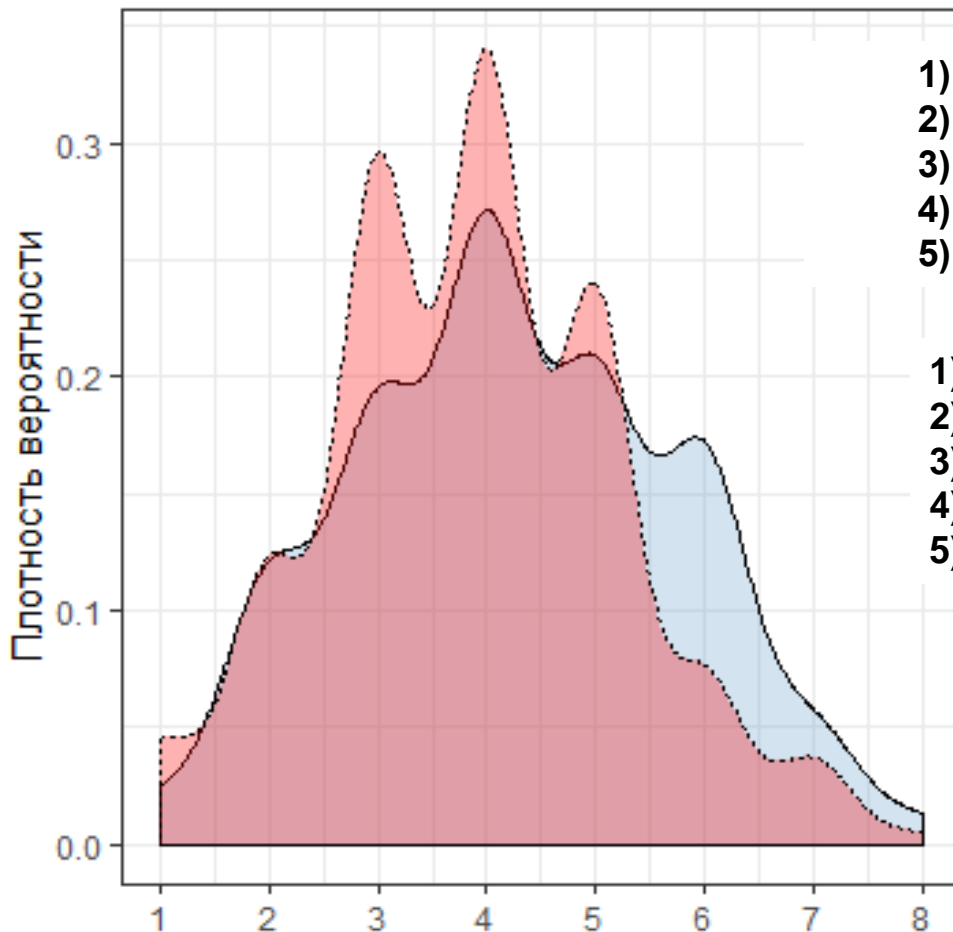
Фенотип 4: пневмония + анемия + ХБП + ФП + тахикардия + сниженная СКФ + мочевины

Фенотип 5: фибрилляция предсердий (тахисистолическая форма).

# ЭПОХА-Д-ХСН: Риски декомпенсации ХСН при различных комбинациях этиологических причин

## Пациенты ХСН любой ФВ

## Мужчины



- 1) АГ + стенокардия + ПИКС, пневмония (6,6%);
- 2) АГ + стенокардия + анемия + ФП (3,8%);
- 3) АГ + стенокардия + СД + пневмония (3,5%);
- 4) АГ + ПостФП + стенокардия + ПИКС (3,5%);
- 5) АГ + ПостФП + ХОБЛ + СД (3,5%)

## Женщины

- 1) АГ + стенокардия + СД + ФП (9,3%);
- 2) АГ + стенокардия + пневмония + ХОБЛ (8,7%);
- 3) АГ + стенокардия + ПИКС + ФП (6,5%);
- 4) АГ + ПостФП + стенокардия + анемия (6,5%);
- 5) АГ + стенокардия + ПИКС + СД (6,2%)

**68% стенокардия не подтвердилась –  
Эквивалент декомпенсации ХСН,  
Ассоциированный в задержкой  
жидкости, тахикардии**

Количество потенциальных этиологических причин ОДСН

# **ЭПОХА-Д-ХСН 2015: Основные заболевания, которые приводят к декомпенсации ХСН.**

<b>1. ИБС, постинфарктный кардиосклероз</b>	<b>17,1%</b>
<b>2. Системный атеросклероз</b>	<b>15,1%</b>
<b>3. ИБС, хроническая форма фибрилляции предсердий</b>	<b>12,7%</b>
<b>4. ИБС, пароксизм фибрилляции предсердий</b>	<b>8,9%</b>
<b>5. ХОБЛ</b>	<b>7,8%</b>
<b>6. ИБС, ДКМП</b>	<b>6,1%</b>
<b>7. ИБС, стабильная стенокардия</b>	<b>6,0%</b>
<b>8. Пневмонии</b>	<b>5,8%</b>
<b>9. ИБС, прогрессирование стенокардии</b>	<b>4,7%</b>
<b>10. ДКМП</b>	<b>3,5%</b>
<b>11. Декомпенсация сахарного диабета</b>	<b>3,5%</b>
<b>12. Пороки сердца</b>	<b>3,1%</b>
<b>13. Гипертонический криз</b>	<b>2,7%</b>
<b>14. Легочное сердце</b>	<b>1,4%</b>
<b>15. ТЭЛА, миокардиты, инфекционный эндокардит</b>	<b>1,6%</b>

# ЭПОХА-Д-ХСН 2015: Степень декомпенсации госпитализированных больных ХСН.

<b>Отек легких</b>	<b>1,6%</b>
<b>ОЛЖН</b>	<b>18,5%</b>
<b>Асцит, анасарка</b>	<b>21,1%</b>
<b>Симптомы декомпенсации</b>	<b>58,8%</b>

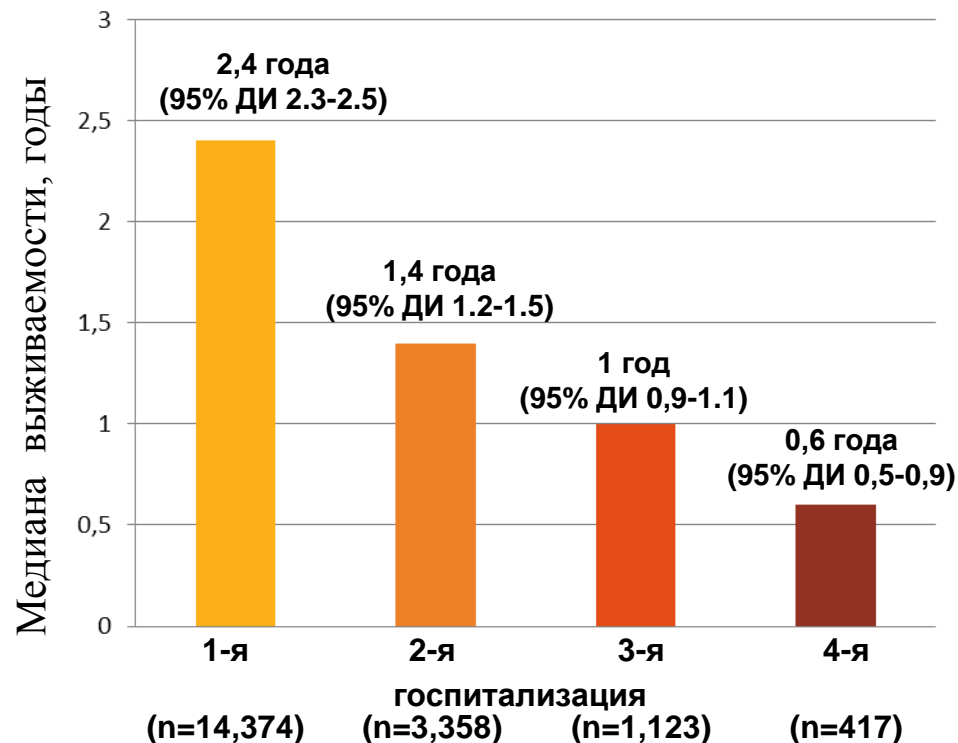
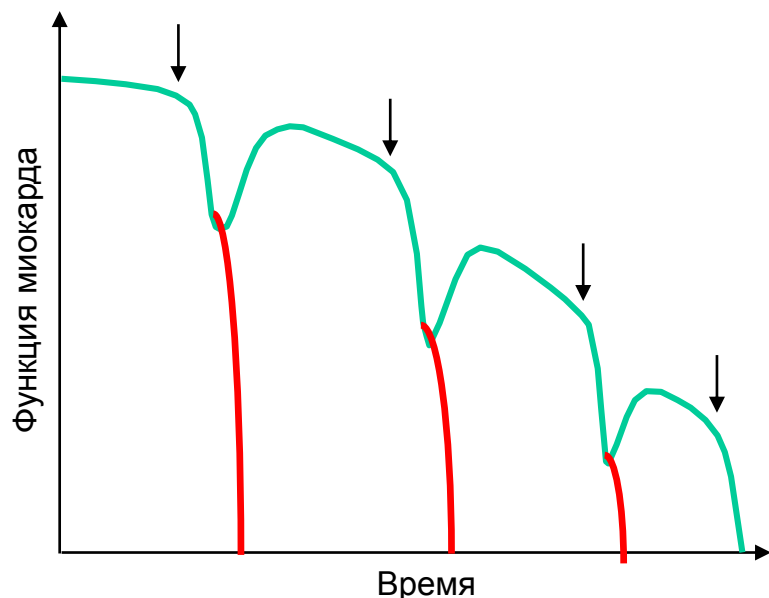
## **Причины декомпенсации:**

- 1. Неэффективное лечение этиологических причин.**
- 2. Нет контроля за ЧСС, особенно, при фибрилляции предсердий.**
- 3. Отсутствие контроля веса у больных.**
- 4. Нет стратегии титрации петлевых диуретиков.**
- 5. Недостаточные дозы основных лекарственных средств (врачи не умеют титровать основные лекарственные средства).**

# Сердечная недостаточность - неуклонно прогрессирующее заболевание с высокой частотой госпитализации

ЭПОХА-Д-ХСН: каждая повторная госпитализация в РФ повышала риск смерти в течение года в **3,6** раза.

Вклад острых событий в прогрессирование сердечной недостаточности.



Gheorghide and Pang. J Am Coll Cardiol 2009;53:557-73.

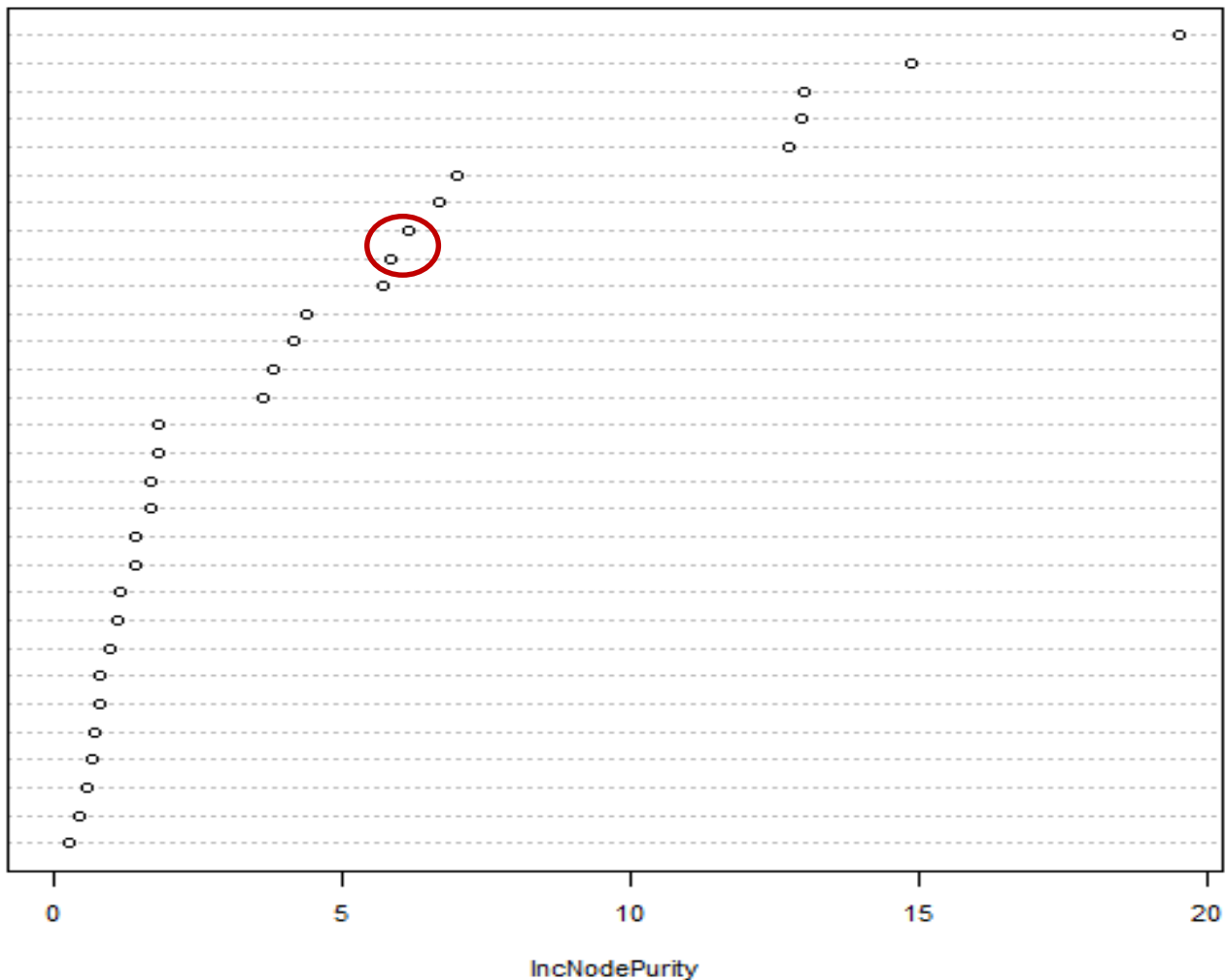
Setoguchi S. et al. Am Heart J. 2007;154:260-6.

Поляков Д.С., Фомин И.В. и др. Сердечная недостаточность, 2016. Т.17., №5, С. 251-259.

# Дерево переменных для предсказания летального исхода в стационаре в первые два дня госпитализации

- ОЛЖН
- ЧСС
- ФВ
- Возраст
- Печень
- ПостМА

- СрАД
- Этиология
- ФВ\_группа
- Пневмония
- ДАД
- Хрипы
- САД
- ПульсАД
- ДКМП
- Анасарка
- АГ
- Госпитализации
- ТЭЛА
- Стенокардия
- Порок
- Ортопноэ
- РПЗ
- Пол
- ХОБЛ\_Астма
- СД
- ПИКС
- ОКС
- Асцит
- Отеки





## **ОРАКУЛ - РФ: Терапия больных ХСН перед поступлением в стационар по поводу декомпенсации ХСН.**

<b>Класс препаратов</b>	<b>Количество больных</b>	<b>Доза &gt;50% от рекомендованной</b>
Ингибиторы АПФ	78% (1734)	38,0% (849)
АРА	10,9% (241)	7,7% (171)
Бета-Адреноблокаторы	73,1% (1607)	35% (773)
Спиронолактон	64% (1410)	16,5% (363)
Диуретики петлевые	80% (1767)	
Тиазиды	12% (212)	0,3% (8)

### **Эффективность лечения в группах больных ХСН, наблюдаемых в ГЦХСН или в поликлиниках города.**

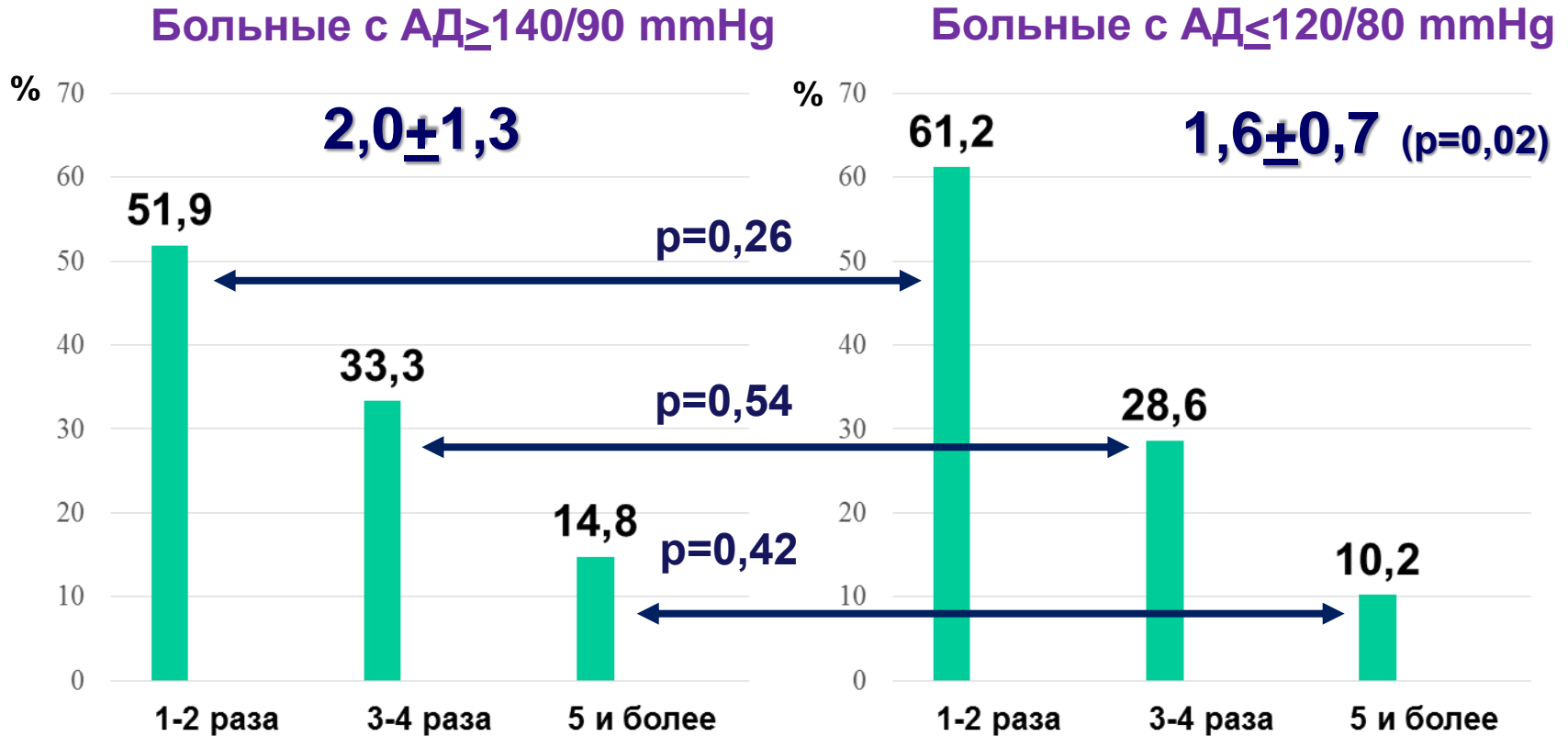
#### **Анализ пациентов через 6 месяца после выписки**

	<b>ГЦХСН (n=244)</b>	<b>Амбулаторное наблюдения (n=243)</b>	<b>p</b>
<b>ИАПФ // АРА</b>	<b>66,3% // 30,6%</b>	<b>36,7% // 18,8%</b>	<b>p=0,0001</b>
<b>Бета-блокаторы</b>	<b>88,4%</b>	<b>56,9%</b>	<b>p=0,00001</b>
<b>Ивабрадин</b>	<b>8,3%</b>	<b>0,92%</b>	<b>p=0,00002</b>
<b>АМКР // Эплеренон</b>	<b>49,8% // 19,7%</b>	<b>25,2% // 1,4%</b>	<b>p= 0,0001</b>
<b>Петлевые диуретики</b>	<b>55,8%</b>	<b>33.1%</b>	<b>p=0,00001</b>

Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. и др. Кардиология, 2015; 5: 12—21

Виноградова Н.Г., и др. Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. № 4 (103). С. 270-278.

