

Эплеренон у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и легкими симптомами

Faiez Zannad, John J.V. McMurray, Henry Krum, Dirk J. van Veldhuisen, Karl Swedberg, Harry Shi, John Vincent, Stuart J. Pocock, Bertram Pitt

от имени группы исследования EMPHASIS-HF

Активация минералокортикоидных рецепторов альдостероном и кортизолом оказывает негативное влияние на пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием. Результаты плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) продемонстрировали, что добавление антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона к рекомендованной терапии у пациентов с систолической сердечной недостаточностью (СН) средней тяжести либо тяжелыми симптомами (III или IV функциональный класс (ФК) по NYHA) снижает частоту смерти от любой причины и риск госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании EPHEUS (the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон, который добавляли к рекомендованной медикаментозной терапии, снизил частоту этих показателей у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), осложненным систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и СН. На основании этого современные рекомендации предлагают использовать антагонист минералокортикоидных рецепторов у пациентов данной группы.

Цель исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) – изучить эффекты эплеренона, который добавляли к базирующейся на доказательствах терапии, на клинические исходы у пациентов с систолической СН и легкими симптомами (II ФК по NYHA).

Методы

Исследуемые пациенты

Критерии включения в исследование EMPHASIS-HF были следующими: возраст – минимум 55 лет, симптомы II ФК по NYHA, фракция выброса (ФВ) не более 30% (при ФВ 30–35% длительность QRS на электрокардиограмме должна превышать 130 мс) и лечение с использованием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) либо

обоих препаратов, а также β -блокатора (кроме тех случаев, когда он противопоказан) в рекомендованной или максимально переносимой дозе.

Рандомизация должна была происходить на протяжении шести месяцев после госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты, которые не были госпитализированы с сердечно-сосудистой патологией в течение полугодия до скринингового визита, могли вовлекаться в исследование, если у них уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) в плазме составлял минимум 250 пг/мл либо минимальный уровень в плазме N-терминального pro-MНП соответствовал 500 пг/мл у мужчин и 750 пг/мл у женщин.

Основными критериями исключения были острый ИМ, СН III или IV ФК по NYHA, уровень калия в сыворотке $>5,0$ ммоль/л, оценочная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, а также необходимость применения калийсберегающего диуретика и любое другое клинически значимое сопутствующее состояние.

Процедуры исследования

Для включения пациентов в исследование применяли компьютеризированную систему, с помощью которой пациентов рандомизировали в две группы: получения эплеренона либо плацебо. Начальная доза эплеренона составляла 25 мг однократно, через четыре недели ее увеличивали до 50 мг один раз в сутки (либо лечение начинали с 25 мг каждый второй день и через четыре недели переходили на ежедневный прием этой дозы, если оценочная СКФ составляла от 30 до 49 мл/мин/1,73 м²) при условии, что уровень калия в сыворотке не превышал 5,0 ммоль/л.

Исследователи оценивали состояние пациентов каждые четыре месяца. Если уровень калия в сыворотке составлял от 5,5 до 5,9 ммоль/л, дозу исследуемого препарата снижали, если этот показатель соответствовал 6,0 ммоль/л и выше, препарат временно отменяли. Уровень калия повторно измерялся

в течение 72 ч после снижения дозы или отмены препарата, и исследуемый препарат повторно назначали лишь в случае, если он был ниже 5,0 ммоль/л.

Клинические исходы исследования

Первичным клиническим исходом была совокупная конечная точка смерти от сердечно-сосудистых причин или первой госпитализации по поводу СН. Заранее определенными подтверждаемыми вторичными исходами были госпитализация по поводу СН или смерть от любой причины, смерть от любой причины, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация вследствие любой причины и госпитализация по поводу СН (табл. 1). Подтверждение клинических исходов проводилось независимым комитетом в соответствии с заранее определенными критериями.

