

Смена парадигмы в терапии сердечной недостаточности: результаты исследования PARADIGM-HF

Прогресс в борьбе с хронической сердечной недостаточностью неуклонно продолжается. Большое количество рандомизированных клинических исследований было проведено в последние десятилетия. Некоторые из них продемонстрировали явный успех, другие – неудачу в противодействии этому заболеванию. В обзоре освещены этапы становления применения лекарственных средств для лечения хронической сердечной недостаточности. Также изложены основные результаты досрочно завершившегося исследования PARADIGM-HF, которые доказали эффективность двойного ингибитора неприлизина и ангиотензина II у пациентов с систолической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, ингибитор неприлизина, LCZ696.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, развивающийся вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящий к снижению насосной функции сердца, гиперактивации нейрогормональных систем и высокой смертности. Распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5–2 %, а среди лиц старше 65 лет она достигает 6–10 %. ХСН продолжает оставаться потенциально конечной стадией кардиоваскулярных заболеваний.

Начиная с 1986 г., когда все чаще стали появляться публикации рандомизированных клинических исследований (РКИ), прогресс в борьбе с этим заболеванием неуклонно продолжается. Более двух десятков РКИ — одни демонстрируя успех, другие — неудачу, отражают шаги в борьбе со смертностью от ХСН. Хроника этих исследований дает четко понять высокую продуктивность исследований в области ХСН.

Современная история лечения ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) началась с внедрения вазодилататоров как основной терапии при сердечной недостаточности (СН). Исследование V-HeFT I (1986) показало, что терапия комбинацией гидралазина и изосорбида динитрата по сравнению с плацебо или празозином снижала смертность пациентов. Позже исследования CONSENSUS (1987) и SOLVD — Treatment (1991) доказали, что ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл снижал общую смертность от 16 до 40 %. Исследование V-HeFT II (1991) показало, что эналаприл превосходил комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата [12, 15]. Исследование SOLVD-Prevention (1992) показало преимущества эналаприла в снижении частоты госпитализаций по поводу ХСН, включая асимптомных пациентов со сниженной ФВ. Эти знаковые исследования привели к эре иАПФ, которые стали основой терапии ХСН на 25 лет.



**Ю.С. Рудык¹,
Е.А. Меденцева¹,
Л.И. Овчаренко²**

¹ ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный медицинский университет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Меденцева Олена Олександрівна
мол. наук. співр. відділу клінічної фармакології та фармакотерапії

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
E-mail: medentseva.e.a@mail.ru.

Стаття надійшла до редакції
26 січня 2015 р.

Исследование Val-HeFT (2001) представило концепцию лечения СН блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА II), но так как терапия БРА не превосходила таковую с использованием иАПФ, то БРА стали применять у пациентов, которые не могли применять иАПФ вследствие возникновения кашля или ангионевротического отека [1].

Наряду с иАПФ и БРА для подавления чрезмерной активации нейрогуморальных систем у больных с ХСН используют бета-адреноблокаторы. Доказано снижение смертности в равной степени для трех бета-адреноблокаторов — бисопролола, карведилола и ретардной формы метопролола. Исследования Carvedilol Heart Failure Study (1996) и COPERNICUS (2001) продемонстрировали, что карведилол лидирует в существенном снижении смертности, а также внесли вклад в понимание роли адренергической активации в патофизиологии ХСН. Эти исследования подчеркнули принципиально новый, революционный подход к терапии [2, 9, 11, 12].

Исследования RALES (1999) и EMPHASIS-HF (2011), в которых изучались антагонисты минералокортикоидных рецепторов спиронолактон и эплеренон соответственно, также открыли новый подход к лечению ХСН. Результатами их явились убедительные данные в пользу снижения смертности от кардиальных причин, от всех причин, частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с систолической СН [14].

Не все медикаментозные препараты, исследованные в последние десятилетия, доказали успешность их применения. Лекарственные средства с положительным инотропным действием, такие как ингибитор фосфодиэстеразы милринон, яркий тому пример. В большом клиническом испытании (PROMISE, 1991) пероральный прием милринона по сравнению с плацебо сопровождался увеличением смертности на 28 %.