# ЭПОХА-Д-ХСН 2015: Число изменений терапии основных лекарственных средств после купирования декомпенсации ХСН.



	$\geq 140/90$ mmHg	АД $\leq 120/80$ mmHg	
<b>Смена терапии</b>	<b>78,5%</b>	<b>57,1%</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Постоянная терапия</b>	<b>21,5%</b>	<b>42,9%</b>	<b>p&lt;0,001</b>

# ЭПОХА: Наиболее часто назначаемое лекарственное средство среди больных ХСН.

**1998 год**

1. Адельфан
2. Атенолол
3. Капотен
4. Клофелин
5. Капозид
6. Кристепин
7. Трирезид
8. Папазол
9. Анаприлин
10. Реланиум

**2002 год**

1. Капотен
2. Энап
3. Кардикет
4. Аспаркам
5. Атенолол
6. Адельфан
7. Корвалол
8. Нитросорбид
9. Дигоксин
10. Гипотиазид

**2007 год**

1. Кардикет
2. Энап
3. Тромбо АСС
4. Капотен
5. Адельфан
6. Эналаприл
7. Престариум
8. Предуктал МВ
9. Фуросемид
10. Конкор

**2014 год**

1. Тромбо АСС
2. Энап
3. Конкор
4. Эгилок
5. Предуктал
6. Энап Н
7. Эфокс
8. Лозап
9. Верошпирон
10. Капотен

	2007	2014	Целевое АД	ЧСС <70 уд. в мин
Энап Н (таб./сутки)	1,6±0,5	1,69±0,48	<b>11,4%</b>	<b>41,8%</b>
Энап (мг/сутки)	17,1±9,0	21,4±17,1		
Эгилок (мг/сутки)	54,1±35,7	47,6±20,8		
<b>Конкор (мг/сутки)</b>	<b>5,3±2,9</b>	<b>4,9±1,8</b>		

# EPHESUS // CHARM: Эплеренон // Спиринолактона – эффективность комбинаций с блокаторами РААС и ББ.

Все больные  
3313 Э vs 3319 Пл

Нет ИАПФ(АРА)+ Нет БАБ  
154 Э vs 170 Пл

Нет ИАПФ(АРА)+ Есть БАБ  
366 Э vs 322 Пл

Есть ИАПФ(АРА)+ Нет БАБ  
691 Э vs 681 Пл

**Есть ИАПФ(АРА)+ Есть БАБ**  
2101 Э vs 2137 Пл

Эплеренон лучше      Плацебо лучше

## EPHESUS

	ЭП	ПЛ	p=
Гинекомастия	0.5%	0.6%	0.70
Импотенция	0.9%	0.9%	1.00
Болезненность молочных желез	0.1%	0.3%	0.63
Гиперкалиемия	8,0%	3,7%	0,01

Кандесартан // n      Плацебо // n      HR

ИАПФ	нет	586/2230	688/2244	
да		564/1573	622/1552	
ББ	нет	611/1701	710/1695	
да		539/2102	600/2101	
СПИ-	нет	880/3160	1041/3167	
да		270/643	269/629	
Все		1150/3803	1310/3796	

Кандесартан лучше      Плацебо лучше

## RALES

	ПЛ	СП
Гинекомастия	1.0%	10,0%
Импотенция	0.9%	0.9%
Болезненность молочных желез	0.1%	2.0%
Гиперкалиемия	1,0%	2,0%

**CHARM**

# Тактические подходы к лечению ХСН в ГЦХСН или в амбулаторных условиях города.

	Группа ГЦХСН (n=244)	Амбулаторное наблюдение (n=243)	p
возраст	69,7 ± 10,6 лет	73,5 ± 11 лет	p=0,009
Пол: м/ж	46,7% / 53,3%	35,6 % / 64,4%	p=0,1
Самоконтроль АД	79,3%	66,6%	p=0,034
Самоконтроль ЧСС	74,8%	35,5%	p=0,00001
Самоконтроль веса	53,3%	30,1%	p= 0,0006
Принимают все, но изменили дозы	54,1%	36,7%	p=0,01

Городской центр ХСН	До лечения (n=244)	Через 6 месяцев (n=241)	p
SBP mm Hg, mean+SD	137,4±21,6	130,6+17,8	p=0,03
DBP mm Hg, mean+SD	79,1± 13,4	76,7+11,4	p=0,2
HR b.p.m., mean+SD	76,1±13,1	70,1+12,4	p<0,001
<b>Выписанные пациенты из стационара</b>			
SBP mm Hg, mean+SD	140,6+22,7	143+31,6	p=0,8
DBP mm Hg, mean+SD	82,8+14	80,1+15,5	p=0,1
HR b.p.m., mean+SD	76,4+16,4	79,3+17,6	p=0,7

Виноградова Н.Г., и др. Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. № 4 (103). С. 270-278.

Фомин И.В., Краием Н., Поляков Д.С., и др. Кардиология. 2018. Т. 58. № S3. С. 55-63.

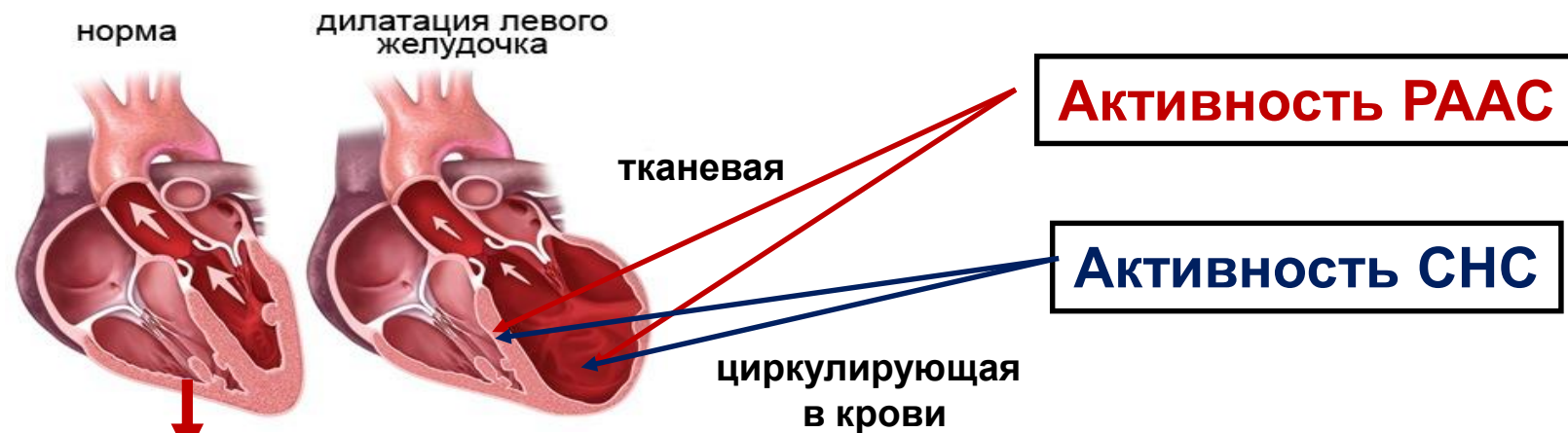
# Причины высокого риска декомпенсаций ХСН

- **Врач не контролирует изменения толерантности к физической нагрузке (одышка);**
- **Врач не проводит контроля веса на приеме (нет контроля за диуретической терапией);**
- **Не готов к достижению целевых уровней АД и ЧСС;**
- **При АД 85 – 100 мм рт.ст. назначает не рекомендованные лекарственные средства (нитраты, метаболиты), так как думает, что блокаторы РААС и бета-блокаторы только могут снижать АД;**
- **Не достигает целевой ЧСС ниже 70 уд/мин, а при ФП ниже - 90 уд/мин;**
- **Использует минимальные дозы препаратов и не стремится к их титрации;**
- **При постоянном плохом самочувствии пациента врач часто меняет схемы лечения;**
- **Врач вообще не готов к проведению реабилитационных мероприятий – не беседует с пациентом о физических нагрузках;**

# **Основные стратификационные риски плохого прогноза больного ХСН.**

- 1. Прекращение приема базисных средств в 28% случаев в течение полугода. Смена схем лечения (ИАПФ на сартан или одного ББ на другой, или одной формы ББ различных фармкомпаний) повышает риски смертельного исхода в течение года в 2,3 раза;**
- 2. Каждая повторная госпитализация больного ХСН ухудшает его прогноз в 3,6 раза;**
- 3. Отсутствие контроля ЧСС в пределах 60-ти - 70-ти уд/мин против тахикардии >80-ти уд/мин повышает риски смертельного исхода в течение года в 2,0 раза, самостоятельное снижение АД ухудшает прогноз в 2,1 раза;**
- 4. Отсутствие ББ в терапии больных ХСН повышает риски смертельного исхода в течение года в 2,2 раза;**
- 5. Отсутствие в лечении блокаторов РААС ухудшает прогноз больных ХСН в 4,5 раза.**
- 6. Замена ББ на антагонисты кальция I или III типов повышает риски смертельного исхода больных ХСН в течение года в 4.2 раза.**

# Повреждающий эффект систем при ХСН.

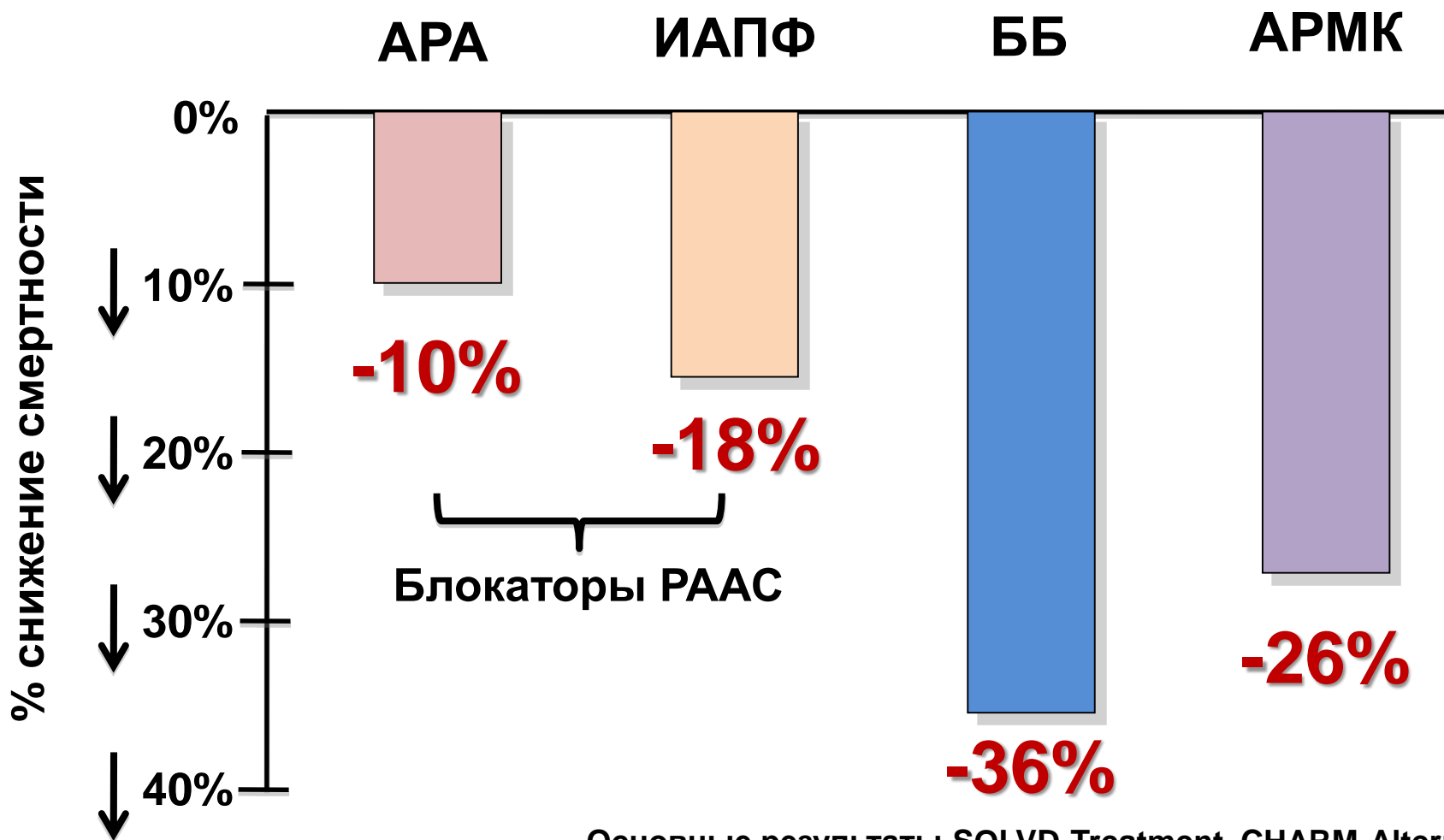


Активность РААС – N,  
Активность СНС – N





# Лекарственные средства, которые снизили смертность при ХСН



Основные результаты SOLVD-Treatment, CHARM-Alternative, COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II, RALES and EMPHASIS-HF

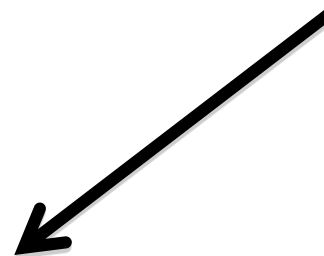
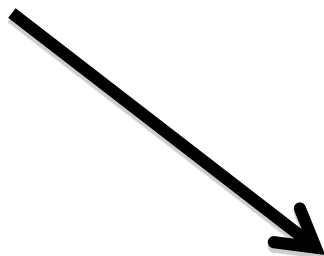
# Механизм прогрессирования ХСН

**Миокардиальный и  
сосудистый  
стресс или повреждение**

**Повышение активности или  
ответа на дезадаптивные  
механизмы**

**Снижение активности или  
ответа на адаптивные  
механизмы**

**Развитие или  
прогрессирование ХСН**



# Механизм прогрессирования ХСН

Миокардиальный и  
сосудистый  
стресс или повреждение

Повышение активности или  
ответа на дезадаптивные  
механизмы

Снижение активности или  
ответа на адаптивные  
механизмы

Активность РААС – Блокаторы РААС  
Активность СНС – ББ  
Агрессия альдостерона - АРМК

Развитие или  
прогрессирование ХСН

# Нужно ли нам сохранять адаптацию к сосудистому стрессу и повреждению?

## Эндогенные вазопептиды

(натрийуретические пептиды, адреномедуллин, брадикинин, субстанция Р, ген-связанный пептид кальцитонина)



Нейрогуморальная активация

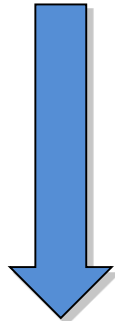
Вазоконстрикция

Гипертрофия, миокардиальный фиброз

Задержка Натрия

X

Неприлизин



Неактивные метаболиты

# Нужно ли нам сохранять адаптацию к сосудистому стрессу и повреждению?

## Эндогенные вазопептиды

(натрийуретические пептиды, адреномедуллин, брадикинин, субстанция Р, ген-связанный пептид кальцитонина)



Нейрогуморальная активация



Вазоконстрикция



Гипертрофия, миокардиальный фиброз



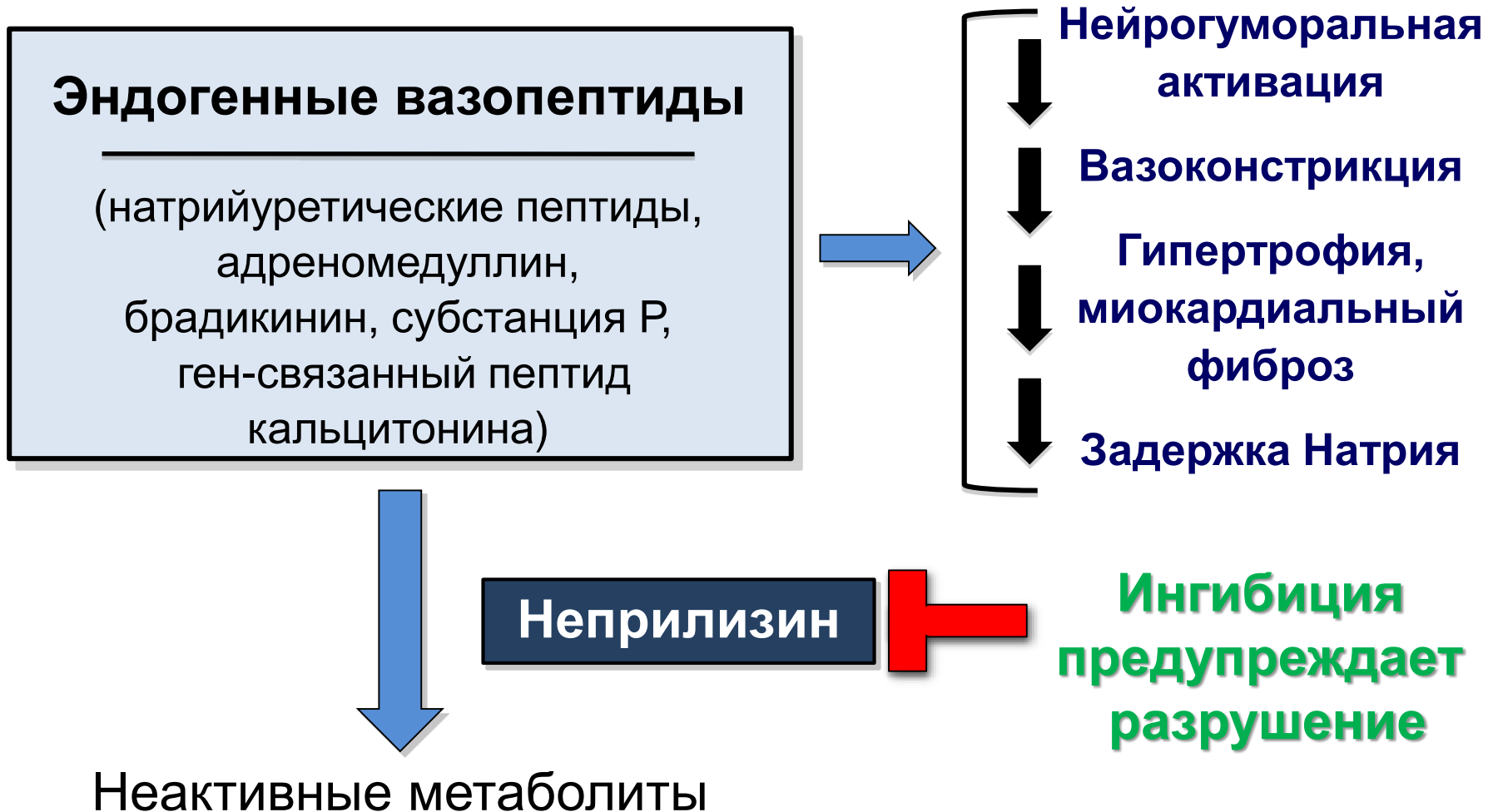
Задержка Натрия



Неприлизин

Неактивные метаболиты

# Один энзим-Неприлизин: Разрушает многие эндогенные вазоактивные пептиды.



# Механизм прогрессирования ХСН

Миокардиальный и  
сосудистый  
стресс или повреждение

Повышение активности или  
ответа на дезадаптивные  
механизмы

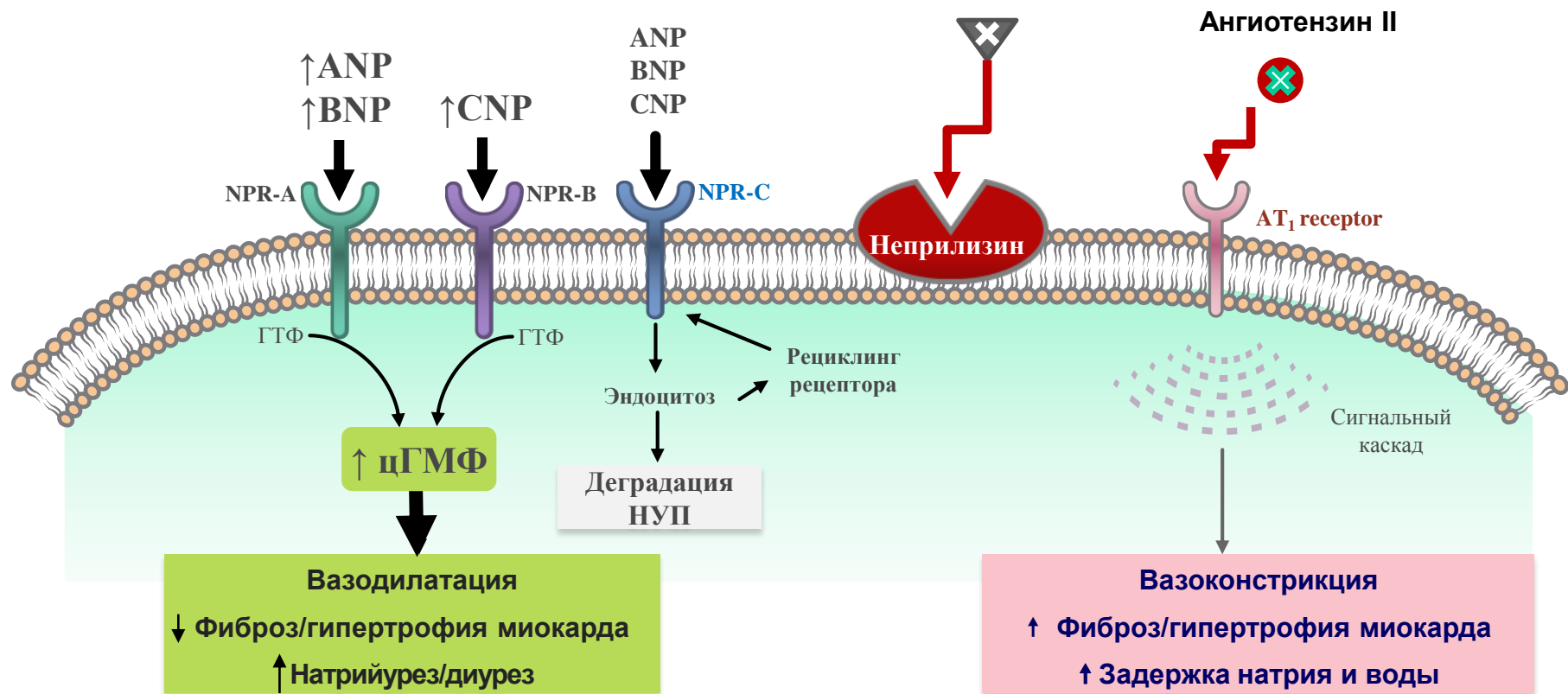
Снижение активности или  
ответа на адаптивные  
механизмы

Активность РААС – Блокаторы РААС  
Активность СНС – ББ  
Агрессия альдостерона - АРМК