Статистический анализ

Для комитета по мониторингу данных и безопасности были запланированы два промежуточных анализа первичного клинического исхода после возникновения приблизительно 271 и 542 событий. Было рекомендовано прекратить исследование в случае явного преимущества активного лечения (двусторонний $p < 0,001$ в пользу эплеренона). 6 мая 2010 г. после второго промежуточного анализа комитет по мониторингу данных и безопасности сообщил сопредседателям исполнительного комитета исследования о том, что заранее определенная граница для выявления явного преимущества была пресечена. 9 мая 2010 г. исполнительный комитет принял решение прекратить исследование.

Результаты

Исследуемые пациенты

С марта 2006 по май 2010 года в исследовании приняли участие 2737 пациентов из 278 центров 29 стран. Из них 1364 больных получали эплеренон, 1373 – плацебо. Две группы были сопоставимы в отношении исходных характеристик, все пациенты получали рекомендованное фармакологическое лечение систолической СН.

45 больных (3,3%) в группе эплеренона и 51 пациент (3,7%) в группе плацебо были включены в исследование на основании длительности QRS > 130 мс (при ФВ > 30 -35%); 195 пациентов (14,3%) в первой группе и 190 больных (13,8%) во второй – на основании критерия МНП или N-терминального про-МНП (отсутствовали госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 180 дней до момента скрининга). Половина пациентов сообщили о том, что ранее перенесли ИМ, но все случаи инфаркта возникли более чем за 30 дней до скринингового визита.

Назначение исследуемого препарата и наблюдение в динамике

Восемь пациентов (по четыре в каждой группе) не стали принимать исследуемый препарат и не были включены в анализ безопасности. После завершения фазы коррекции дозы (через 5 месяцев) 60,2% больных из группы эплеренона получали более высокую дозу (50 мг/сут); соответствующая пропорция в группе плацебо составляла 65,3%. У пациентов, получавших исследуемый препарат через 5 месяцев, средние (\pm СО) дозы в группах эплеренона и плацебо составили соответственно $39,1 \pm 13,8$ мг и $40,8 \pm 12,9$ мг.

На момент прекращения испытания исследуемый препарат был отменен у 222 пациентов (16,3%), получавших эплеренон, и 228 больных (16,6%) группы плацебо. У этих пациентов медиана времени от рандомизации до приема последней дозы составила 533 дня для эплеренона и 494 дня для плацебо.

На момент прекращения исследования 17 пациентов (1,2%) в группе эплеренона и 15 больных (1,1%) в группе плацебо были потеряны для наблюдения в динамике. Продолжительность наблюдения за всеми участниками составила 21 месяц; 4783 пациенто-лет наблюдения в динамике.

Клинические исходы исследования

Смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН (первичный исход) возникли у 249 пациентов (18,3%) в группе эплеренона и 356 (25,9%) больных в группе плацебо (рис. 1а, табл. 1). Относительный риск в отношении первичного исхода в группе эплеренона по сравнению с группой плацебо составил 0,63 (95% доверительный интервал 0,54-0,74; $p < 0,001$). Эффект эплеренона на этот клинический исход был последовательным при нескорректированном анализе (ОР 0,66; 95% ДИ 0,56-0,78; $p < 0,001$). Он также был последовательным в обеих группах (рис. 2).

Смерть от любой причины или госпитализация по поводу СН возникли у 270 пациентов (19,8%) в группе эплеренона по сравнению с 376 пациентами (27,4%) в группе плацебо (ОР 0,65; 95% ДИ 0,55-0,76; $p < 0,001$) (табл. 1). В целом умер 171 пациент (12,5%) в группе эплеренона и 213 больных (15,5%) в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62-0,93; $p = 0,008$) (рис. 1б, табл. 1). 147 смертей (10,8%) в группе эплеренона и 185 (13,5%) в группе плацебо были отнесены к сердечно-сосудистым причинам (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61-0,94; $p = 0,01$) (табл. 1).