Не доказал своего влияния на продолжительность жизни пациентов с ХСН и старый класс инотропных препаратов — сердечные гликозиды. Результаты исследования DIG (1997) показали неэффективность дигоксина в снижении смертности, в то же время наблюдалось уменьшение частоты госпитализаций по поводу СН на 28 %. Несмотря на длительную историю применения, сердечные гликозиды не являются препаратами первой линии в лечении ХСН, но они могут использоваться для нивелирования симптомов заболевания и предупреждения госпитализаций [2, 12].

История несиритида, рекомбинантного натрийуретического пептида В-типа с вазодилататор-

ными свойствами, подтверждает значение клинической практики, основанной на принципах доказательной медицины. Несиритид был одобрен FDA для использования при острой СН в 2001 г. в качестве препарата, уменьшающего одышку. В инфузиях препарат активно использовался амбулаторно во многих поликлинических центрах США. Несмотря на это, исследование ASCEND-HF (2011) продемонстрировало, что несиритид не влияет на комбинированную первичную точку смерти или повторную госпитализацию вследствие СН и несущественно влияет на одышку. Таким образом, широко используемое биологическое вещество доказало свою неэффективность, когда было подвергнуто тщательному клиническому испытанию [12].

Еще более яркий пример революции в терапии ХСН — это внедрение в практику кардиологических устройств. Выделяют три типа таких устройств: устройство для механической поддержки ЛЖ (REMATCH, 2001), имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (SCD-HeFT, 2005) и кардиальную ресинхронизирующую терапию (бивентрикулярный пейсмекер) (COMPANION, 2004; CARE-HF, 2005; MADIT-CRT, 2009 и RAFT, 2010). Применение у пациентов с ХСН всех этих устройств сопровождалось снижением смертности [6].

Новым витком в истории развития терапии больных с ХСН стало недавно опубликованное исследование PARADIGM-HF (2014), в котором сравнивали двойной ингибитор неприлизина и ангиотензина II под названием LCZ696 с эналаприлом. В предыдущих исследованиях эналаприл улучшал выживаемость у подобных пациентов. Исследователи представили результаты о том, что LCZ696 по сравнению с целевыми дозами эналаприла — базисной терапией — существенно снижал частоту смерти от любых причин, от кардиоваскулярных причин, а также частоту госпитализаций при декомпенсации СН у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. К тому же качество жизни пациентов достоверно улучшалось [3, 8, 13].

Неприлизин — нейтральная эндопептидаза, расщепляющая ряд эндогенных вазоактивных пептидов, включая натрийуретические пептиды, брадикинин и адреномедуллин. Ингибирование неприлизина повышает уровень этих субстанций, противодействуя нейрогормональной сверхактивации, которая способствует вазоконстрикции, задержке натрия и неадекватному ремоделированию. Комбинация ингибирования ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина превосходила каждый в отдельности взятый препарат в экспериментальных исследованиях,