Активность Неприлизина – АРНИ

Развитие или  
прогрессирование ХСН

# Двойная блокада неприлизина и AT1 R – новая возможность восстановить нейрогормональный баланс



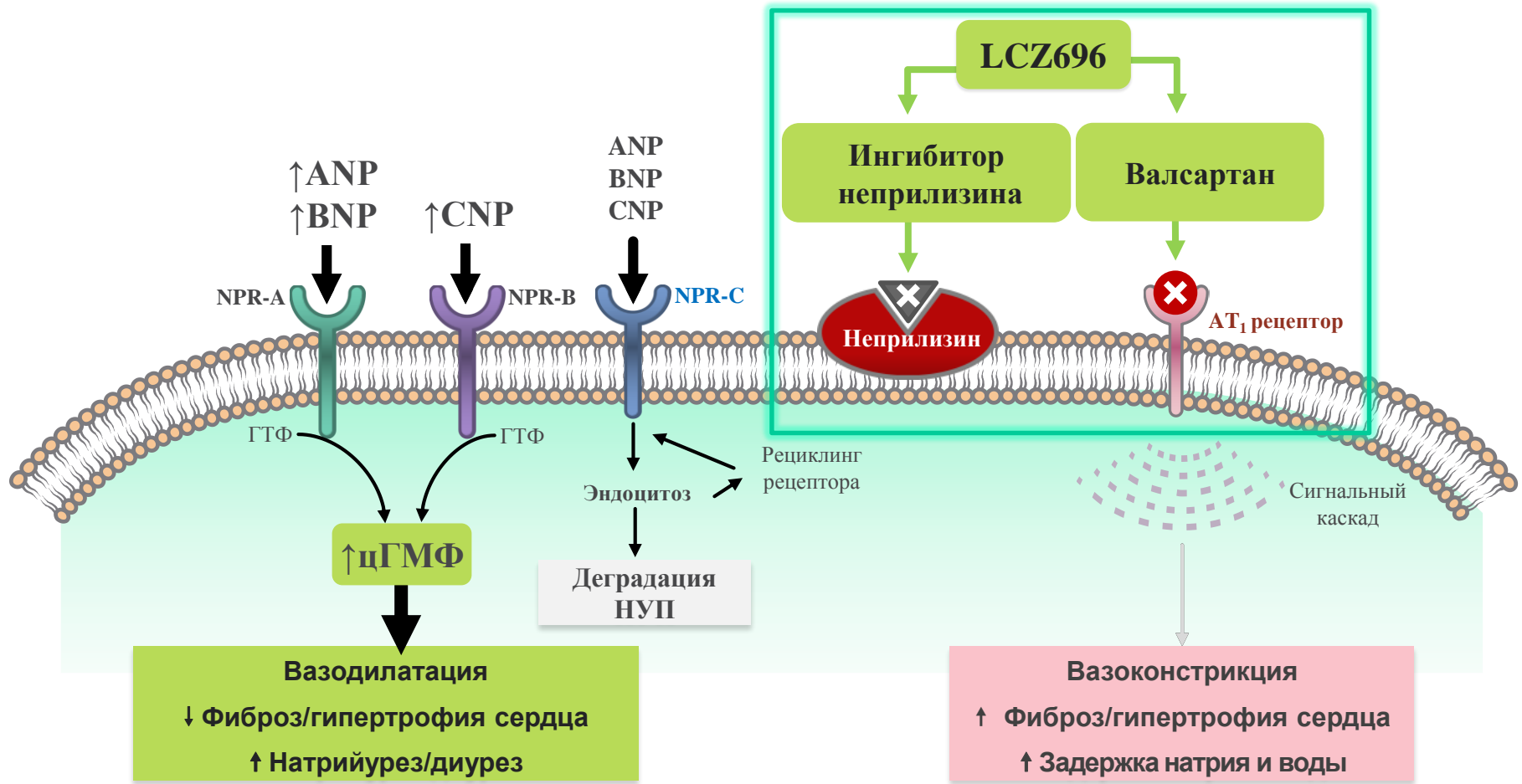
ANP- предсердный натрийуретический пептид; Анг- ангиотензин; AT<sub>1</sub> - рецепторы к ангиотензину II типI; BNP- В-тип натрийуретический пептид; цГМФ- циклический гуанозинмонофосфат; CNP-С-тип натрийуретический пептид; ГТФ-гуанозинтрифосфат; NP-натрийуретический пептиды; NPR-рецептор к натрийуретическим пептидам; РААС-ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419–26. Molkenin. J Clin Invest 2003;111:1275–77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318–28. Guo et al. Cell Res 2001;11:165–80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594–605

Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780–3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82–97; Langenickel & Dole. Drug Discovery Today: Ther Strateg 2012;9:e131–9



# Надмолекулярный комплекс сакубитрил/валсартан одновременно усиливает положительные эффекты НУП и блокирует негативные эффекты РААС



ANP- предсердный натрийуретический пептид; Анг- ангиотензин; AT<sub>1</sub> - рецепторы к ангиотензину II типI; BNP- B-тип натрийуретический пептид; цГМФ- циклический гуанозинмонофосфат; CNP-С-тип натрийуретический пептид; ГТФ-гуанозинтрифосфат; NP-натрийуретический пептиды; NPR-рецептор к натрийуретическим пептидам; РААС-ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
 Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419–26. Molkenin. J Clin Invest 2003;111:1275–77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318 28Guo et al. Cell Res 2001;11:165–80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594–605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780–3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82–97; Langenickel & Dole. Drug Discovery Today; Ther Strateg 2012;9:e131–9

## **Задачи лечения ХСН**

- 1. Снижение общей и сердечно-сосудистой смертности.**
- 2. Профилактика внезапной коронарной смерти.**
- 3. Профилактика декомпенсаций ХСН и снижение числа госпитализаций.**
- 4. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке.**

# PARADIGM-HF: дизайн исследования



McMurray et al. Eur J Heart Fail 2014;16:817–25; McMurray et al. Eur J Heart Fail 2013;15:1062–73

# PARADIGM-HF: Исходные характеристики в зависимости от времени последней госпитализации ХСН

	>3 месяца	3-6 месяцев	6-12 месяцев	>12 месяцев	Без предш. Госпитал.	ЭПОХА-ХСН	ЭПОХА-Д-ХСН
	n=1611	n=1009	n=886	n=1746	n=3125	n=931	n=750
<b>Возраст</b>	62 ± 12	63 ± 11	63 ± 11	65 ± 11	65 ± 11	63±11 лет	73±11
<b>Жен.</b>	335 (21%)	212 (21%)	211 (24%)	345 (20%)	724 (23%)	633 (68%)	378 (43%)
<b>ФК 1 НУНА</b>	77 (5%)	45 (4%)	37 (4%)	60 (3%)	167 (5%)	22,7%	6%
<b>ФК 2 НУНА</b>	1085 (67%)	680 (67%)	581 (66%)	1209 (69%)	2351 (75%)	47,4%	52%
<b>ФК 3 НУНА</b>	438 (27%)	270 (27%)	254 (29%)	459 (26%)	591 (19%)	25,1%	37%
<b>ФК 4 НУНА</b>	8 (0%)	13 (1%)	13 (1%)	15 (1%)	11 (0%)	4,7%	5%
<b>ФВ ЛЖ</b>	29 ± 6	29 ± 6	30 ± 6	29 ± 6	30 ± 6	49±11 (<35%: 14%)	43±13 (<35%: 23%)
<b>АГ</b>	1214 (75%)	732 (73%)	639 (72%)	1236 (71%)	2101 (67%)	875 (94%)	435 (58%)

Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., M.D., et al. N Engl J Med 2006; 355: 260-9.

Solomon et al. JACC 2016;13:1349

Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Фомин И.В. и др. Сердечная недостаточность. 2011. № 6, С.460 – 467.

Поляков Д.С., Фомин И.В. и др. Сердечная недостаточность, 2016. Т.17., №5, С. 251-259.

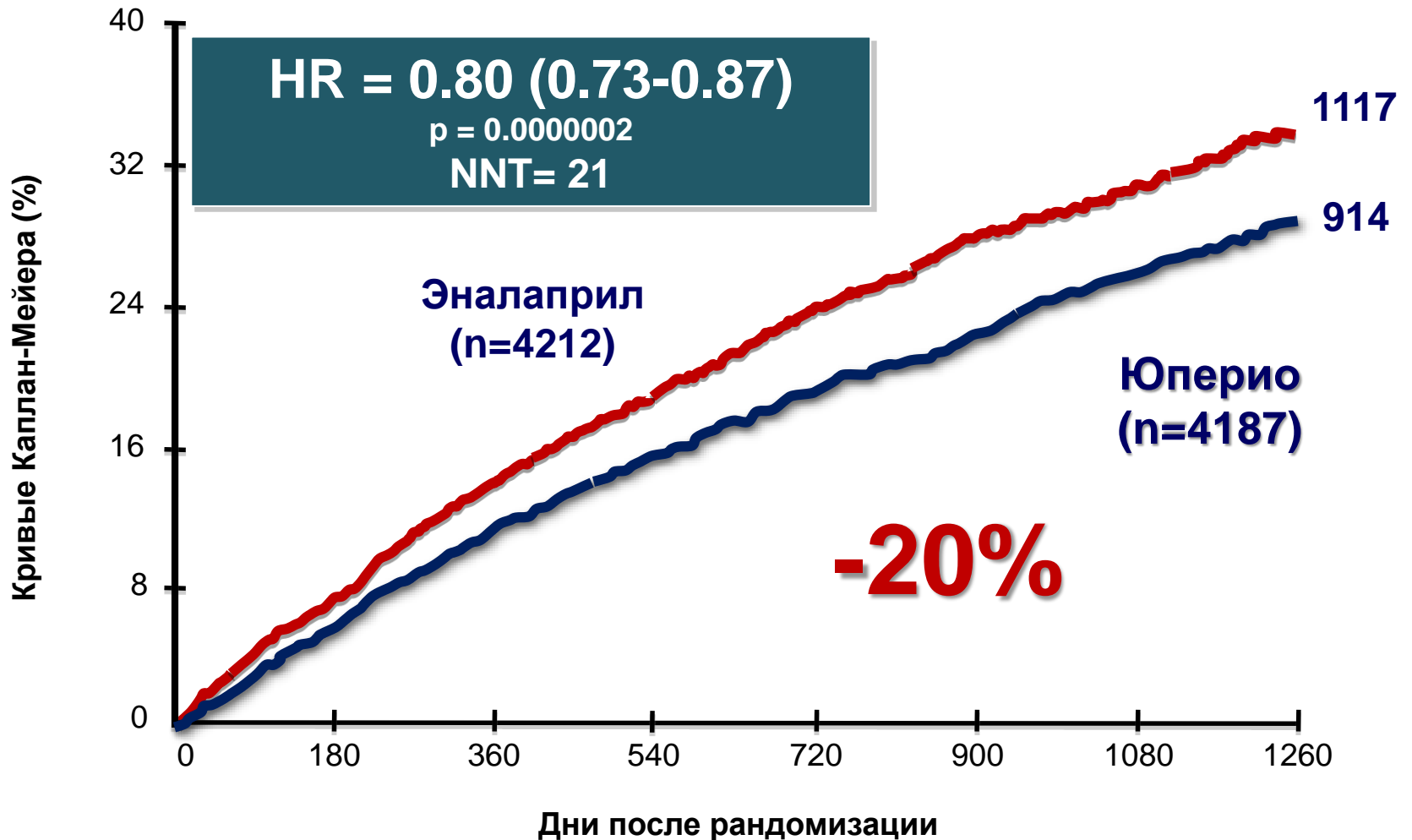
# PARADIGM-HF: Исходные характеристики в зависимости от времени последней госпитализации ХСН

	>3 месяца	3-6 месяцев	6-12 месяцев	>12 месяцев	Без предш. Госпитализ.	ЭПОХА-Д- ХСН (1)	ЭПОХА-Д- ХСН (2)
	n=1611	n=1009	n=886	n=1746	n=3125	n=750	n=493
<b>САД</b>	122 ± 15	121 ± 15	122 ± 16	121 ± 15	122 ± 16	141±31	123±17 (вып)
<b>Диабет</b>	533 (33%)	357 (35%)	332 (37%)	657 (38%)	1017 (33%)	30%	29%
<b>ЧСС</b>	74 ± 13	72 ± 12	73 ± 12	72 ± 12	71 ± 12	94±27	72±14 (вып)
<b>ОИМ</b>	589 (37%)	440 (44%)	429 (48%)	815 (47%)	1353 (43%)	29%	26%
<b>ФП</b>	644 (40%)	372 (37%)	320 (36%)	717 (41%)	1032 (33%)	35%	37%
<b>ИКД</b>	8 (0%)	13 (1%)	13 (1%)	15 (1%)	11 (0%)	0,001%	0%
<b>АПФ</b>	1292 (80%)	788 (78%)	689 (78%)	1364 (78%)	2380 (76%)	64%	51%
<b>АРА II</b>	323 (20%)	225 (22%)	195 (22%)	389 (22%)	757 (24%)	14%	7%
<b>Диуретик</b>	1381 (86%)	818 (81%)	744 (84%)	1421 (81%)	2359 (75%)	98%	62%
<b>ББ</b>	1512 (94%)	936 (93%)	829 (94%)	1634 (94%)	2878 (92%)	80%	60%
<b>Дигоксин</b>	540 (34%)	304 (30%)	266 (30%)	528 (30%)	894 (29%)	34%	16%
<b>АРМК</b>	1095 (68%)	648 (64%)	491 (55%)	948 (54%)	1479 (47%)	61%	7%

Solomon et al. JACC 2016;13:1349

Поляков Д.С., Фомин И.В. и др. Сердечная недостаточность, 2016. Т.17., №5, С. 251-259.

# PARADIGM-HF (сакубитрил/валсартан): Первичная КТ - КВ смерть и госпитализации по поводу ХСН

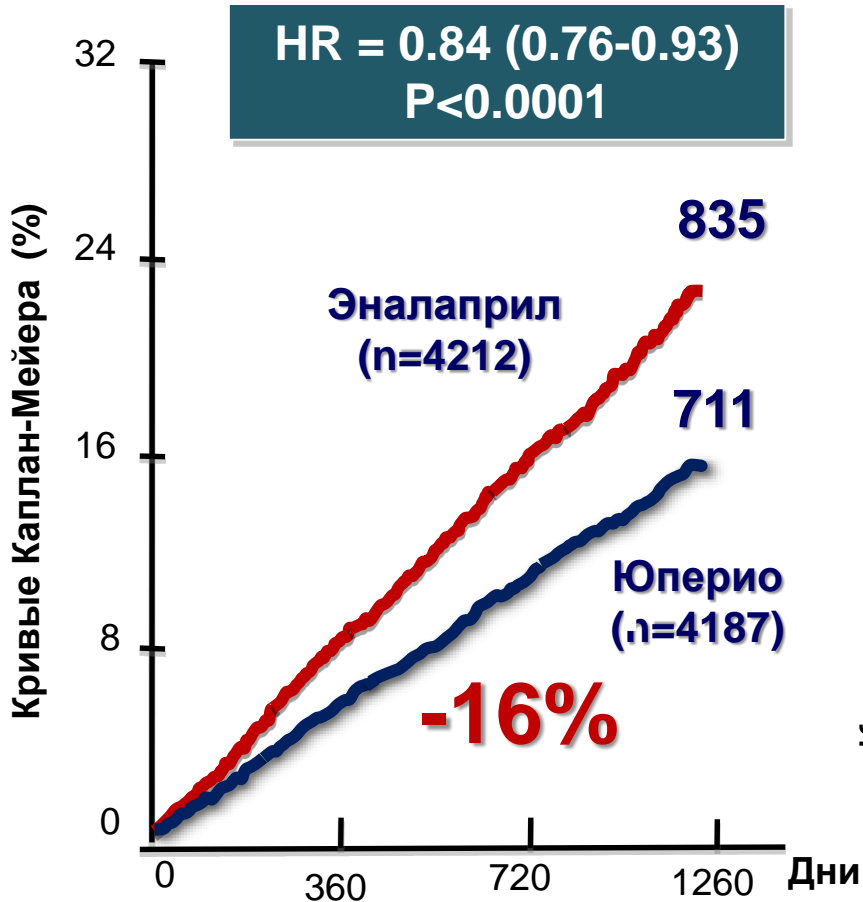


Риски

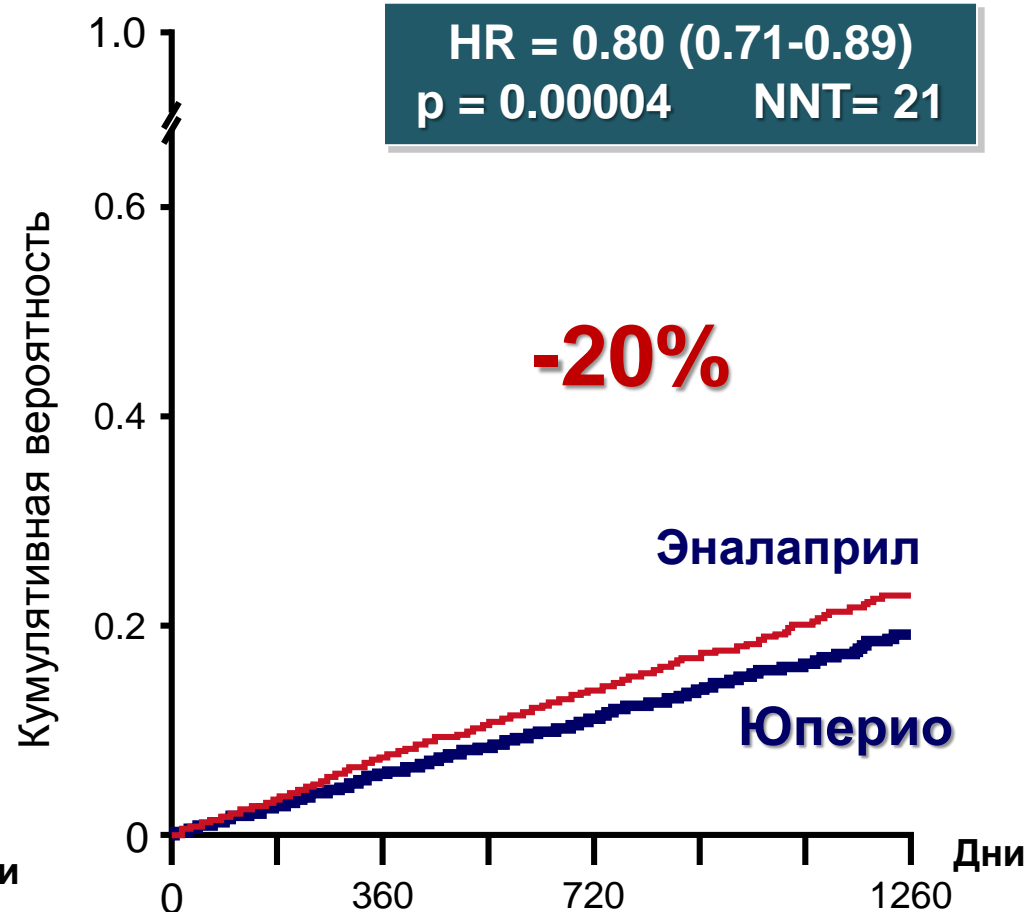
LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Эналаприл	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

# PARADIGM-HF (сакубитрил/валсартан): Основные показатели смертности

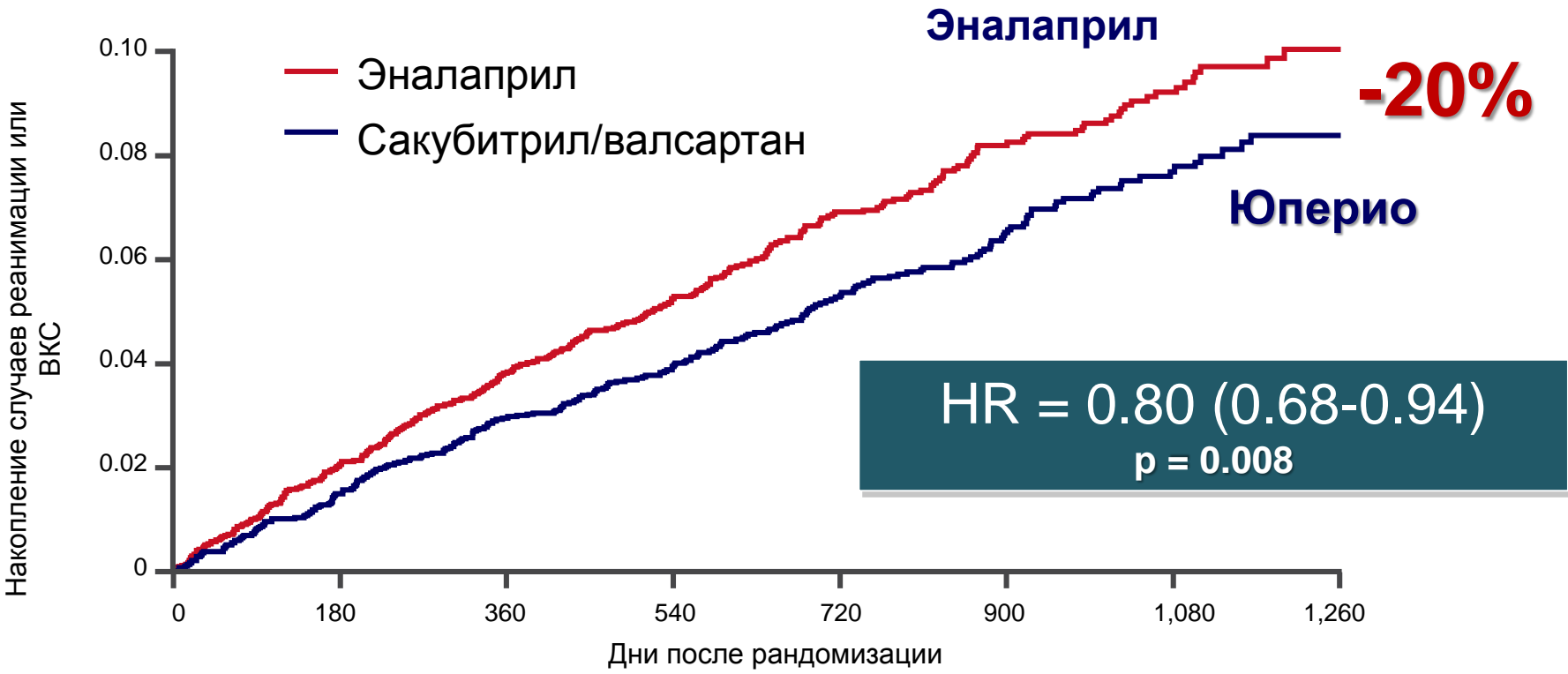
## Общая смертность



## Сердечно-сосудистая смертность



# PARADIGM-HF: Эффективность Юперо против энналаприла в профилактике внезапной сердечной смерти.



Внезапная смерть	Нет ИКД	-93,6%	-18% (0.69–0.98)
	Есть ИКД	-6,4%	- 51% (0.25–0.98)