В группе эплеренона 408 пациентов (29,9%) были госпитализированы вследствие любой причины по сравнению с 491 (35,8%) в группе плацебо (ОР 0,77;

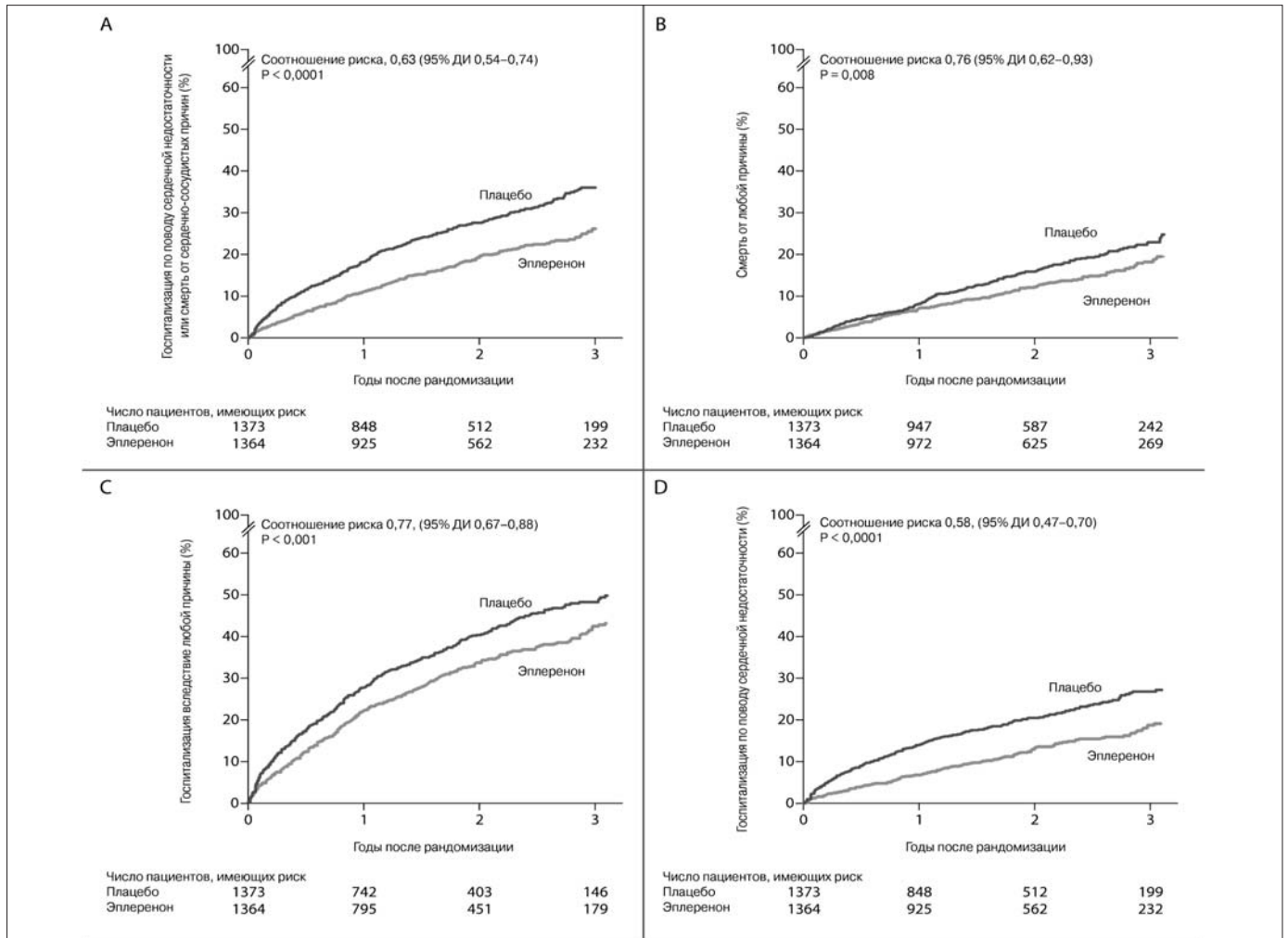


Рис. 1. Оценка по методу Калана-Мейера кумулятивной частоты первичного клинического исхода и других исходов в соответствии с исследуемой группой

ОР для эплеренона по сравнению с плацебо представлен для госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых причин (первичный клинический исход, рис. 1а), смерти от любой причины (рис. 1б), госпитализации вследствие любой причины (рис. 1с) и госпитализации по поводу СН (рис. 1д).