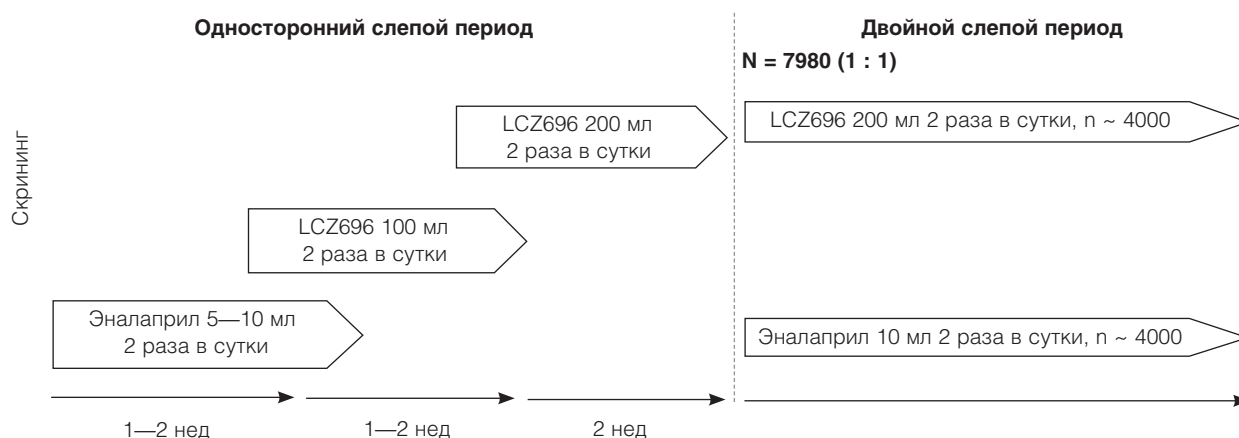


Рис. 1. Дизайн исследования PARADIGM-HF

но в клинических испытаниях комбинация иАПФ и неприлизина была ассоциирована с серьезным ангионевротическим отеком. В клиническом испытании OVERTURE до LCZ696 изучали препарат омапатрилат, содержащий блокатор неприлизина и иАПФ. Основная проблема безопасности омапатрилата — жизненно опасный ангионевротический отек — была связана с ингибированием трех ферментов, отвечающих за распад брадикинина. LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина сакубитрила (АНУ 377) и БРА валсартана, должен был минимизировать риск серьезного ангиотека [3, 5, 8, 10].

PARADIGM-HF — двойное слепое рандомизированное исследование, состоящее из трех фаз, включающих период скрининга, одностороннего слепого вводного периода, когда все пациенты получали эналаприл, за которым следовал односторонний слепой период, в течение которого все пациенты получали LCZ696 (чтобы убедиться в допустимом уровне побочных реакций и целевых дозах исследуемых препаратов), и двойного слепого лечения в обеих группах исследования (рис. 1).

Пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям при скрининге: возраст старше 18 лет, II, III или IV функциональный класс (ФК) по классификации NYHA, ФВ 40 % или ниже (которая была изменена на 35 % или ниже в поправке к протоколу от 15 декабря 2010 г.). У пациентов должен был определяться уровень BNP в плазме не менее 159 пг/мл (или NT-proBNP \geq 600 пг/мл) или, в случае госпитализации больного по поводу СН за последние 12 мес, не менее 100 пг/мл (или NT-proBNP \geq 400 пг/мл). Исключали пациентов с симптомной гипотензией (систолическим артериальным давлением (АД) менее 100 мм рт. ст.

на момент скрининга и ниже 95 мм рт. ст. на момент рандомизации), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин на момент скрининга или рандомизации, или повышением СКФ более чем на 25 % (поправкой изменена на 35 %) между скринингом и рандомизацией; с гиперкалиемией, анамнезом ангионевротического отека или нежелательных побочных явлений во время приема иАПФ или БРА [4, 7].

Первичная конечная точка исследования включала смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализацию в стационар в связи с декомпенсацией СН. Вторичная конечная точка включала период до смерти от любой причины, до возникновения эпизода фибрилляции предсердий, изменение суммарного клинического показателя от исходного уровня через 8 мес согласно Канзасскому опроснику для пациентов с кардиомиопатией и время до начала снижения функции почек (снижение СКФ не менее чем на 50 % или более чем на 30 мл/мин по сравнению с моментом рандомизации) [8].