**Снижение потребности в реанимации на 22%**

**В структуре смертности внезапная смерть составила 36%**

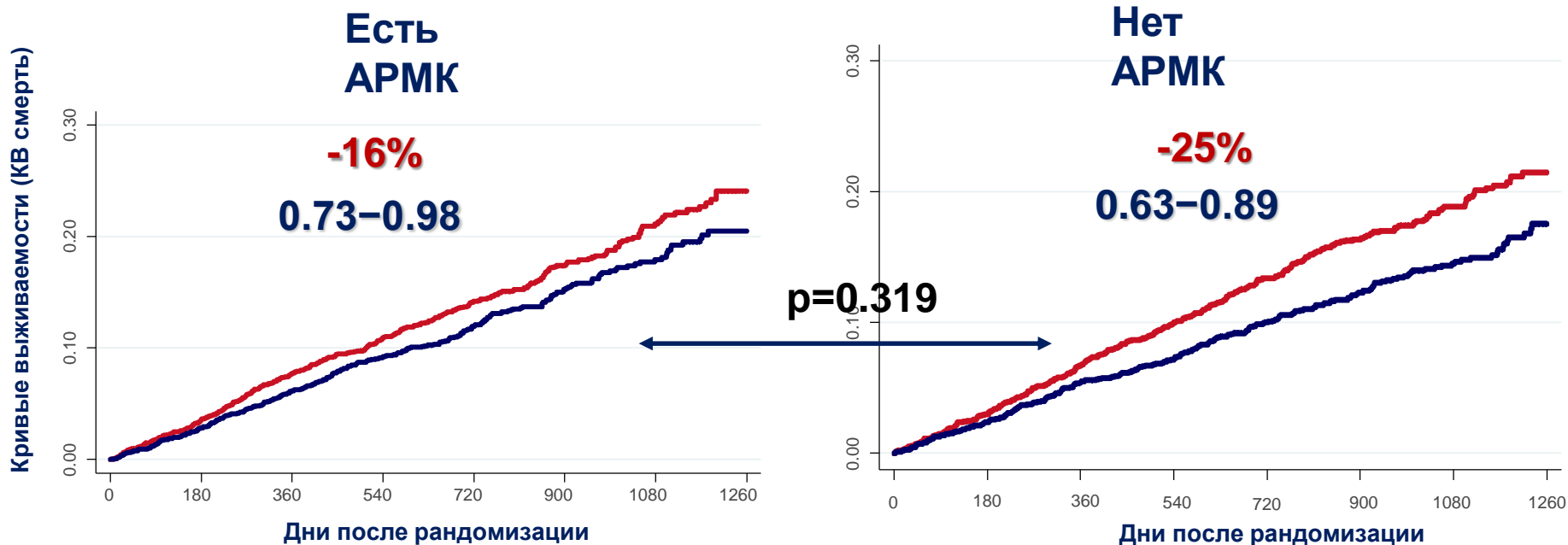
Desai et al. Eur Heart J 2015;36:1990–7;  
Data on file. Clinical Study Protocol CLCZ696B2314



# Рекомендации по лечению желудочковых нарушений ритма у пациентов с ХСН

Выявление и коррекция потенциальных усугубляющих/провоцирующих факторов (например, электролитные нарушения, проаритмические препараты, ишемия миокарда) у больных с желудочковыми НР.	II a	C
<b>Бета-блокаторы, АМКР и Юпердио® снижают риск внезапной смерти и рекомендованы пациентам с ХСН со сниженной ФВЛЖ и желудочковыми аритмиями.</b>	I	A
Имплантация КВД или СРТ-Д рекомендована для отдельных групп пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ.	I	A
Должны быть рассмотрены возможные стратегии лечения аритмий у пациентов с КВД (или у пациентов с отсутствием показаний к КВД), в том числе оптимизация фармакологического лечения СН, амиодарон, катетерная абляция и СРТ.	IIa	C
Рутинное использование антиаритмических препаратов не рекомендовано у пациентов с СН и бессимптомными желудочковыми НР, в связи с риском ухудшения СН, смерти и проаритмическими эффектами препаратов.	III	A

# PARADIGM-HF: Независимо от наличия в терапии АРМК сохраняется эффективность сакубитрил/валсартана



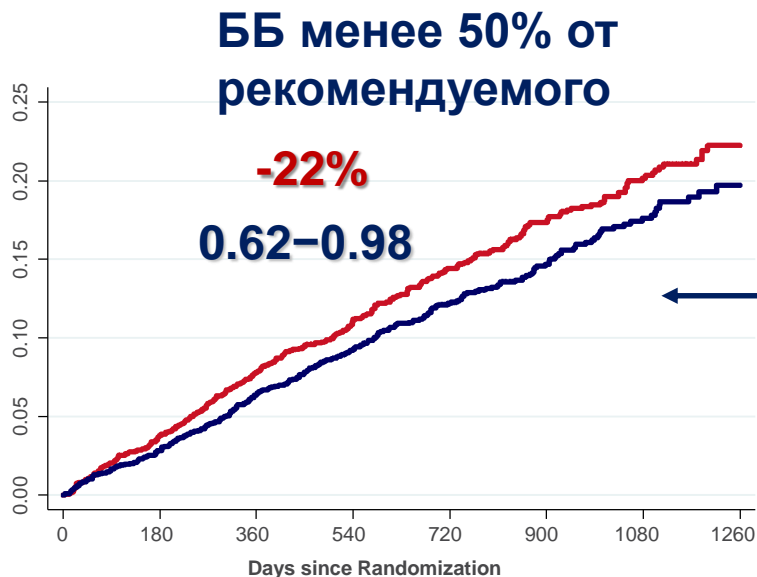
КВ смерть+  
госпитализация по  
поводу ХСН

Нет АРМК	-26%	0.65–0.84
Есть АРМК	-15%	0.76–0.96

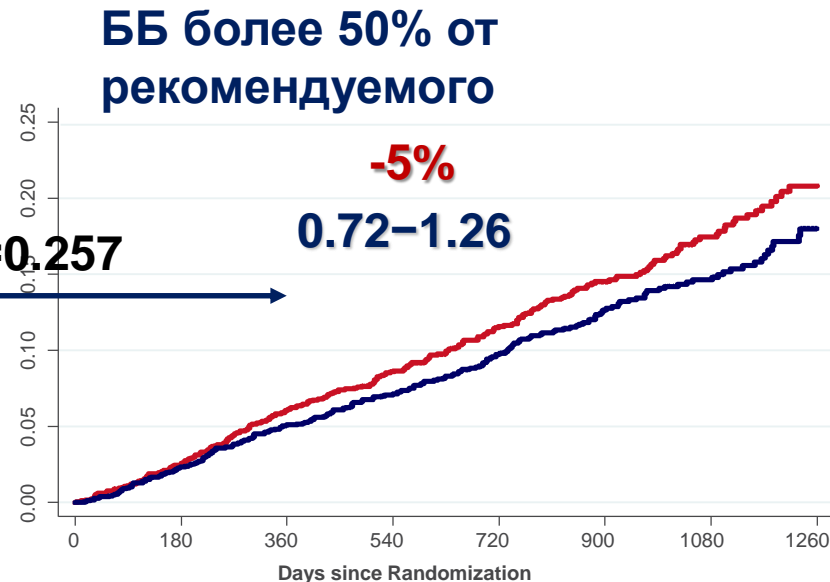
— Эналаприл  
— Юперิโอ

# PARADIGM-HF: Независимо от наличия в терапии бета-блокаторов сохраняется эффективность.

Кривые выживаемости (КВ смерть)



# at risk	0	180	360	540	720	900	1080	1260
Enalapril	2121	2029	1932	1621	1217	861	482	122
LCZ696	2046	1980	1888	1575	1159	792	435	127



# at risk	0	180	360	540	720	900	1080	1260
Enalapril	1791	1739	1667	1406	1042	750	445	139
LCZ696	1853	1799	1737	1483	1143	811	508	136

— Эналаприл  
— Юперило

<b>КВ смерть+ госпитализация по поводу ХСН</b>	<b>Нет ББ</b>	<b>-39%</b>	<b>0.45-0.83</b>
	<b>Есть ББ</b>	<b>-18%</b>	<b>0.75-0.90</b>
<b>КВ смерть</b>	<b>Нет ББ</b>	<b>-53%</b>	<b>0.32-0.69</b>
	<b>Есть ББ</b>	<b>-16%</b>	<b>0.75-0.95</b>

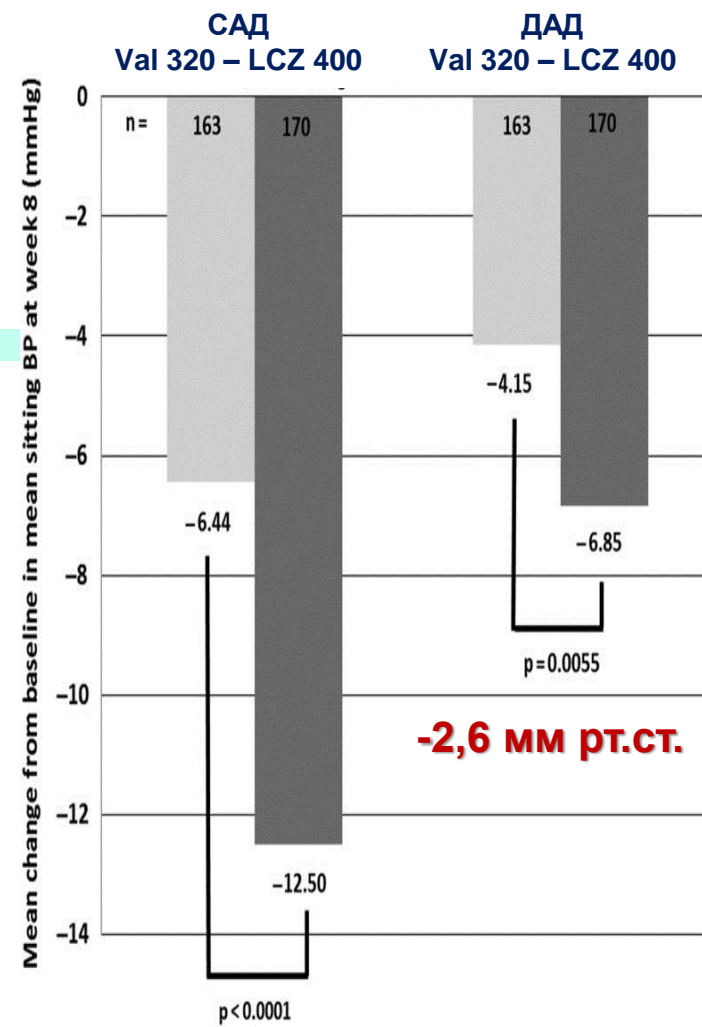
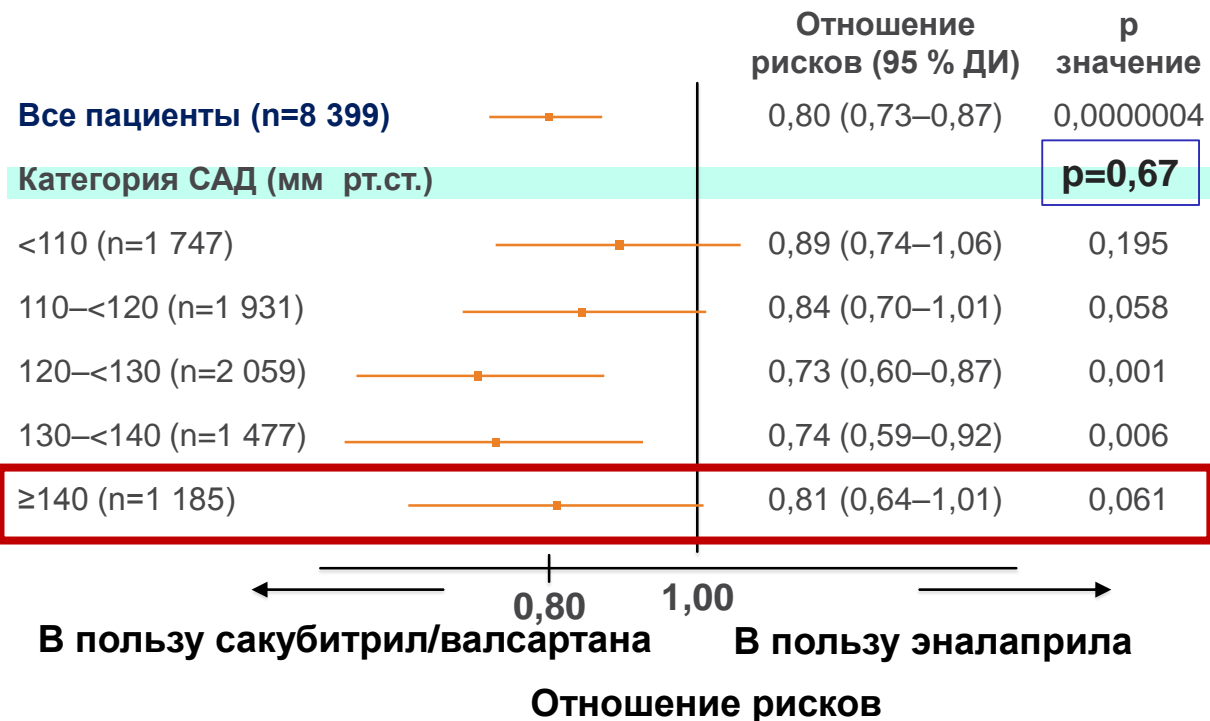
# PARADIGM-HF (сакубитрил/валсартан): Безопасность и переносимость.

События, n (%)	Юперо (n=4187)	Эналаприл (n=4212)	Значение p
<b>Гипотензия</b>			
Симптомная	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Симптомная с САД<90 мм рт.ст.	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Частота отмены в связи с гипотензией	36 (0,8)	29 (0,7)	НД
<b>Повышенный уровень креатинина сыворотки крови</b>			
≥2.5 мг/дл // 221 мкмоль/л	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 мг/дл // 265 мкмоль/л	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
<b>Повышенный уровень калия сыворотки крови</b>			
>5.5 ммоль/л	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 ммоль/л	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Кашель	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001
Ангионевротический отек	19 (0,4)	10 (0,2)	НД
Частота отмены препарата в связи с нежелательными явлениями	10,7%	12,3%	0,03

McMurray et al. Eur J Heart Fail 2014;16:817–25;

McMurray et al. Eur J Heart Fail 2013;15:1062–73

# PARADIGM-HF: Эффективность сакубитрил/валсартана в зависимости от АД и интенсивность снижения АД.



Bohm et al. Eur J Heart Fail 2015;17(Suppl 1):393.

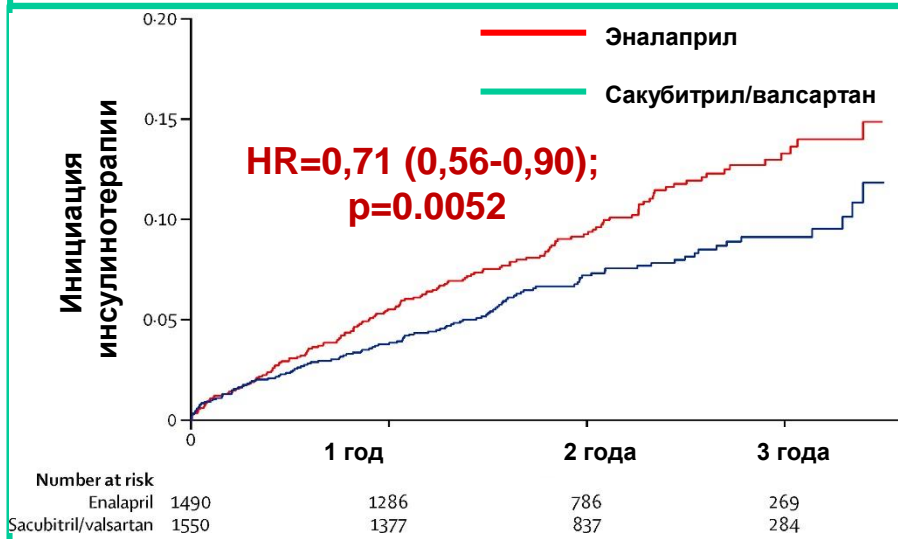
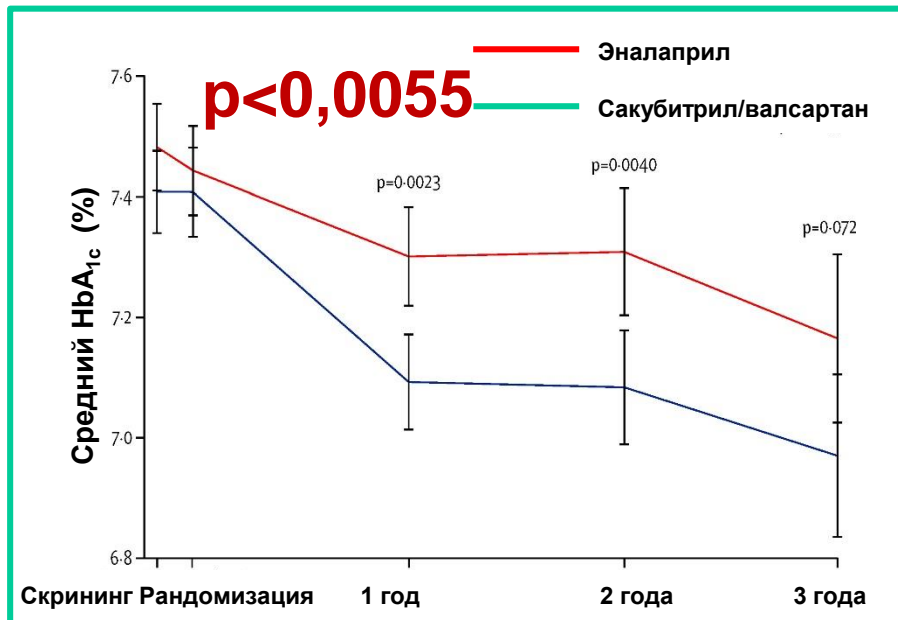
Ruilope LM., Dukat A., Böhm M., Lancet. 2010 10; 375:1255-66.

# PARADIGM-HF: эффективность сакубитрил/валсартана в зависимости от наличия ХБП

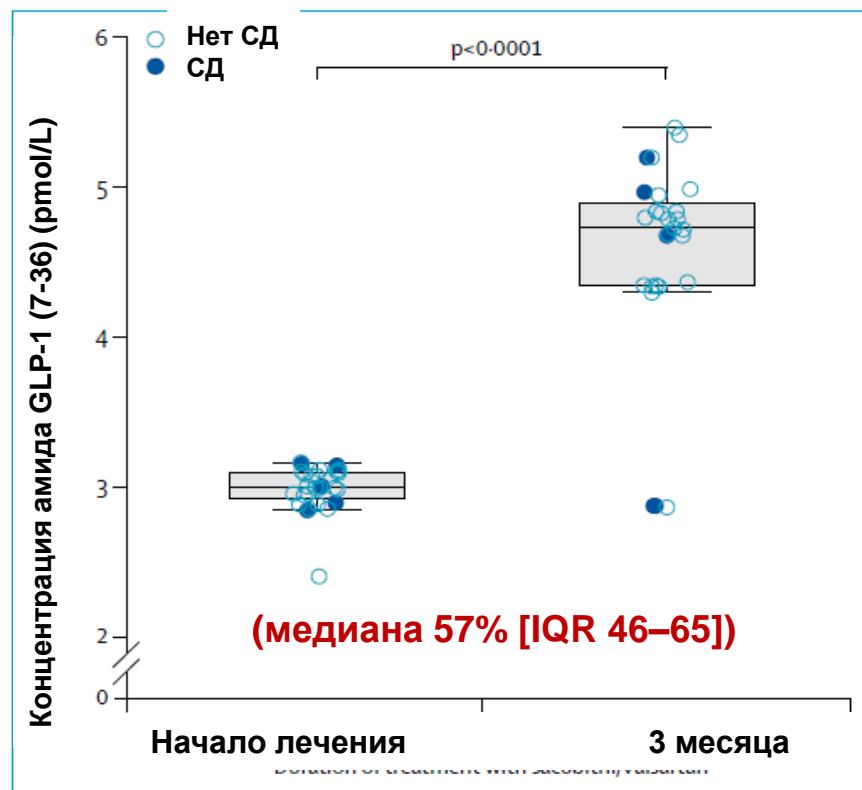
	<b>ХБП</b>	<b>Без ХБП</b>	
Конечная точка	ОР (95 % ДИ)	ОР (95 % ДИ)	Р для взаимодействия
СС смерть или госпитализация по поводу ХСН	0,79 (0,69 – 0,90) <b>-21%</b>	0,80 (0,71 – 0,90) <b>-20%</b>	0,88
СС смерть	0,77 (0,65 – 0,91) <b>-23%</b>	0,82 (0,70 – 0,95) <b>-18%</b>	0,62
СН госпитализация	0,80 (0,67 – 0,95) <b>-20%</b>	0,79 (0,68 – 0,93) <b>-21%</b>	0,95
Смертность от любых причин	0,81 (0,70 – 0,94) <b>-19%</b>	0,86 (0,76 – 0,99) <b>-14%</b>	0,44

<b>Степень нарушения функции почек</b>	<b>Начальная доза препарата</b>
Легкая (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	49мг/51мг 2 раза в день
Умеренная (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	49мг/51мг 2 раза в день
Тяжелая (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	24мг/26мг 2 раза в день

# PARADIGM-HF: Влияние сакубитрила/валсартана на течение сахарного диабета 2-типа



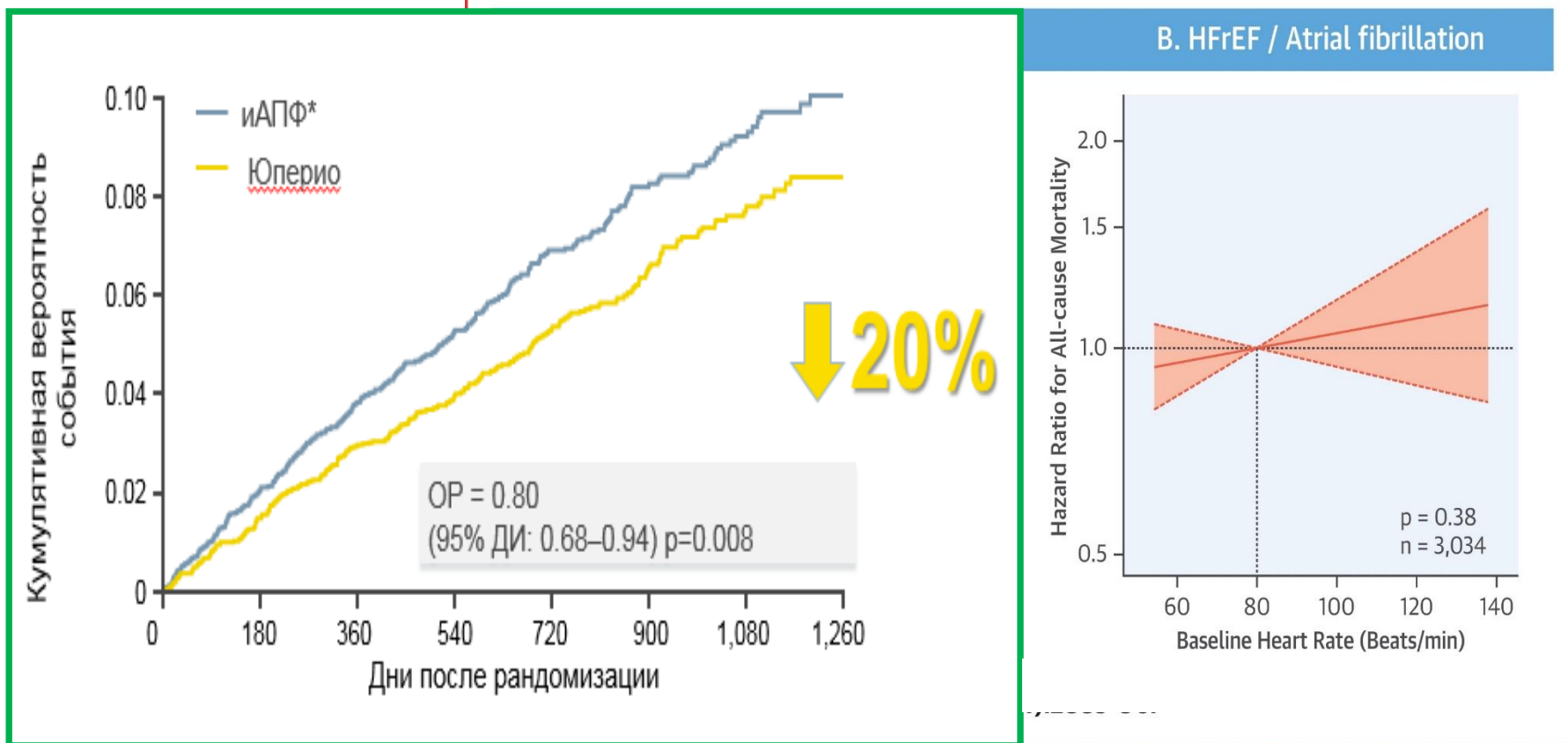
Концентрация амида GLP-1 (7-36) в плазме до и после лечения сакубитрил / валсартан