95% ДИ 0,67-0,88; p<0,001) (рис. 1с, табл. 1). В группе эплеренона 164 (12,0%) больных были госпитализированы по поводу СН по сравнению с 253 пациентами (18,4%), получавшими плацебо (ОР 0,58; 95% ДИ 0,47-0,70; p<0,001) (рис. 1д, табл. 1). Общее число госпитализаций (включая вторую и последующие) также оказалось ниже в группе эплеренона (750 и 951 соответственно, снижение 24%; p<0,001), аналогично как и общее количество госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин (509 по сравнению с 699, снижение 29%; p<0,001), а также госпитализаций по поводу СН (273 и 429 соответственно, снижение 38%; p<0,001). Данные относительно всех других заранее определенных подтвержденных вторичных исходов и других исходов показаны в таблице 1.

Оценочное число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предупредить возникновение одного первичного исхода на протяжении года наблюдения в динамике, составляло 19 (95% ДИ 15-27),

и оценочное число пациентов, которых необходимо пролечить на протяжении года наблюдения в динамике, чтобы предотвратить одну смерть, составляло 51 (95% ДИ 32-80).

Безопасность

На протяжении всего исследования 188 пациентов (13,8%) из группы эплеренона и 222 больных (16,2%), получавших плацебо, прекратили прием исследуемого препарата вследствие возникновения побочных эффектов (p=0,09), основные из них представлены в таблице 2.

Через месяц средний уровень креатинина сыворотки от исходного составил 0,15±0,35 мг/дл (13,3±30,9 мкмоль/л) в группе эплеренона по сравнению с 0,07±0,29 мг/дл (6,2±25,6 мкмоль/л) в группе плацебо. На момент прекращения исследования уровень креатинина сыворотки увеличился соответственно на 0,09±0,37 мг/дл (8,0±32,7 мкмоль/л) и 0,04±0,40 мг/дл (3,5±35,4 мкмоль/л).

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ СН
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ СН

Таблица 1. Первичный клинический исход, компонентные события и ключевые вторичные исходы*						
Исход	Эплеренон (n=1364)	Плацебо (n=1373)	Скорректиро- ванный ОР (95% ДИ)	Скорректи- рованный показатель p	Нескорректиро- ванное ОР (95% ДИ)	Нескорректи- рованный показатель p
	Количество пациентов, %					
Первичный исход: смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН	249 (18,3)	356 (25,9)	0,63 (0,54-0,74)	<0,001	0,66 (0,56-0,78)	<0,001
Заранее определенные подтвержденные вторичные исходы						
Смерть от любой причины или госпитализация по поводу СН	270 (19,8)	376 (27,4)	0,65 (0,55-0,76)	<0,001	0,68 (0,58-0,79)	<0,001
Смерть от любой причины	171 (12,5)	213 (15,5)	0,76 (0,62-0,93)	0,008	0,78 (0,64-0,95)	0,01
Смерть от сердечно-сосудистых причин	147 (10,8)	185 (13,5)	0,76 (0,61-0,94)	0,01	0,77 (0,62-0,96)	0,02
Госпитализация вследствие любой причины	408 (29,9)	491(35,8)	0,77 (0,67-0,88)	<0,001	0,78 (0,69-0,89)	<0,001
Госпитализация по поводу СН	164 (12,0)	253 (18,4)	0,58 (0,47-0,70)	<0,001	0,61 (0,50-0,75)	<0,001
Госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин	304 (22,3)	399 (29,1)	0,69 (0,60-0,81)	<0,001	0,72 (0,62-0,83)	<0,001
Фатальный или нефатальный ИМ	45 (3,3)	33 (2,4)	1,32 (0,84-2,06)	0,23	1,34 (0,86-2,10)	0,2
Смерть или госпитализация вследствие любой причины	462 (33,9)	569 (41,4)	0,75 (0,66-0,85)	<0,001	0,76 (0,68-0,86)	<0,001
Смерть и госпитализация по поводу СН	170 (12,5)	262 (19,1)	0,58 (0,48-0,70)	<0,001	0,61 (0,51-0,74)	<0,001
Фатальный или нефатальный инсульт	21 (1,5)	26 (1,9)	0,79 (0,44-1,41)	0,42	0,78 (0,44-1,39)	0,4
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора	61 (4,5)	59 (4,3)	0,99 (0,69-1,42)	0,98	1,01 (0,71-1,45)	0,95
Имплантация прибора для кардиальной ресинхронизации	33 (2,4)	41 (3,0)	0,77 (0,49-1,22)	0,27	0,78 (0,49-1,23)	0,28
Госпитализация по поводу ухудшающейся функции почек**	9 (0,7)	8 (0,6)	0,97 (0,37-2,58)	0,95	1,09 (0,42-2,82)	0,86
Госпитализация по поводу гиперкалиемии**	4 (0,3)	3 (0,2)	1,15 (0,25-5,31)	0,85	1,31 (0,29-5,87)	0,72
Другие исходы***						
Внезапная сердечная смерть	60 (4,4)	76 (5,5)	0,76 (0,54-1,07)	0,12	0,77 (0,55-1,08)	0,12
Смерть вследствие ухудшающейся СН	45 (3,3)	61 (4,4)	0,68 (0,46-1,00)	0,05	0,71 (0,48-1,04)	0,08