С 8 декабря 2009 г. по 23 ноября 2012 г. в общей сложности 10 521 пациент в 1043 центрах из 47 стран был отобран во вводный период. Из этих пациентов 2079 не отвечали критериям рандомизации, 43 пациента подверглись рандомизации ошибочно или были зарегистрированы на сайтах, которые были закрыты по причине нарушений принципов GCP и исключены из дальнейшего анализа. В целом 4187 пациентов рандомизированы в группу LCZ696 и 4212 — в группу эналаприла. Пациенты получали эналаприл в дозе 10 мг дважды в день и LCZ696 в дозе 200 мг дважды в день. Группы были сбалансированы относительно базовых характеристик. Большинство пациентов получали рекомендованную фармакотерапию ХСН. Средняя продолжительность наблюдения составила 27 мес с

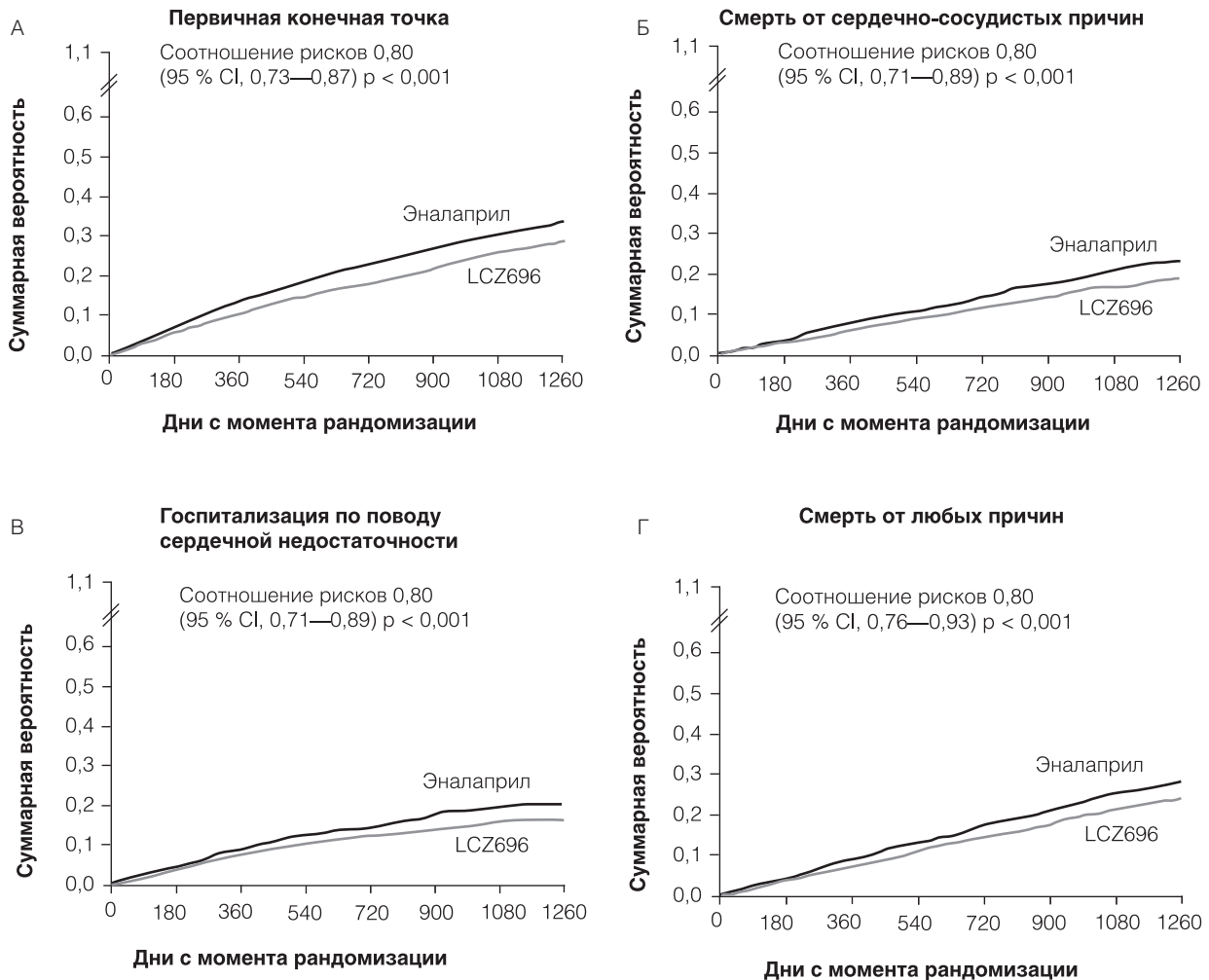


Рис. 2. Кривые Каплана—Мейера для ключевых результатов исследования. Показаны оценки вероятности первичной комбинированной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистых причин или первой госпитализации по поводу СН (А), смерти от сердечно-сосудистых причин (Б), первой госпитализации по поводу СН (В) и смерти от любой причины (Г)) (McMurray и соавт., 2014)