Seferovic JP, et al. The Lancet Diabetes & Endocrinology Volume 5, Issue 5, Pages 333-340 (May 2

Guglin M. Lancet Diabetes and Endocrinology. Volume 5, № 7, p494–495, July 2017

# ХСН и ФП – снижение риска общей смертности

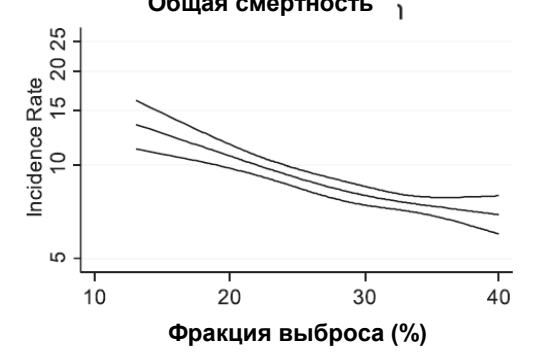
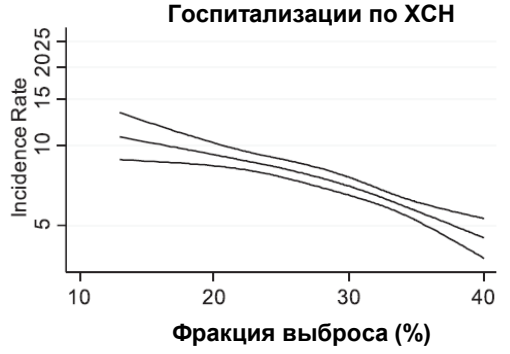
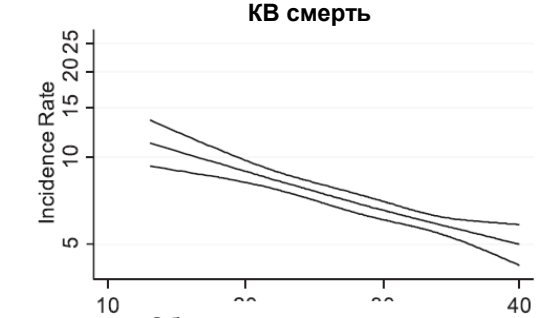
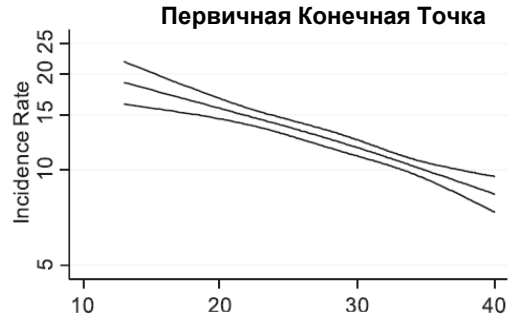
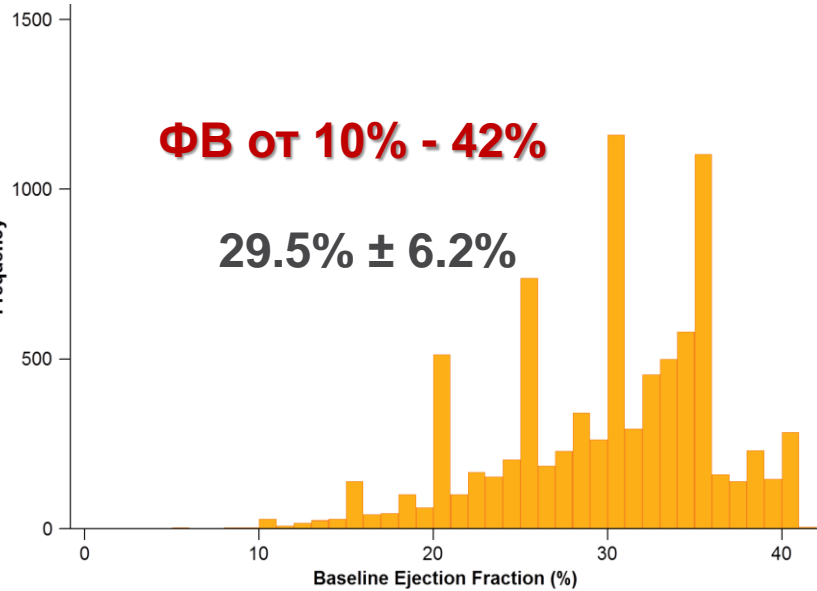


**Юперо** более эффективно, по сравнению с иАПФ\*, снижает риск смертельного исхода у пациентов с ФП



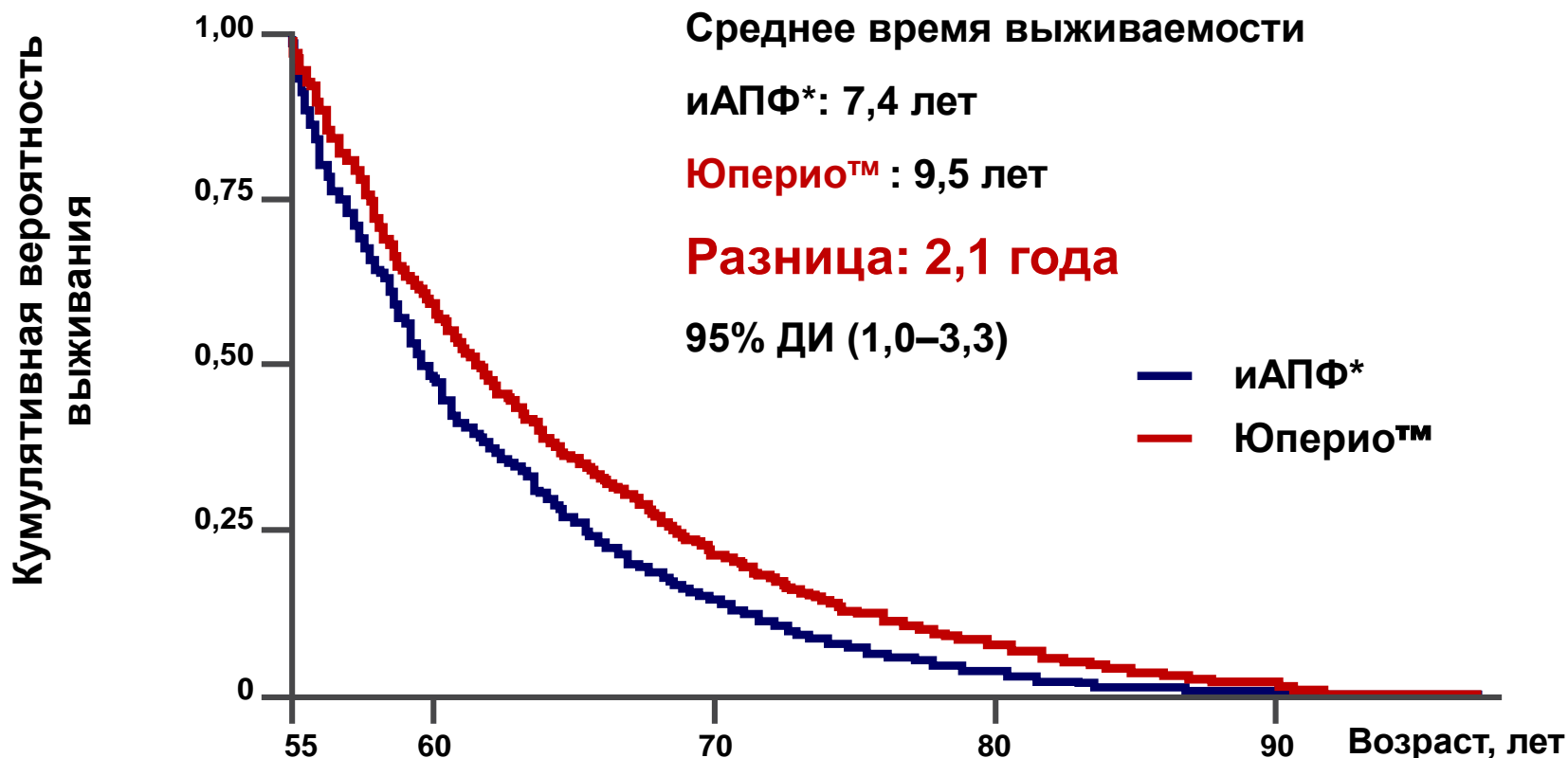
# PARADIGM-HF: Фракция выброса предопределяет прогноз жизни больных ХСН.

	<17.5%	17.5%-23.5%	23.5% - 27.5%	27.5% - 32.5%	≥32.5%	p-value
	n=339	n=930	n=1500	n=2486 ( <b>29,3%</b> )	n=3143 ( <b>37,2%</b> )	
<b>ФВ ЛЖ (%)</b>	14.32 ± 2.25	20.18 ± 1.13	25.08 ± 1.13	30.09 ± 1.21	35.50 ± 2.12	<0.0001
<b>Распределение по ФК NYHA внутри каждой группы идентичное</b>						
<b>Наличие АГ</b>	197 (58.1%)	578 (62.2%)	906 (60.4%)	1789 (72.0%)	2469 (78.6%)	<0.0001
<b>САД мм рт.ст.</b>	115.69 ± 13.69	117.26 ± 14.88	118.92 ± 14.66	121.70 ± 15.35	124.14 ± 15.29	<0.0001
<b>Диабет</b>	115 (33.9%)	315 (33.9%)	505 (33.7%)	863 (34.7%)	1109 (35.3%)	0.8215



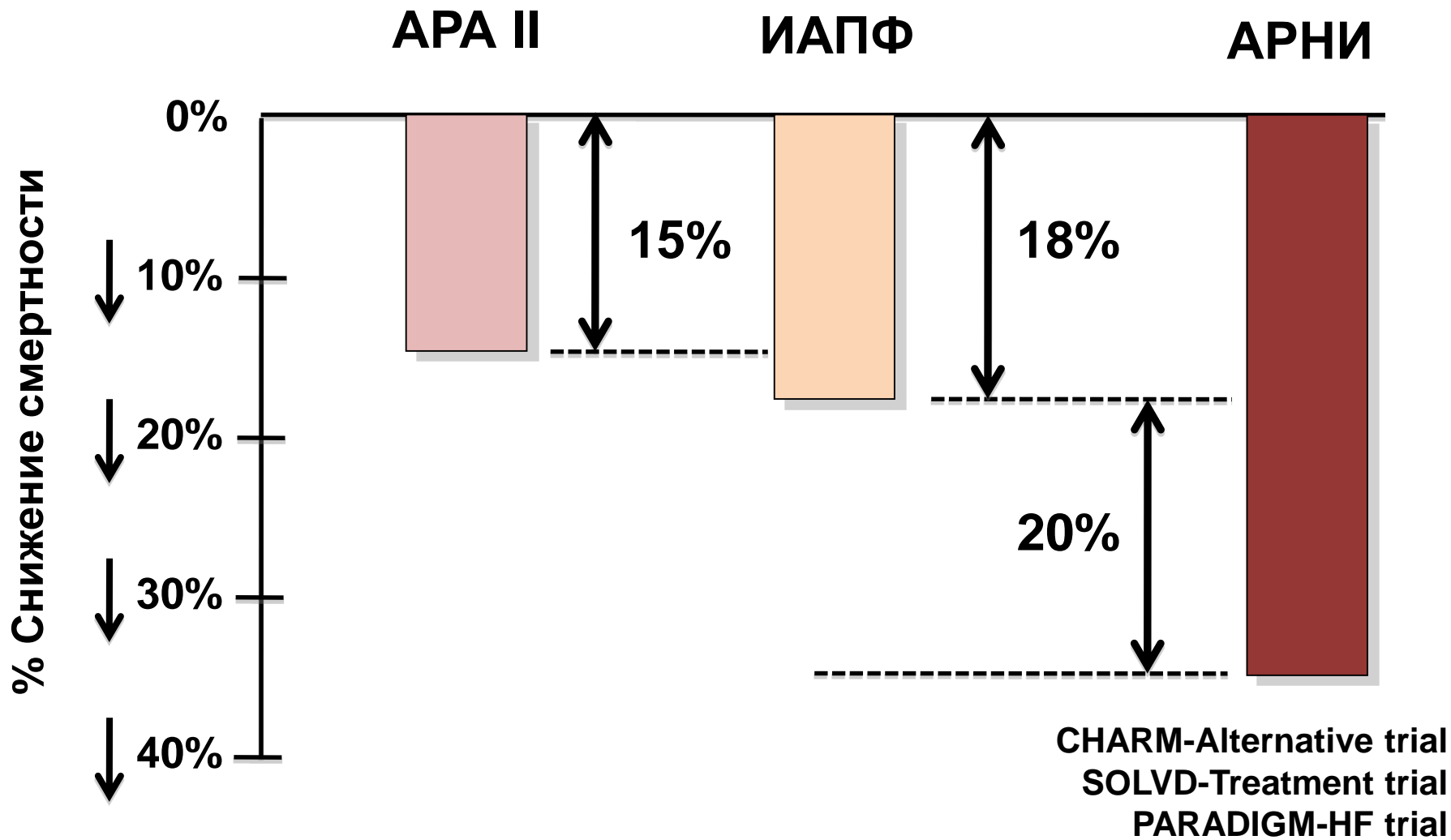
# PARADIGM-HF: Терапия Юперо дает возможность продлить жизнь пациента с ХСН по сравнению с иАПФ

Оценочный показатель выживаемости (отсутствие СС-смертности или наступления первой госпитализации по причине СН) у пациента в возрасте 55 лет



**P.S. Среднее время выживаемости 7,4 лет (Европа), - 4,8 лет (Россия).  
Юперо добавляет 2,1 года для Европы, для России  $7,4-4,8+2,9=5,4$  года**

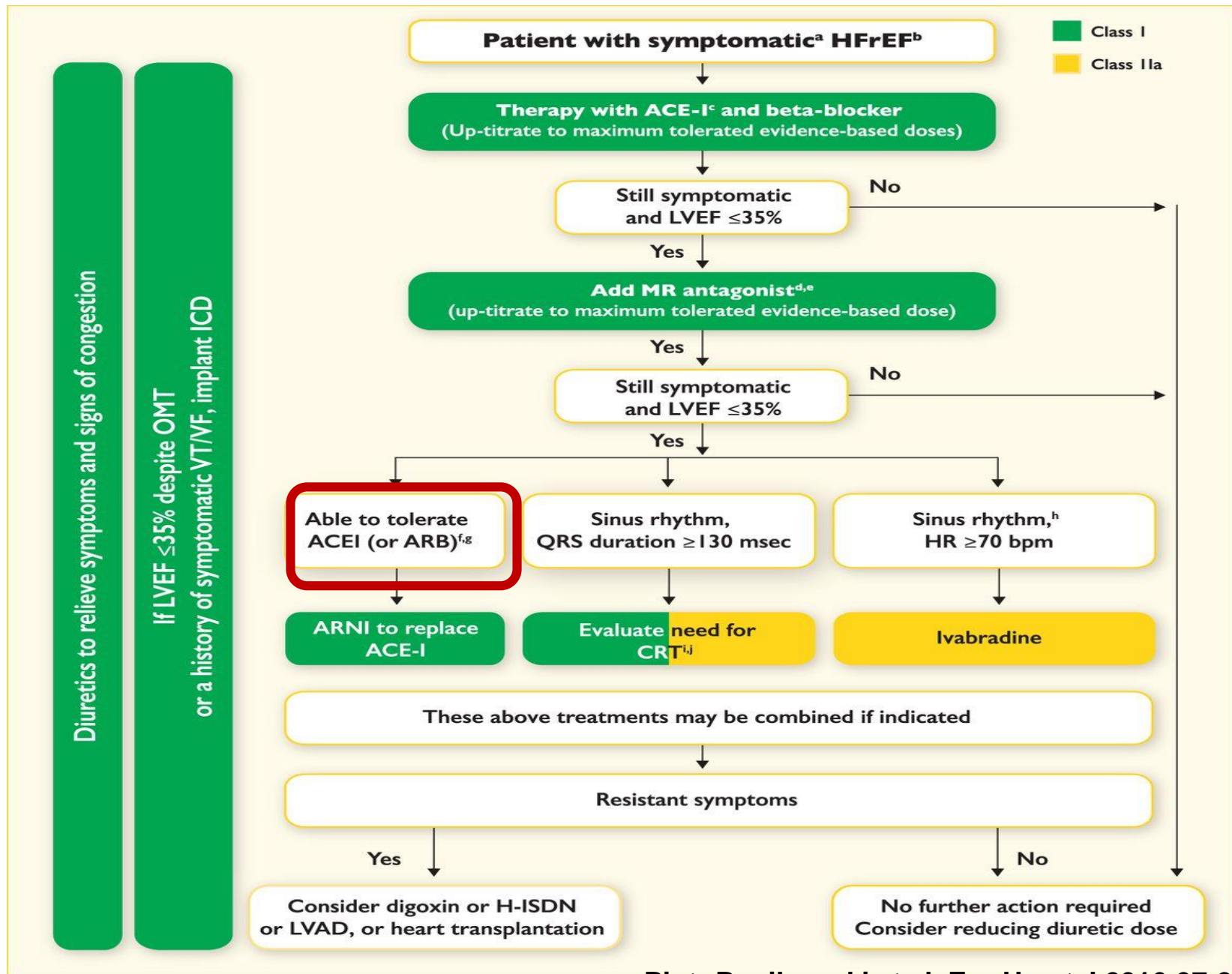
# LCZ696 удваивает эффективность в профилактике кардиоваскулярной смерти по сравнению с любым ИАПФ



## Таким образом: Задачи лечения ХСН

1. Снижение общей смертности - **-16%**  
Сердечно-сосудистой смертности - **-20%**.
2. Профилактика внезапной коронарной смерти - **-20%**.
3. Профилактика декомпенсаций ХСН и снижение числа госпитализаций - **-21%**.
4. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке: в **2,0** раза лучше, чем на эналаприле.