*Результаты были скорректированы относительно заранее определенных исходных характеристик.
 ** Ни одна смерть не была связана с госпитализациями по поводу ухудшения функции почек или гиперкалиемии.
 *** Вторичные исходы, которые верифицировались, но заранее не были определены.

Таблица 2. Побочные действия, о которых сообщал исследователь, а также эффекты, приведшие к временной отмене исследуемого препарата, во всех исследуемых группах*						
Эффект	Побочный эффект			Побочный эффект, приведший к отмене исследуемого препарата		
	Эплеренон n=1360	Плацебо n=1369	Показатель p	Эплеренон n=1360	Плацебо n=1369	Показатель p
	Количество пациентов, %			Количество пациентов, %		
Все эффекты	979 (72,0)	1007 (73,6)	0,37	188 (13,8)	222 (16,2)	0,09
Гиперкалиемия	109 (8,0)	50 (3,7)	<0,001	15 (1,1)	12 (0,9)	0,57
Гипокалиемия	16 (1,2)	30 (2,2)	0,05	0	3 (0,2)	0,25
Почечная недостаточность	26 (1,9)	32 (2,3)	0,51	4 (0,3)	6 (0,4)	0,75
Гипотензия	46 (3,4)	37 (2,7)	0,32	0	3 (0,2)	0,25
Гинекомастия и другие нарушения со стороны грудной железы	10 (0,7)	14 (1,0)	0,54	2 (0,1)	2 (0,1)	1

*В анализ безопасности были включены пациенты, получившие минимум одну дозу исследуемого препарата. Показатели p рассчитывались, базируясь на количестве пациентов.