незначительной разницей между группами. Исследование было завершено досрочно в связи со статистически достоверным преимуществом лечебного эффекта LCZ696 [8, 12].

Смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН (первичная конечная точка) наступили у 914 (21,8 %) пациентов в группе LCZ696 и у 1117 (26,5 %) пациентов в группе эналаприла. Среди пациентов, получавших LCZ696, 537 (12,8 %) были госпитализированы по поводу СН, по сравнению с 658 (15,6 %) пациентами, получавшими эналаприл. За все время наблюдения смерть от любых причин зафиксирована у 711 (17,0 %) пациентов в группе LCZ696 и у 835 (19,8 %) в группе эналаприла (рис. 2). Изменение средней суммы баллов по шкале клинических данных КССQ через 8 мес наблюдения — снижение на 2,99 балла в группе LCZ696 и на 4,63 — в

группе эналаприла. У 84 пациентов в группе LCZ696 манифестировала фибрилляция предсердий по сравнению с 83 пациентами в группе эналаприла ($p = 0,84$). Всего 94 пациента в группе LCZ696 и 108 пациентов в группе эналаприла имели запротоколированные ухудшения функции почек ($p = 0,11$) [8, 13].

Что касается безопасности препаратов, то в течение вводного периода 12,0 % пациентов были досрочно исключены в связи с нежелательными явлениями (кашель, гиперкалиемия, дисфункция почек или гипотензия). Исследователи реже сообщали о кашле, повышении уровня сывороточного креатинина, гиперкалиемии в группе LCZ696, чем в группе эналаприла. В целом, меньшее количество пациентов в группе LCZ696 прекратили лечение вследствие побочных реакций, чем в группе эналаприла (10,7 % по сравнению с 12,2 %; $p = 0,03$), в том числе

вследствие развития почечной недостаточности (0,7 по сравнению с 1,4 %; $p = 0,002$). Ангионевротический отек был подтвержден слепой экспертизой у 19 пациентов в группе LCZ696 и у 10 пациентов в группе эналаприла ($p = 0,13$). По сравнению с исходными значениями среднее систолическое АД через 8 мес наблюдения было на $(3,2 \pm 0,4)$ мм рт. ст. ниже в группе LCZ696 по сравнению с группой эналаприла, то есть лечение LCZ696 ассоциировалось с более высокой частотой симптомной гипотензии, но это не влияло на частоту отмены препарата [8, 12].

Выводы

Результаты исследования PARADIGM-HF свидетельствуют о том, что ингибитор рецепторов ангиотензина II и неприлизина LCZ696 более эффективен в снижении риска смерти от кардиоваскулярных причин или госпитализации от СН, чем иАПФ эналаприл. LCZ696 превосходил эналаприл в снижении риска смерти от любых причин, а также в уменьшении симптомов и ограничении физической активности. Значительность этих преимуществ LCZ696 перед иАПФ была высоко достоверной и клинически значимой, особенно с учетом того, что препарат сравнивался с дозой эналаприла, кото-

рая показала снижение смертности по сравнению с плацебо. Преимущество LCZ696, которое стало очевидным вскоре после начала исследования, было зафиксировано у пациентов, уже получавших другие препараты, улучшающие прогноз больных с СН (то есть бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов). Превосходство LCZ696 над эналаприлом не сопровождалось серьезными проблемами безопасности. В группе LCZ696 меньше пациентов прекратили прием препарата в связи с побочными явлениями, чем в группе эналаприла.