# ESC 2016: Алгоритм лечения ХСН со сниженной ФВ.



# ESC 2016: Алгоритм лечения ХСН со сниженной ФВ.

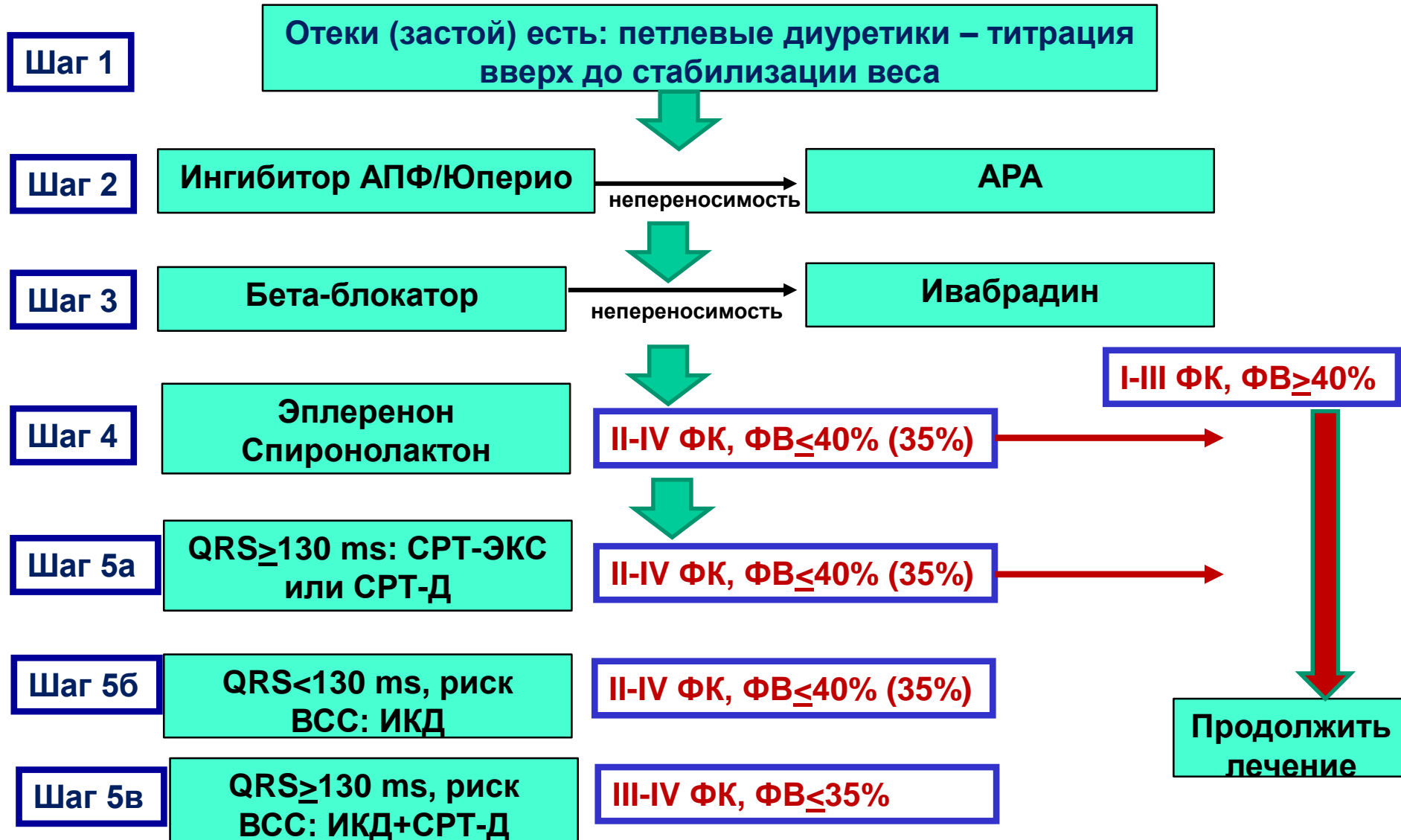
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Diuretics</b>			
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion.	I	B	178, 179
Diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with signs and/or symptoms of congestion.	IIa	B	178, 179
<b>Angiotensin receptor neprilysin inhibitor</b>			
Сакубитрил \ валсартан рекомендовано для замены ИАПФ для снижения риска госпитализаций по поводу СН и смерти у амбулаторных пациентов с ХСН со сниженной ФВ, которые сохраняют симптомы, несмотря на оптимальное лечение ИАПФ, ББ, АМКР	I	B	162
	IIa	B	180
	IIa	C	181
	I	B	182
An ARB is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).	I	B	182
An ARB may be considered to reduce the risk of HF hospitalization and death in patients who are symptomatic despite treatment with a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA.	IIb	C	-
<b>Hydralazine and isosorbide dinitrate</b>			
Hydralazine and isosorbide dinitrate should be considered in self-identified black patients with LVEF ≤35% or with an LVEF <45% combined with a dilated LV in NYHA Class III–IV despite treatment with an ACE-I a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIa	B	183
Hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFREF who can tolerate neither an ACE-I nor an ARB (or they are contra-indicated) to reduce the risk of death.	IIb	B	184
<b>Other treatments with less-certain benefits</b>			
<b>Digoxin</b>			
Digoxin may be considered in symptomatic patients in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARB), a beta-blocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF-hospitalizations).	IIb	B	185
<b>N-3 PUFA</b>			
An n-3 PUFA <sup>e</sup> preparation may be considered in symptomatic HF patients to reduce the risk of cardiovascular hospitalization and cardiovascular death.	IIb	B	186

# Рекомендации 2016 ACC/AHA/HFSA

- **Рекомендации I класса** для стратегии ингибирования РААС:
- ИАПФ) (уровень доказательности A)
- БРА (Уровень доказательности A)
- **АРНИ (Уровень доказательности B R)**
- в сочетании ББ и АМКР
- У больных с ХСН со сниженной ФВ для снижения заболеваемости и смертности

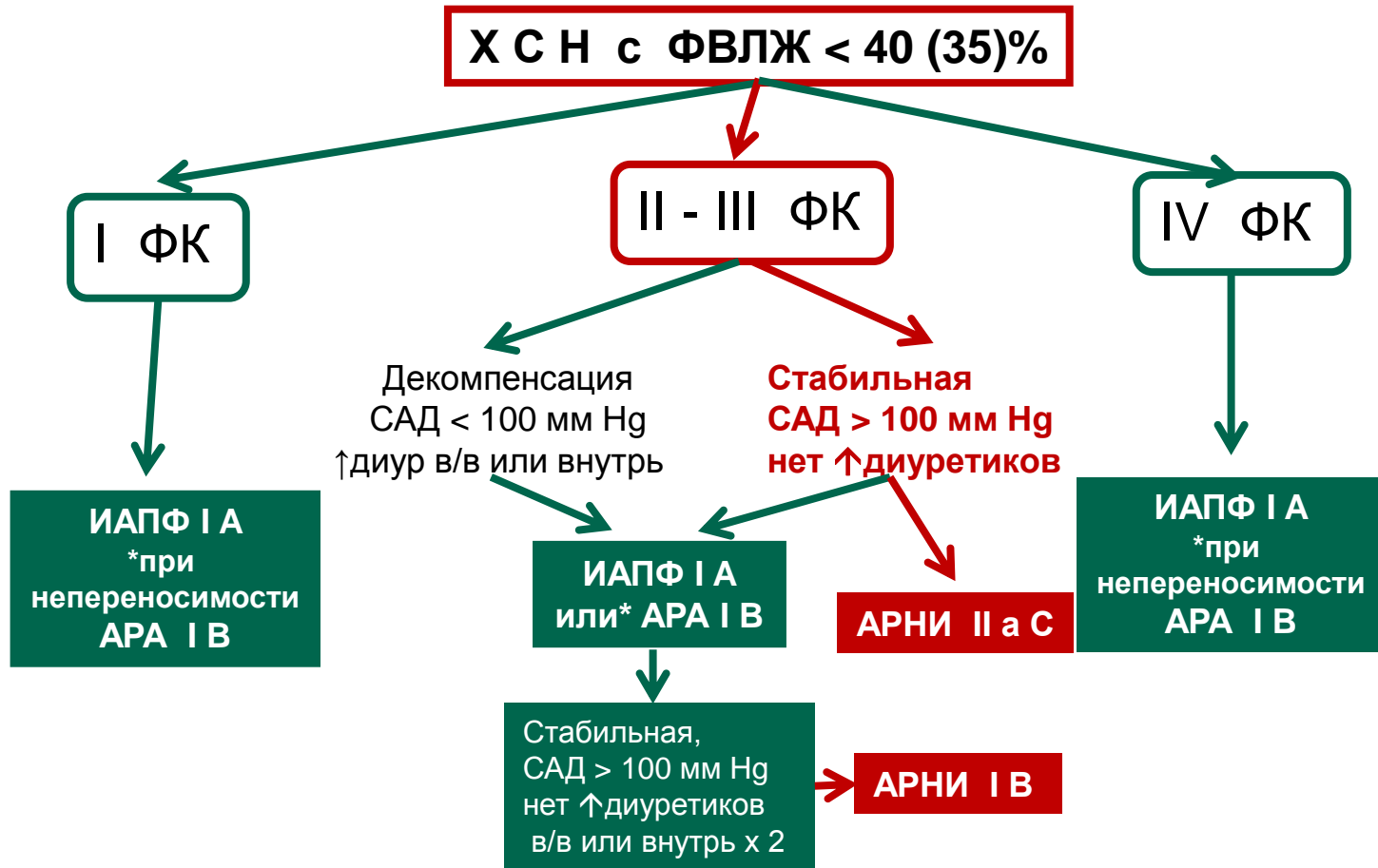
- **Рекомендации I класса** (уровень доказательности BR)
- Заменить ИАПФ или БРА на АРНИ у отдельных пациентов с ХСН со сниженной ФВ II / III ФК с адекватным АД, **которые уже переносят разумную дозу ИАПФ или БРА**

# Российские Рекомендации 2016 года по лечению ХСН с систолической дисфункцией.





# Схема назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (ОССН 2016).



\* - кашель до 3%, ангионевротический отёк < 1%

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОССН, РКО И РНМОТ  
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХСН (ЧЕТВЕРТЫЙ ПЕРЕСМОТР)  
УТВЕРЖДЕНЫ НА КОНГРЕССЕ ОССН 7 ДЕКАБРЯ 2012 ГОДА,  
НА ПРАВЛЕНИИ ОССН 31 МАРТА 2013 И КОНГРЕССЕ РКО 25 СЕНТЯБРЯ 2013 ГОДА

## **ОССН: Определение стабильности и декомпенсации ХСН.**

- Больной СН, у которого на фоне соответствующего лечения отсутствует ухудшение заболевания на протяжении, по меньшей мере, одного месяца, считается **стабильным**.
- При оценке эффективности лечения ориентируются главным образом на **изменение симптомов и признаков**; по ним же судят о стабилизации состояния. Сохранение симптомов несмотря на предложенное лечение обычно свидетельствует о **недостаточности терапии**, а нарастание симптомов – о прогрессировании СН (то есть о переходе больного в категорию высокого риска экстренной госпитализации и смертельного исхода).



# 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

## ESC: Определение стабильности и декомпенсации ХСН.

- У пациента, у которого нет типичных симптомов и/или признаков СН, но у которого имеется сниженная ФВ, выставляется диагноз бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ.
- Если симптомы хронической стабильной СН усиливаются, может быть рассмотрена ситуация как «декомпенсация»
- Новое начало ("De Novo") СН может быть острым, например, при остром инфаркте миокарда, или в подострой стадии, у больных с дилатационной кардиомиопатией, у которых часто формируются симптомы в течение нескольких недель или месяцев.
- **Леченные пациенты ХСН с симптомами и признаками, которые оставались неизменными в течение не менее 1 месяца, называются «стабильными».**

# ОССН: Стабильная ХСН – это:

симптом	Стабильная	Начало декомпенсации
одышка	Нет или при нагрузке	При нагрузке или в покое
слабость	Нет, умеренная (0 - +1)	Выраженная (+2 - +4)
Толерантность к физической нагрузке	Сохранена в соответствии с ФК ХСН	Снижается до 25%
Отеки	Отсутствие отеков или пастозность лодыжек	Появление отеочного синдрома
Ортопное, ночной кашель	Нет, редкий ночной кашель	Просыпается от удушья или спит сидя
Вес	Постоянный	Увеличение >2 кг за 7 дней
САД	Постоянный контроль в пределах 120 – 139 мм рт.ст.	САД выше 140 мм рт.ст. или стремится к 90 мм рт.ст.
ЧСС	Ниже 70 уд в мин СР и ниже 90 уд в мин ФП	Тахикардия выше 80 уд в мин СР и 100 уд в мин ФП
Уровень NT-proBNP	Девиация минимальна	Повышение более, чем на 30%
Креатинин, СКФ	Девиация минимальна	Креатинин >130 мкмоль/л, СКФ <60 мл/мин 1,73 м <sup>2</sup>
Содержание натрия и калия	Натрий 136 - 146 ммоль/л Калий 3,5 - 5,1 ммоль/л	Натрий <130,0 ммоль/л Калий >6,0 ммоль/л
Медикаменты	Приближены к целевым	Минимизация доз
Тактика	Титрация «вверх»	Смена схем терапии

# TRANSITION: Новый подход к титрационной активности Сакубитрила/Валсартана у больных с ОДСН



**Независимо от стратегии титрации Сакубитрила/Валсартана 86% пациентов достигли дозу Сак./Вал. 200 мг два раза в день в обеих группах.**

**Профиль безопасности был сравним в обеих группах**

# **TRANSITION: Новый подход к титрационной активности Сакубитрила/Валсартана у больных с ОДСН**

**Безопасность подтверждена среди больных ХСН III-IV ФК и ФВ<40%**

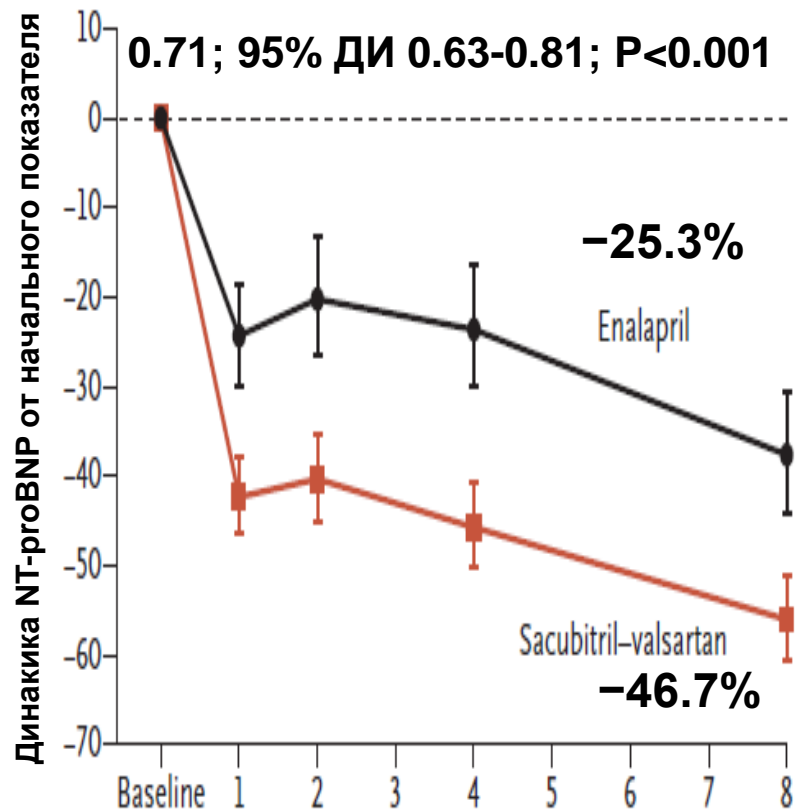
- **Госпитализированные при наличии симптомов и признаков ОД**
- **Стабильных, т.е. не требующих вазодилататоров или инотропов**
- **Стабильных более 24 часов**
- **Независимо от приема блокаторов РААС или отсутствия терапии**
- **При АД от 110 до 180 мм рт.ст.**

# PIONEER-HF: Эффективность терапии Сакубитрила/Валсартана у больных с ОДСН

n (%)	Сак./Вал.	Эналаприл
ФК класс NYHA		
I	4 (0.9)	5 (1.1)
II	100 (22.7)	122 (27.7)
III	283 (64.3)	269 (61.0)
IV	39 (8.9)	36 (8.2)
САД мм рт.ст.: Медиана	118	118
Доверительный разброс	110–133	109–132
ЧСС уд/мин: Медиана	81	80
Доверительный разброс	72–92	72–91
ФВ (%): Медиана	24	25
Доверительный разброс	18–30	20–30
NT-proBNP при рандомизации pg/ml	2883	2536
	1610–5403	1363–4917

**Дизайн:** Стабилизация после ОДСН, рандомизация, 36 часов плацебо для вымывания ИАПФ, 1-я группа Сак./Вал. 50-2 раза или 100-2 раза; 2-я группа Эналаприл 2,5-2 раза или 5-2 раза. В стационаре давалось 3 дозы препарата, после чего была выписка. 8 недель титрация препаратов до 200-2 раза Сак./Вал. Или 10-2 раза Эналаприл.

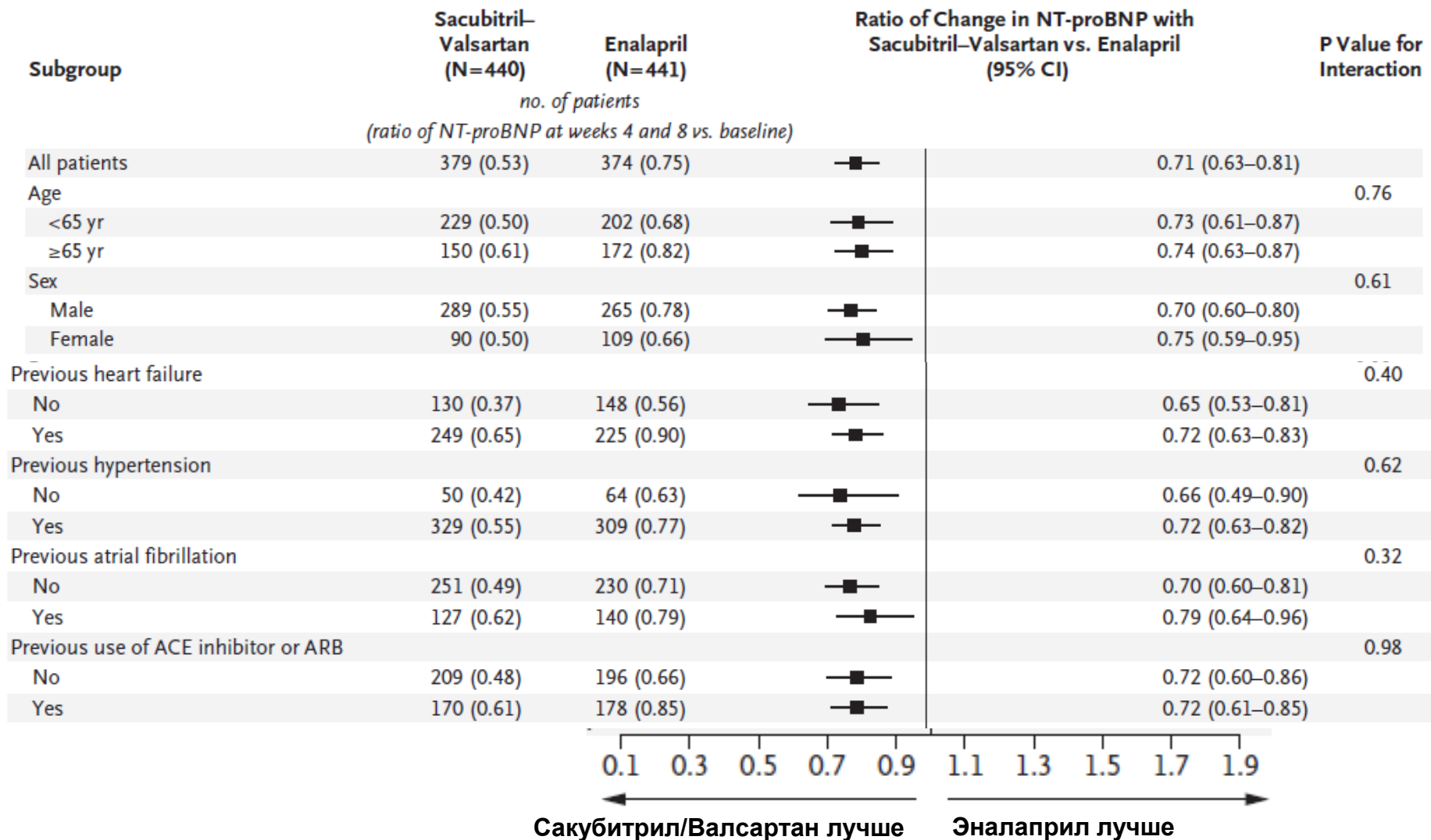
# PIONEER-HF: Влияние на конечные точки Сакубитрила/Валсартана у больных с ОДСН



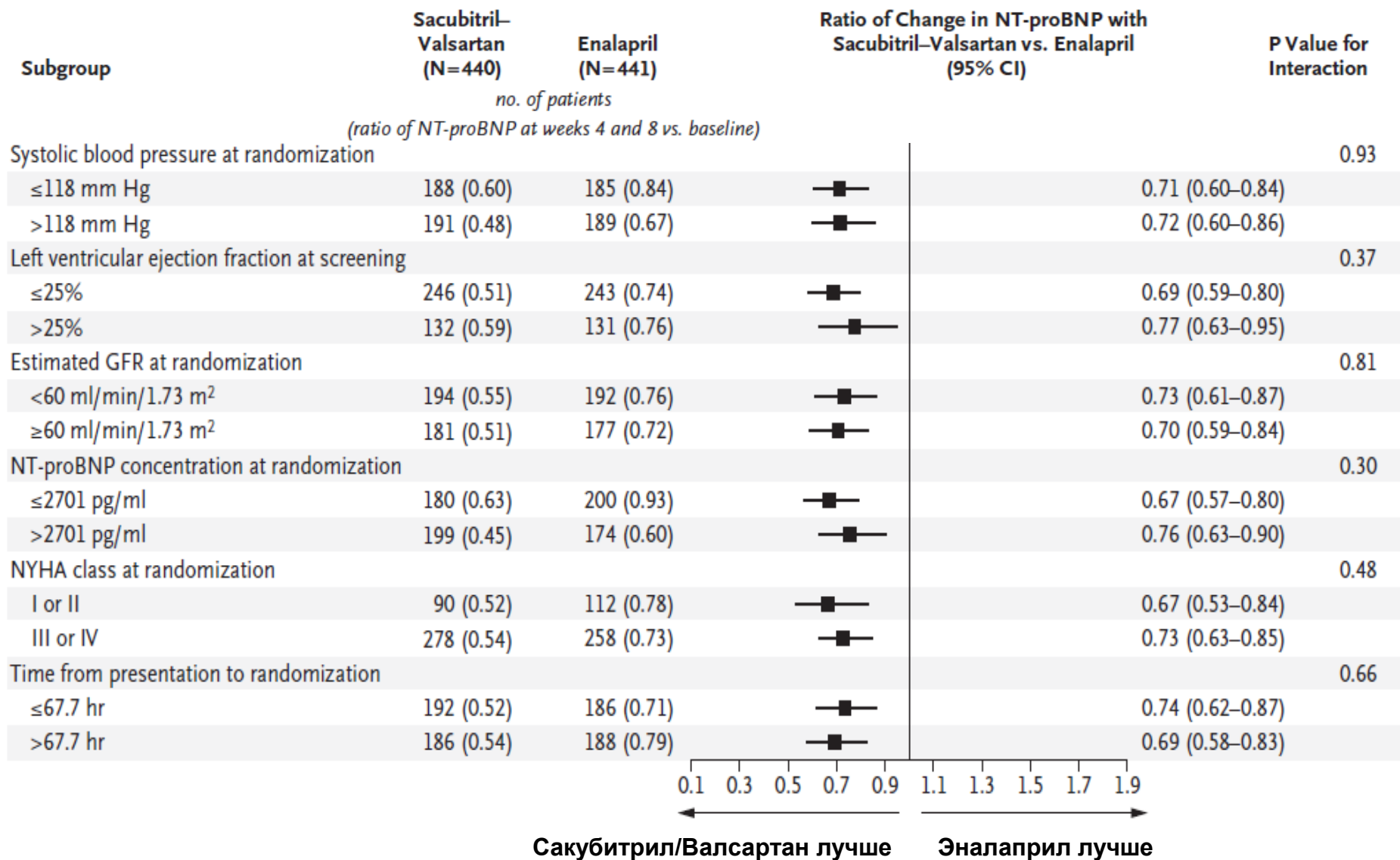
КТ	С/В	Энал	ДИ
Комбинированная КТ	249 (56.6)	264 (59.9)	0.93 (0.78-1.10)
Смерть	10 (2.3)	15 (3.4)	0.66 (0.30-1.48)
Регоспитализация	35 (8.0)	61 (13.8)	<b>0.56</b> <b>(0.37-0.84)</b>
Комбинированная КТ серьезных событий	41 (9.3)	74 (16.8)	<b>0.54</b> <b>(0.37-0.79)</b>