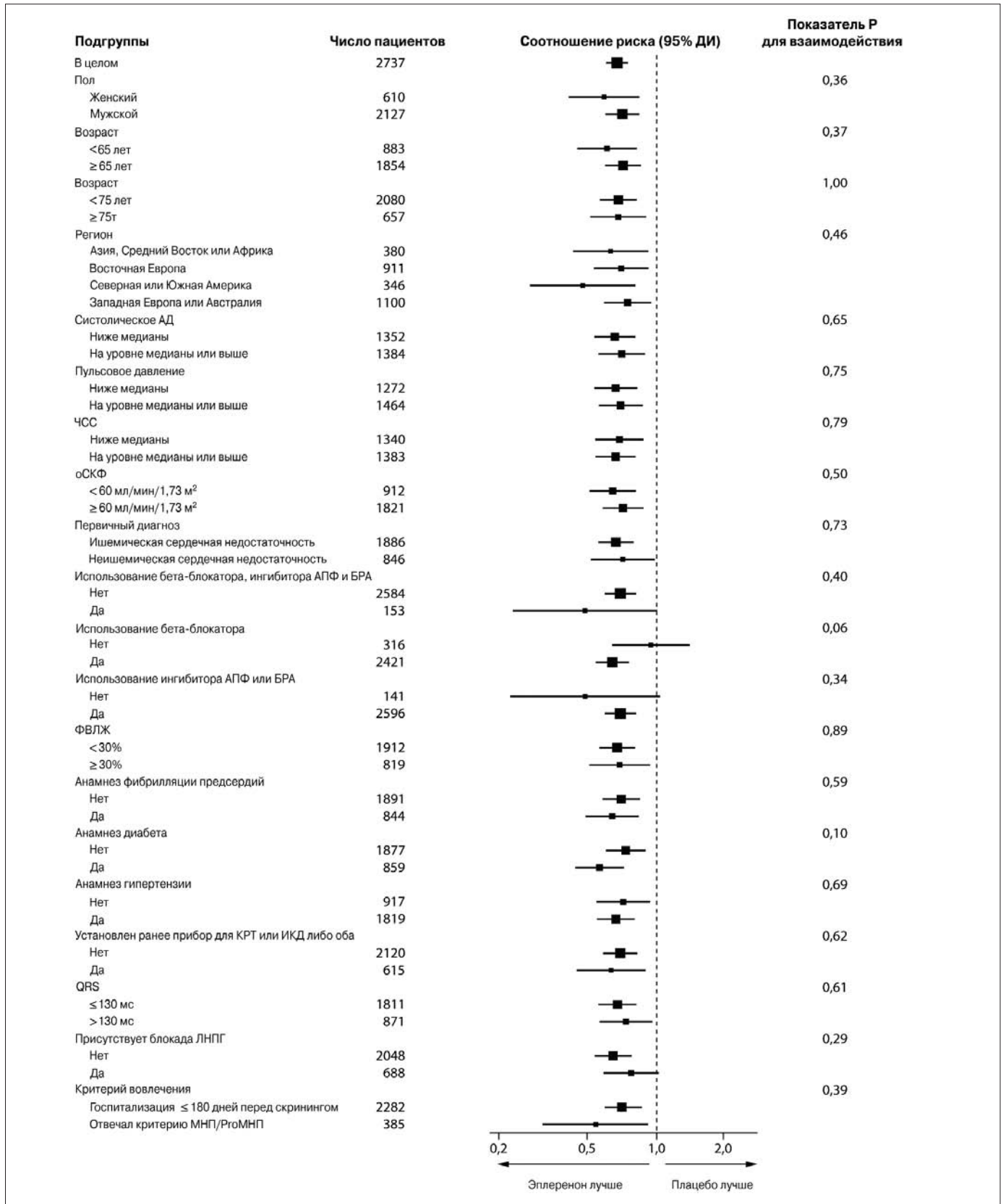


Рис. 2. ОР для госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых причин (первичный клинический исход) при лечении эплереноном по сравнению с плацебо в соответствии с заранее определенными подгруппами

Группы базировались на исходных демографических и клинических характеристиках. Размер квадрата соответствует количеству пациентов с событием. Для некоторых пациентов данные отсутствуют. МНП – мозговой натрийуретический пептид; КРТ – кардиальная ресинхронизационная терапия; ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор.

Через місяць середній рівень калія от исходного составил $0,16 \pm 0,51$ ммоль/л в групі еплеренона по сравнению с $0,04 \pm 1,16$ ммоль/л в групі плацебо ($p=0,001$). На момент прекращения исследования уровень калія увеличился соответственно на $0,16 \pm 0,56$ ммоль/л и $0,05 \pm 0,53$ ммоль/л ($p < 0,001$ для обеих групп). Уровень калія в сыворотке $> 5,5$ ммоль/л отмечен у 158 из 1336 пациентов (11,8%) группы эплеренона и у 96 из 1340 больных (7,2%) группы плацебо ($p < 0,001$). Уровень калія в сыворотке $> 6,0$ ммоль/л зафиксирован у 33 пациентов (2,5%), принимавших эплеренон, и 25 (1,9%) – из группы плацебо ($p=0,29$). Показатель калія в сыворотке $< 4,0$ ммоль/л отмечен у 519 пациентов (38,8%) группы эплеренона и у 648 больных (48,4%), принимавших плацебо ($p < 0,001$). Уровень калія в сыворотке $< 3,5$ ммоль/л соответственно наблюдался у 100 (7,5%) 148 (11,0%) пациентов обеих групп ($p=0,002$).