Имеющие практическую значимость результаты, полученные в PARADIGM-HF, могут быть применены у широкого спектра пациентов, уже получающих всю возможную в данной клинической ситуации терапию. Величина положительного эффекта LCZ696 по сравнению с эналаприлом на кардиоваскулярную смертность была более выраженной, чем длительное лечение эналаприлом по сравнению с плацебо. Результаты исследования PARADIGM-HF представили убедительные доказательства того, что комбинированная блокада ангиотензиновых рецепторов и рецепторов неприлизина превосходит ингибирование АПФ у пациентов с ХСН.

Список литературы

- Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— N 23.— P. 1667—1675.
- Fonarow G.C., Albert N.M., Curtis A.B. et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF) // *Circulation.*— 2010.— N 122.— P. 561—566.
- Gu J., Noe A., Chandra P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-nephrilysin inhibitor (ARNI) // *J. Clin. Pharmacol.*— 2010.— N 50.— P. 401—414.
- Jessup M. Nephilysin Inhibition — A Novel Therapy for Heart Failure // *N. Engl. J. Med.*— 2014.— N 371.— P. 1062—1064.
- Kostis J.B., Packer M., Black H.R. et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial // *Am. J. Hypertens.*— 2004.— N 17.— P. 103—111.
- Maggioni A.P., Anker S.D., Dahlstrom U. et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry // *Eur. J. Heart Fail.*— 2013.— N 15.— P. 1173—1184.
- McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) // *Eur. J. Heart Fail.*— 2013.— N 15.— P. 1062—1073.
- McMurray J.J.V. et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) // *Eur. J. Heart Fail.*— 2014.— N 16.— P. 817—825.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.*— 1999.— N 353.— P. 2001—2007.
- Packer M., Califf R.M., Konstam M.A. et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) // *Circulation.*— 2002.— N 106.— P. 920—926.
- Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— N 344.— P. 1651—1658.
- Sacks C.A., Jarcho J.A., Curfman G.D. Paradigm Shifts in Heart-Failure Therapy — A Timeline // *N. Engl. J. Med.*— 2014.— N 11.— P. 989—991.
- Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double blind randomised controlled trial // *Lancet.*— 2012.— N 380 (9851).— P. 1387—1395.
- Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— N 364.— P. 11—21.
- Ziesche S., Taylor A.L., Yancy C. et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— N 351.— P. 2049—2057.

Ю.С. Рудик¹, О.О. Меденцева¹, Л.І. Овчаренко²

¹ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

²Харківський національний медичний університет

Зміна парадигми в терапії серцевої недостатності: результати дослідження PARADIGM-HF

Прогрес у боротьбі із хронічною серцевою недостатністю неухильно триває. Велику кількість рандомізованих клінічних випробувань було проведено останніми десятиліттями. Деякі з них продемонстрували успіх, інші — невдачу у протидії цьому захворюванню. В огляді висвітлено етапи становлення застосування лікарських засобів для лікування хронічної серцевої недостатності. Також викладено основні результати випробування PARADIGM-HF, що завершилося передчасно й довело ефективність подвійного інгібітора непраїлізину та ангіотензину II у пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, інгібітор непраїлізину, LCZ696.

Yu.S. Rudyk¹, O.O. Medentseva¹, L.I. Ovcharenko²

¹SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

¹Kharkiv National Medical University

Paradigm shifts in the heart failure therapy: results of the study PARADIGM-HF

Progress in the fight against chronic heart failure has been steadily moving forward. A large number of randomized clinical studies have been conducted in recent decades. Some of them have demonstrated a clear success, others — failed in counteracting this disease. The review describes the stages of formation of the use of drugs for the treatment of chronic heart failure. Also, the main results of early studies concluded PARADIGM-HF, which proved the effectiveness of the dual inhibitor of neprilysin inhibitor and angiotensin II in patients with systolic heart failure.

Key words: chronic heart failure, neprilysin inhibitor, LCZ696.