# PIONEER-HF: Влияние на конечные точки по подгруппам Сакубитрила/Валсартана у больных с ОДСН



# PIONEER-HF: Влияние на конечные точки по подгруппам Сакубитрила/Валсартана у больных с ОДСН



# **PIONEER-HF: показал, что применение Сакубитрила/Валсартана у больных с ОДСН**

- **Значимо снижается концентрация NT-proBNP уже на 1-ой неделе**
- **Стабилизация нейрогормональной активации**
- **Значимо снижается высокочувствительный тропонин Т**
- **Достоверное снижение регоспитализаций**
- **Более интенсивное снижение риска смертельных исходов**
- **Почечная дисфункция, гиперкалиемия и симптоматическая гипотония существенно не различалась между группами**

- 1. Впервые проведено исследование на пациентах ХСН «De novo»**
- 2. Начата терапия в стационарах минимум за 36 часов до выписки**
- 3. Впервые начата терапия с дозы 50-2 раза без предварительной титрации блокаторов РААС**
- 4. Юпериио может быть начат через 6 часов при достижении АД>100 мм рт.ст. в случае отсутствия увеличения дозы в/в диуретиков, без использования в/в вазодилататоров (последние 6 часов), без использования в/в инотропов (последние 24 часа)**

# **PIONEER-HF + TRANSITION: Новое понимание стабильного больного ХСН после ОДСН**

## **Исследование TRANSITION\*:**

- **САД  $\geq 110$  мм рт.ст.** не менее, чем в течение 6 ч
- Не нуждающиеся в в/в диуретиках в течение 24 ч

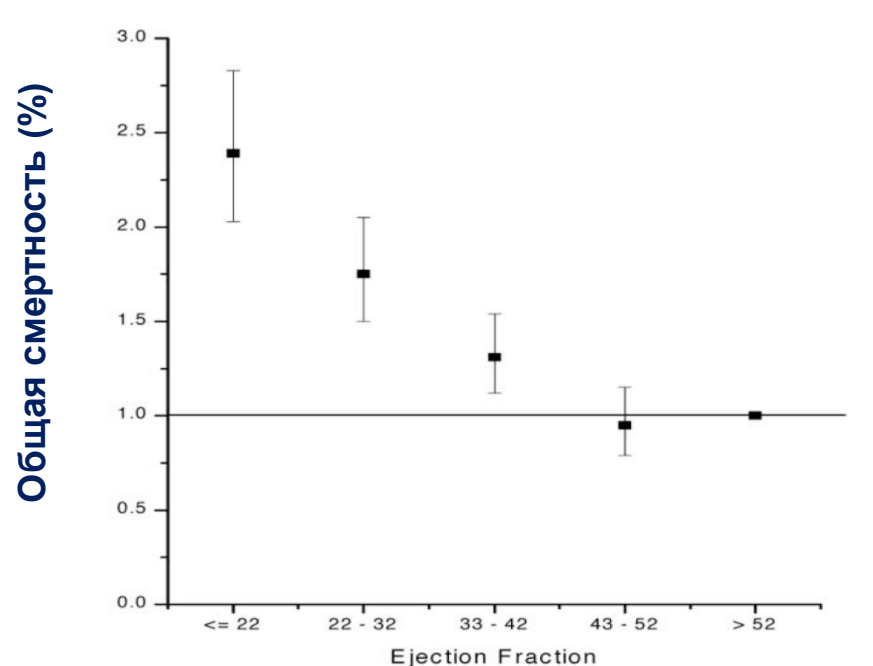
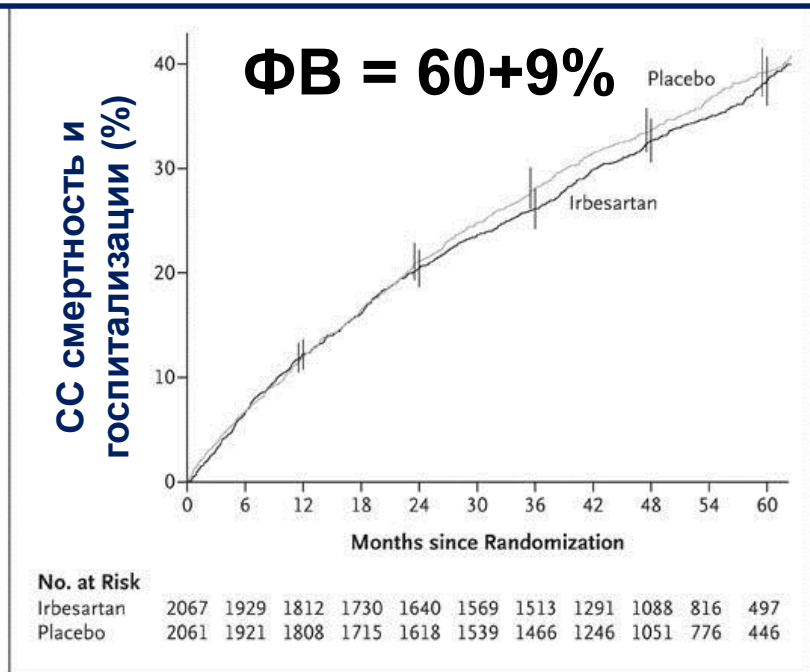
## **Исследование PIONEER-HF\*:**

- **САД  $\geq 100$  мм рт.ст.** в предшествующие 6 ч; отсутствие симптоматической гипотонии
- Отсутствие увеличения дозы в/в диуретиков за предшествующие 6 ч
- Отсутствие в/в введения вазодилататоров за предшествующие 6 ч
- Отсутствие в/в введения инотропных препаратов за предшествующие 24 ч

# I-PRESERVE / CHARM Trial: Сердечно-сосудистая смертность и госпитализации у больных ХСН сФВ

## I-PRESERVE

## CHARM Trial



ПКТ: RR=0.95; 95% [CI], 0.86 - 1.05; p=0.35

ПКТ: 10.0 (Ирбе) 10.5 (Пл) на 100 пац/лет

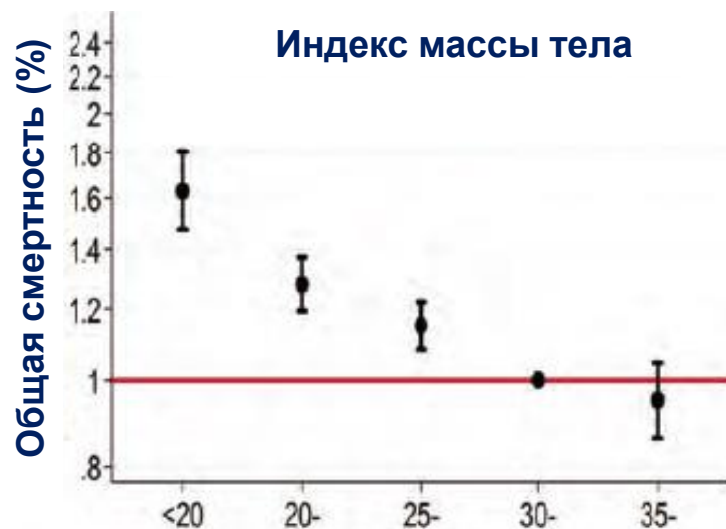
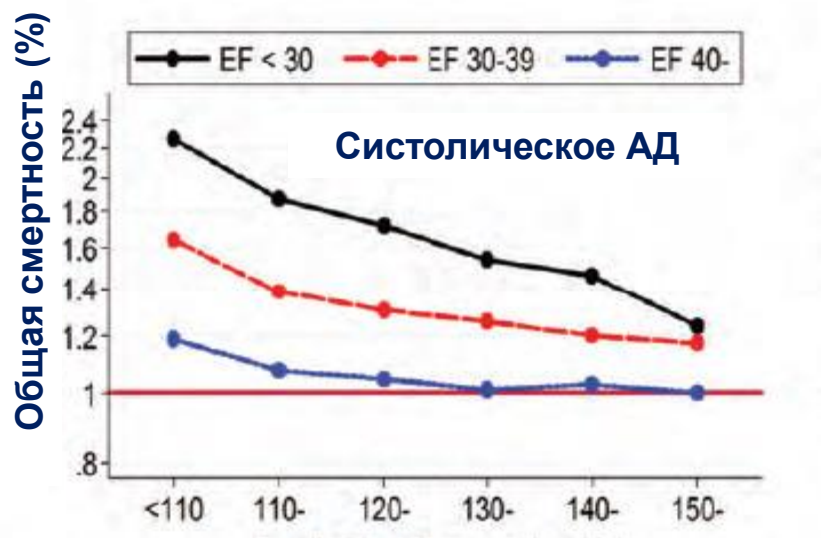
Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al.  
N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2456-67.

Solomon et al. Circulation 2005

# Meta-Analysis MAGGIC: Эффективность снижения рисков общей смертности у больных ХСН

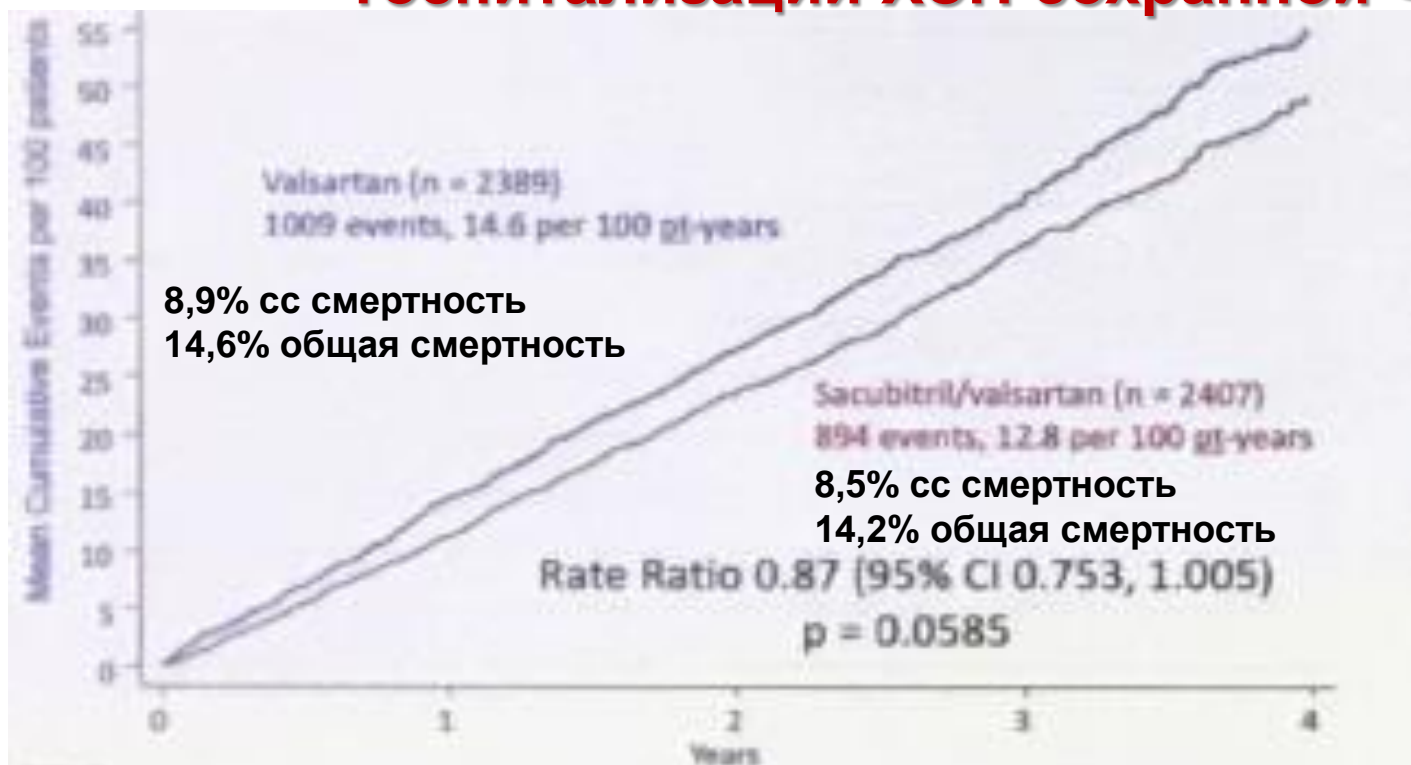


	RR 95% CI	Z	p
ФВ +5%	0.78 (0.67, 0.84)	-7.03	<0.001
ББ	0.8 (0.75, 0.86)	-6.47	<0.001
ИАПФ/АРА	0.94 (0.84, 1.04)	-3.26	0.23
ИМТ +1 кг/м <sup>2</sup>	0.96 (0.95, 0.97)	-10.1	<0.001
САД +10 мм	0.98 (0.97, 0.99)	-2.3	0.024



# PARAGON-HF: влияние на кардиоваскулярную смерть и госпитализации ХСН сохранный ФВ.

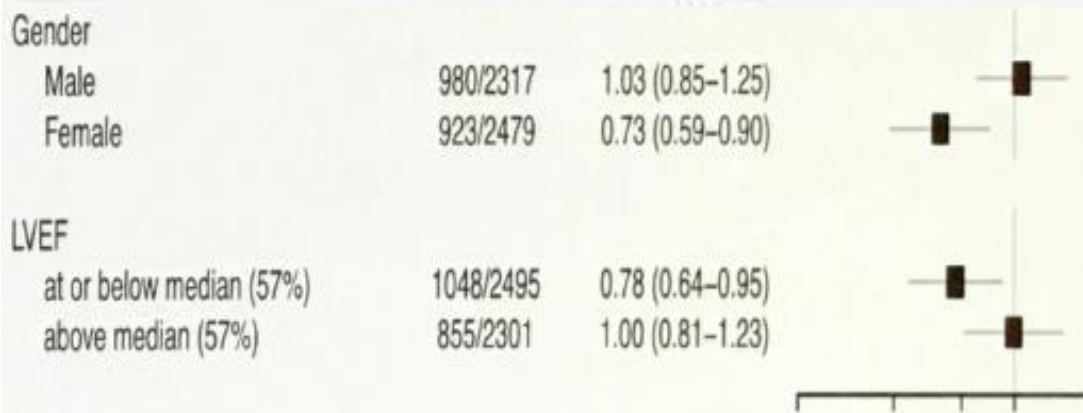
4,822 пациентов  
ХСН ФВ>45%



8,9% сс смертность  
14,6% общая смертность

8,5% сс смертность  
14,2% общая смертность

Rate Ratio 0.87 (95% CI 0.753, 1.005)  
p = 0.0585



	СБ/ВАЛ	ВАЛ
ПКТ	526 пац 894	557 пац 1 009
Госпитал.	690	797
ФК ++	15%	12,6%
ХБП --	1,4%	2,7%
АН Отек	15 – 0,58%	4 – 0,17%

# Мета-анализ: Влияние различных лекарственных средств на смертность и госпитализации при ХСН ФВ>40%

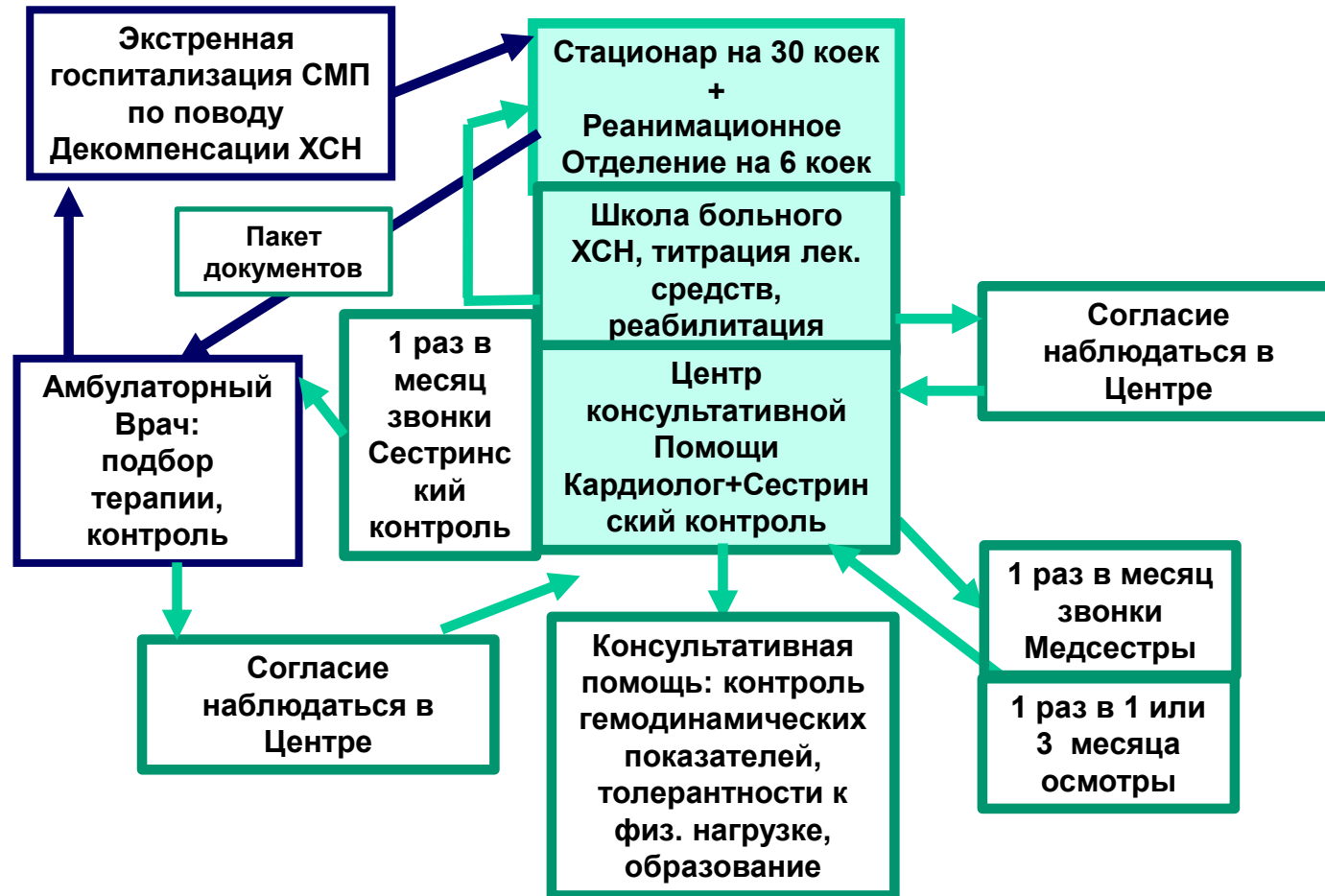
**Table 1** Summary of effects for all-cause mortality, cardiovascular mortality and heart failure hospitalisation

Outcome	All trials	Drug classes			Follow-up duration		Entry LV ejection fraction threshold		Mean LV ejection fraction	
		Beta-blockers	RAAS antagonists	Other	3-12 months	>12 months	40%–49%	≥50%	<60%	≥60%
All-cause mortality	0.96 (0.90 to 1.03)	0.78 (0.65 to 0.94) p=0.008	1.00 (0.93 to 1.08)	0.95 (0.78 to 1.15)	0.79 (0.66 to 0.95) p=0.01	0.99 (0.92 to 1.06)	0.96 (0.88 to 1.03)	0.99 (0.74 to 1.32)	0.93 (0.82 to 1.05)	1.01 (0.90 to 1.12)
Cardiovascular mortality	0.95 (0.87 to 1.03)	0.75 (0.60 to 0.94) p=0.01	0.99 (0.89 to 1.09)	1.01 (0.76 to 1.34)	0.71 (0.55 to 0.90) p=0.005	0.99 (0.90 to 1.08)	0.95 (0.87 to 1.03)	-	0.90 (0.78 to 1.05)	1.02 (0.89 to 1.17)
Heart failure hospitalisation	0.88 (0.81 to 0.95) p=0.002	0.67 (0.42 to 1.07)	0.90 (0.82 to 0.98) p=0.01	0.81 (0.64 to 1.04)	0.67 (0.48 to 0.94) p=0.02	0.90 (0.82 to 0.98) p=0.02	0.88 (0.82 to 0.96) p=0.002	0.51 (0.18 to 1.48)	0.85 (0.76 to 0.94) p=0.002	0.92 (0.82 to 1.04)

Zheng SL, et al. Heart 2018;104:407–415. doi:10.1136/heartjnl-2017-311652



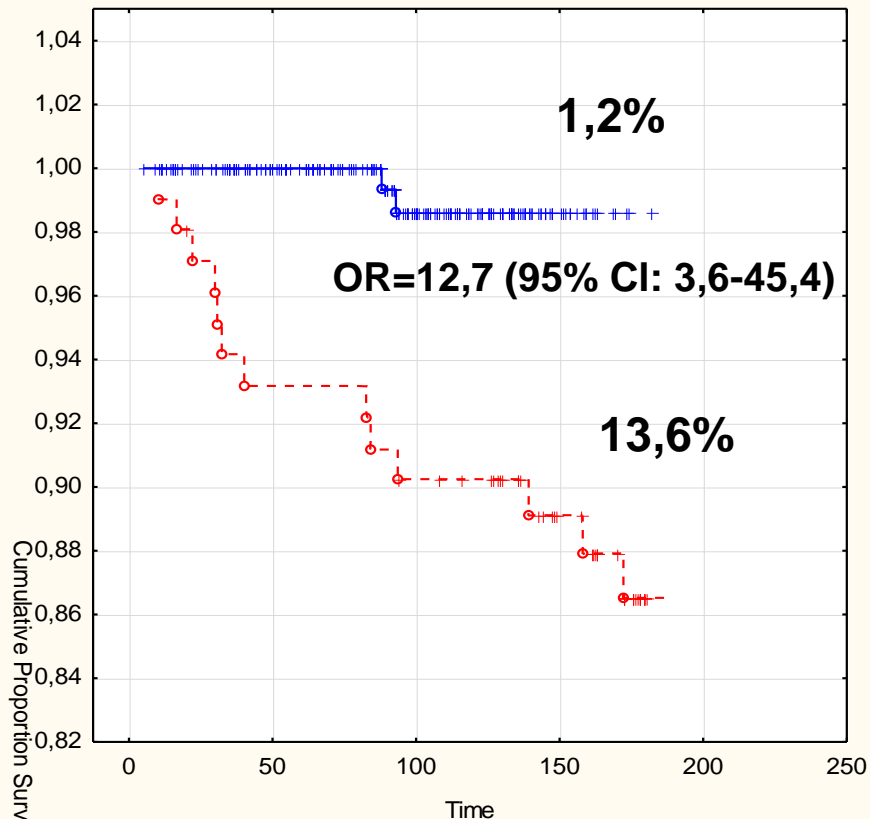
## Структура городского центра ХСН.