На протяжении исследования систолическое артериальное давление снизилось в большей степени в группе эплеренона (в среднем на $2,5 \pm 17,9$ мм рт. ст.) по сравнению с плацебо (в среднем на $0,3 \pm 17,2$ мм рт. ст.) ($p=0,001$). Другие клинически значимые различия между двумя группами относительно лабораторных параметров, сообщенных побочных эффектов или побочных эффектов, которые привели к временной отмене исследуемого препарата, не выявлены.

Обсуждение

В этом исследовании мы изучали эффект добавления эплеренона к рекомендованной схеме лечения систолической СН у пациентов с легкими симптомами (II ФК по NYHA). Частота возникновения первичного клинического исхода, совокупной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН, составила 18,3% в группе эплеренона и 25,9% в группе плацебо. Это влияние эплеренона было последовательным во всех заранее определенных подгруппах. Лечение эплереноном также способствовало снижению частоты смерти от любой причины и госпитализации вследствие любой причины.

Механизмы, посредством которых антагонисты минералокортикоидных рецепторов, такие как эплеренон, обеспечивают сердечно-сосудистую защиту у пациентов с СН, полностью не ясны. Активация минералокортикоидных рецепторов как альдостероном, так и кортизолом играет важную роль в патофизиологии СН, и в сердце при СН выявлена избыточная экспрессия минералокортикоидных рецепторов. Несмотря на терапию ингибиторами АПФ, БРА и β -блокаторами, пациенты даже с легкой степенью СН могут отмечать персистентно повышенные уровни альдостерона и кортизола в плазме.

Данные методы лечения не позволяют блокировать минералокортикоидные рецепторы.

В экспериментальных моделях было показано, что активация минералокортикоидных рецепторов стимулирует кардиальный фиброз. У пациентов с СН, а также перенесших ИМ, применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов снижало скорость обмена внеклеточного матрикса, которую оценивали посредством измерения уровня биомаркеров коллагена в сыворотке. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов благоприятно влияют и другие важные механизмы, роль которых в прогрессировании СН доказана.

Как и ожидалось, данное исследование продемонстрировало более высокую частоту развития гиперкалиемии у пациентов, получавших эплеренон. Это подтверждает необходимость серийного измерения уровня калія в сыворотке и соответствующей коррекции дозы эплеренона. Мы попытались свести к минимуму риск развития гиперкалиемии посредством исключения пациентов с исходным уровнем калія в сыворотке выше 5,0 ммоль/л и исходной СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м².

И наоборот, риск гипокалиемии оказался достоверно более низким у пациентов, получавших эплеренон. Этот результат важен, поскольку уровень калія в сыворотке ниже 4,0 ммоль/л ассоциировался с повышенным риском смерти от любой причины среди пациентов с систолической СН.

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Полученные результаты не могут быть применены ко всем пациентам с легкими симптомами, поскольку в исследование включались больные, имеющие дополнительные факторы, повышающие сердечно-сосудистый риск, такие как возраст более 55 лет, ФВ $< 30\%$ и недавняя госпитализация по поводу сердечно-сосудистой причины. Преждевременное прекращение исследования могло привести к недооценке лечебного эффекта, однако наши результаты согласуются с результатами, полученными в исследовании RALES.

Таким образом, исследование EMPHASIS-HF показало, что по сравнению с плацебо добавление эплеренона к рекомендованной схеме терапии систолической СН у пациентов с легкими симптомами ассоциировалось со снижением частоты смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН. Подобные показатели были выявлены и в отношении частоты смерти от любой причины, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации вследствие любой причины и госпитализации по поводу СН.

Впервые опубликовано в N Engl J Med, November 2010 г.

Сокращенный перевод с англ. Владимира Павлюка ■