# Общая смертность пациентов с ХСН, наблюдавшихся в Центре и амбулаторно (2016- 2017 годы)

Cumulative Proportion Surviving (Kaplan-Meier)

○ Complete + Censored



■ пациенты под наблюдением в городском центре ХСН (n=510)

■ пациенты на амбулаторном наблюдении в поликлиниках г.Н.Новгорода (n=512)

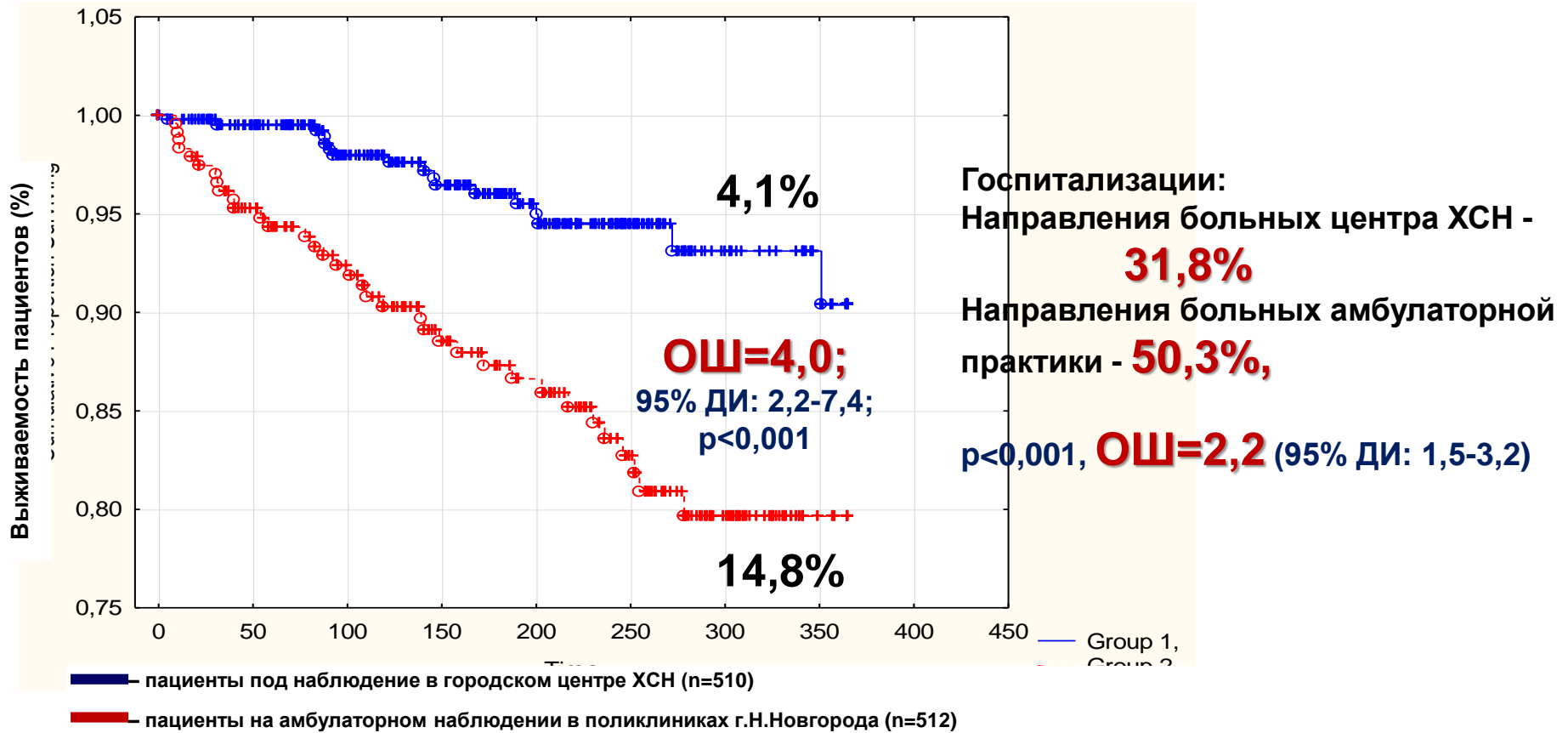
## Общая смертность

	Пациенты центра ХСН	Пациенты поликлиник	p=
100 дней	0,8%	9,7%	ОШ=13,1 (95% ДИ: 2.8-61.0); p=0,003
180 дней	0,8%	12,6%	ОШ=17,6 (95% ДИ: 3.9-79.6); p=0,001
250 дней	1,2%	13,6%	ОШ=12,7 (95% ДИ: 3.6-45.4); p<0,001

## Сердечно-сосудистая смертность

	Пациенты центра ХСН	Пациенты поликлиник	p=
180 дней	0,8%	11,8%	ОШ=15,9 (95% CI: 3,5-72,6); p=0,001

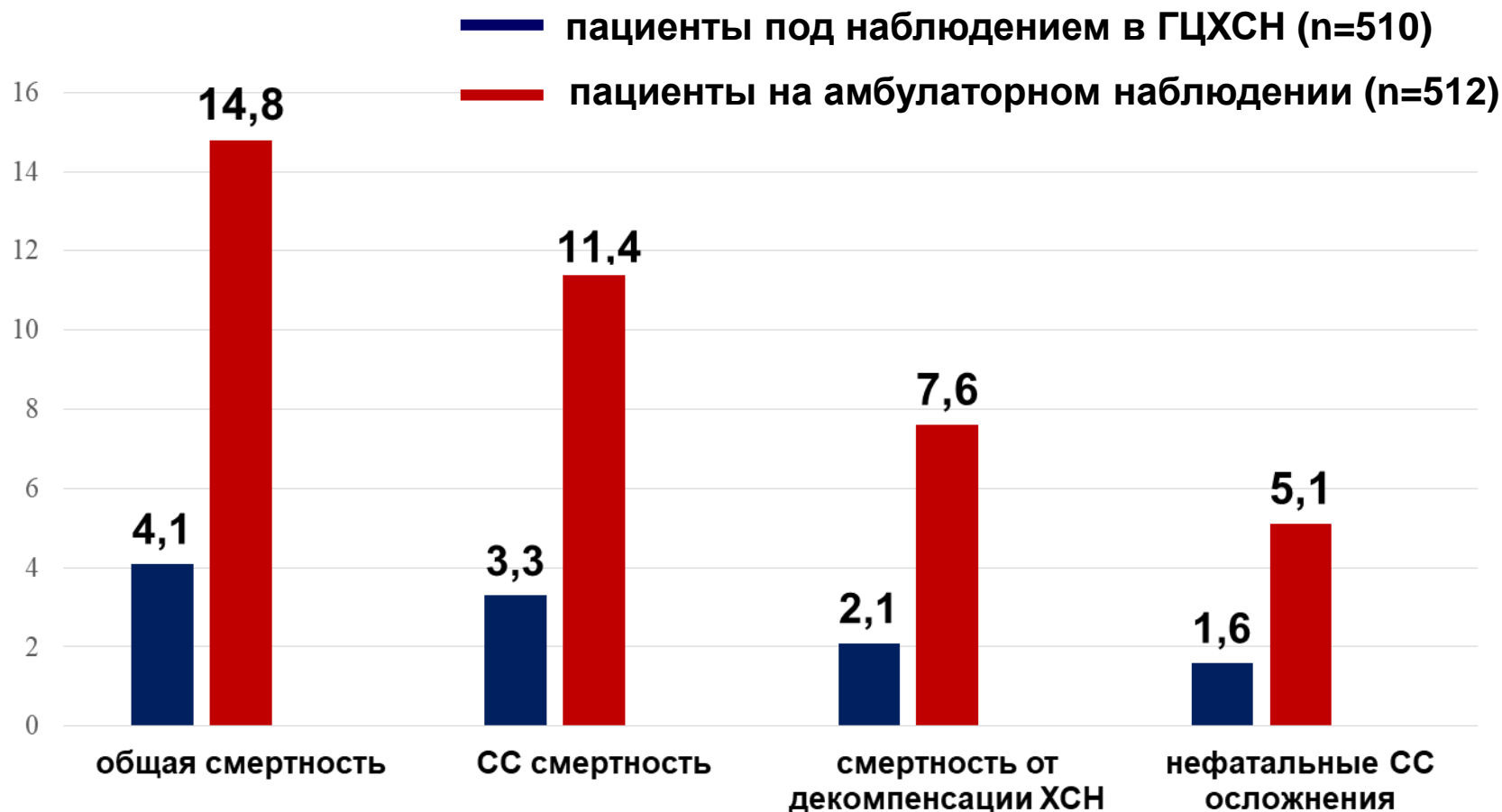
# Выживаемость пациентов с ХСН, наблюдавшихся в Городском центре ХСН или амбулаторно в поликлиниках г. Н. Новгорода (2016 – 2018 годы)



Виноградова Н.Г. Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. № 2 (101). С. 122-132.

Фомин И.В., Виноградова Н.Г. и др. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018. Т. 2. № 1. С. 221-229.

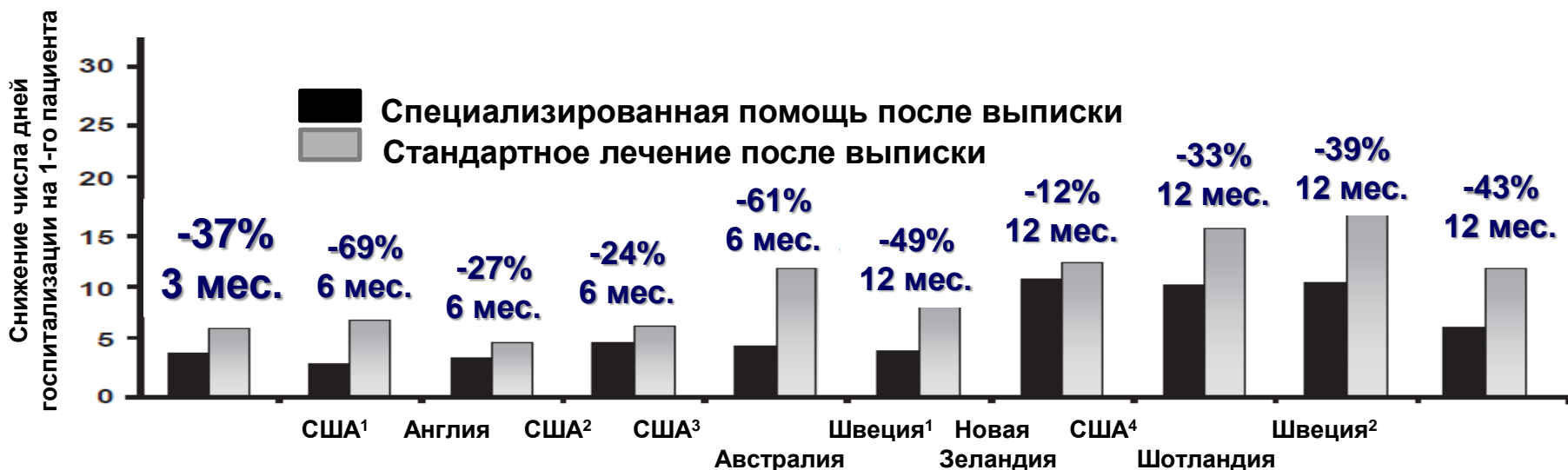
# Показатели смертности в Городском центре ХСН или на амбулаторном лечении (2016 – 2018 годы)



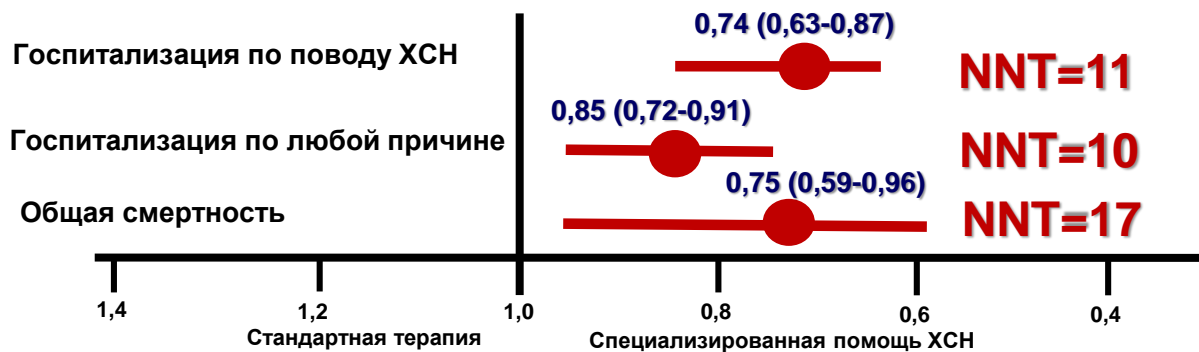
Виноградова Н.Г. Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. № 2 (101). С. 122-132.

Фомин И.В., Виноградова Н.Г. и др. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018. Т. 2. № 1. С. 221-229.

# Снижение числа дней повторных госпитализаций по поводу любых причин у больных ХСН

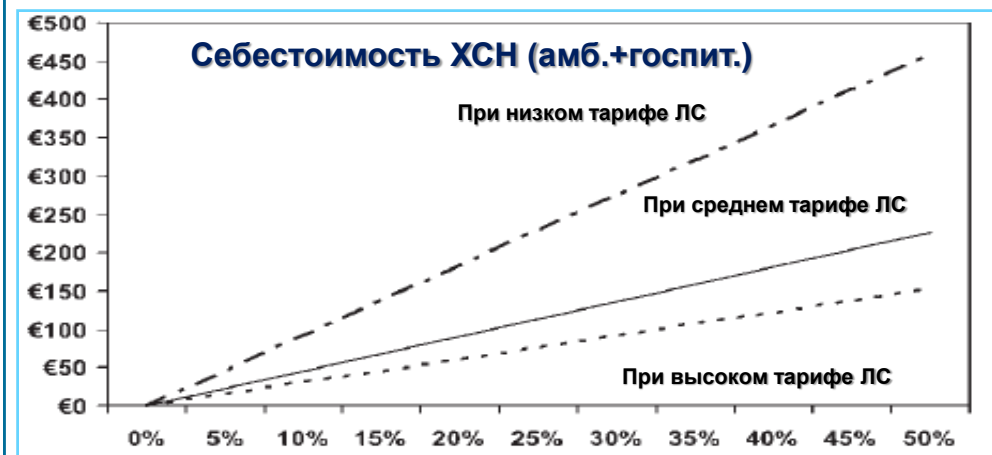
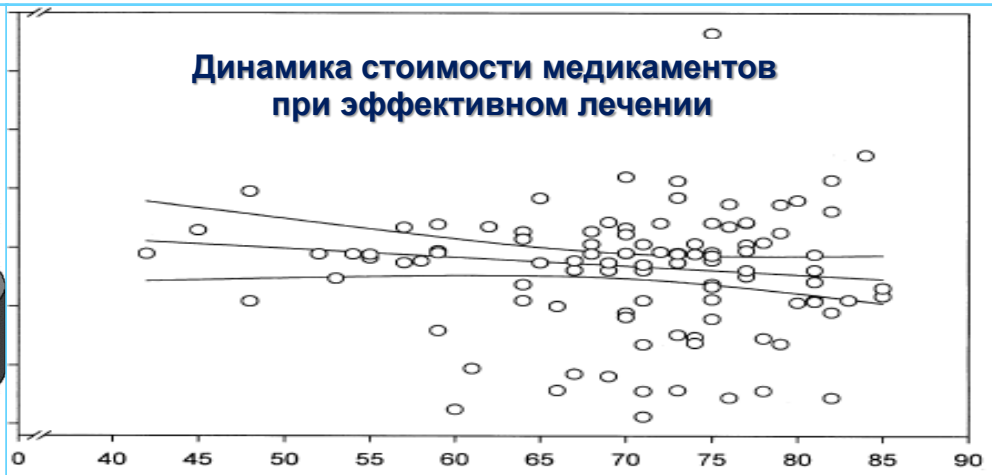
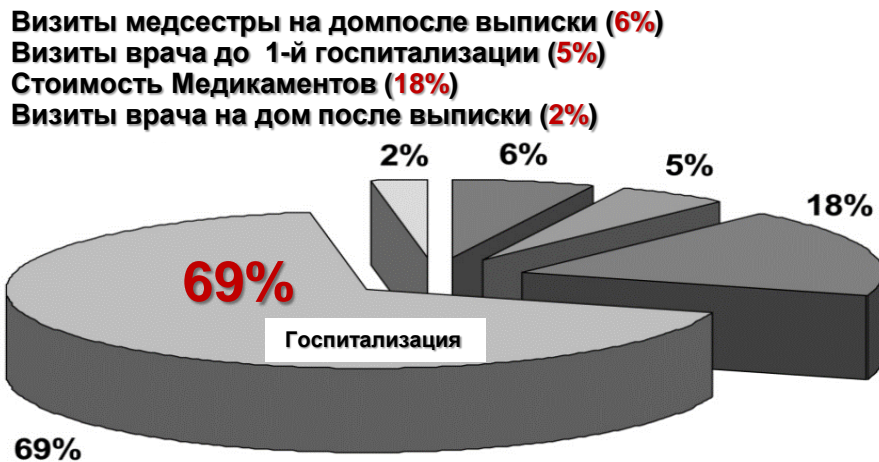


McAlister FA et al. J Am Coll Cardiol 2004;44:810–9.



Stewart S. The Eur J HF, 2005: 7; 423–428.

# Формирование стоимости лечения больного ХСН в Великобритании, Швеции и Италии

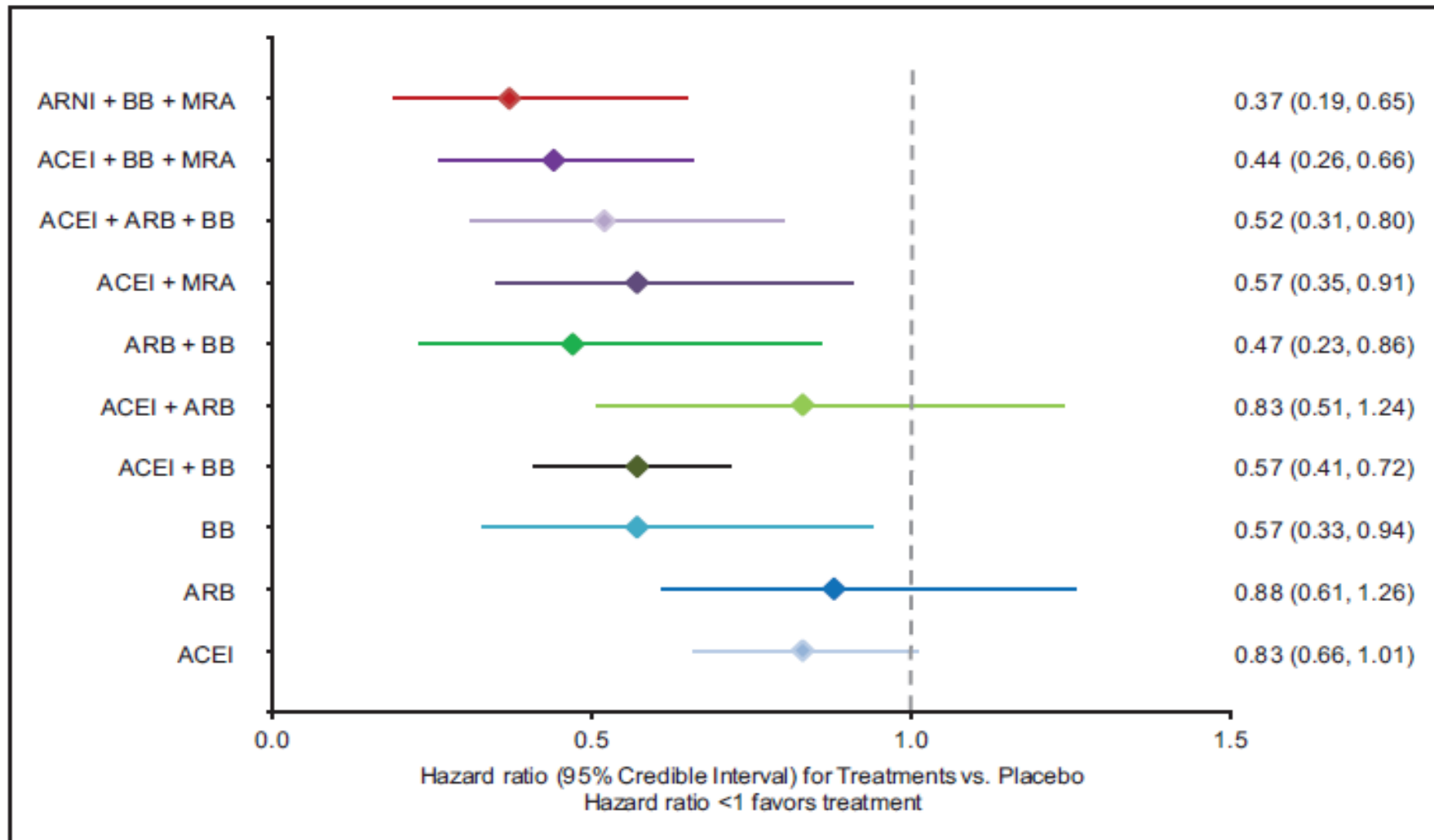


Stewart S., Jenkins A., Buchanc S., J. HF. 4 (2002). 361-371.

Linnea A.B., Liedholma H., Jendtegb S., Israelssonc B. Eur. J. of HF. 2 (2000) 291- 297.

Klersy C., Silvestri AD., Gabutti G. Eur. J. of HF. (2011) 13, 450–459.

# Эффективность комбинированной терапии в снижении общей смертности у больных ХСН низкой ФВ



## Таким образом

1. Независимо от течения ХСН: после прогрессирования ХСН или у больных со стабильным течением ХСН добавление сакубитрил/валсартана снижает риски общей и кардиоваскулярной смертности, и регоспитализаций.
2. Независимо от структуры компонентов базисного лечения ХСН добавление сакубитрил/валсартана достоверно эффективнее, чем применение эналаприла.
3. После постановки ИКД или проведенной реваскуляризации применение сакубитрил/валсартана более оправданно, чем эналаприла.
4. Наличие диуретиков потенцирует эффективность терапии сакубитрил/валсартана против эналаприла в плане улучшения первичной точки и снижения КВ смертности.
5. При ФВ ниже 28% применение сакубитрил/валсартана снижало любую конечную точку исследования.
6. Комбинированная точка (кардиоваскулярная смерть и госпитализации по поводу ХСН) снижалась при любой ФВ при применении сакубитрил/валсартана.