

детельствовали о сходном влиянии на основной показатель и частоту развития ИМ.

Выводы

Применение ДКАТ в течение более 1 года после имплантации СЛП по сравнению с изолированным

приемом аспирина приводит к статистически значимому снижению риска развития ТС и тяжелых осложнений ССЗ и СМЗ, но сопровождается повышением риска развития кровотечения.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ИНГИБИТОР НЕПРИЛИЗИНА САКУБИТРИЛ И БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ВАЛСАРТАН, И ПРИЕМА ЭНАЛАПРИЛА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *PARADIGM-HF (PROSPECTIVE COMPARISON OF ARNI [ANGIOTENSIN RECEPTOR-NEPRILYSIN INHIBITOR] WITH ACEI [ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR] TO DETERMINE IMPACT ON GLOBAL MORTALITY AND MORBIDITY IN HEART FAILURE TRIAL)*

Источник: McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 993–1004.

Предпосылки к проведению исследования

В течение почти 25 лет после получения результатов двух ретроспективных клинических исследований, которые свидетельствовали о снижении риска смерти больных с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) за счет приема эналаприла, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) использовалось в качестве базовой терапии у таких больных. У больных со слабо или умеренно выраженными клиническими проявлениями СН прием эналаприла приводил к снижению относительного риска (ОР) смерти на 16%. Влияние приема блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на смертность было не столь однозначным, а, следовательно, использование препаратов, относящихся к такому классу, в первую очередь рекомендовали больным, у которых прием ингибиторов АПФ обуславливал развитие непереносимых побочных эффектов — ПЭ (в основном кашель). В ходе выполнения последующих исследований были получены данные о том, что добавление β-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов к приему ингибиторов АПФ приводит к дополнительному снижению ОР смерти на 30–35% и на 22–30% соответственно.

Неприлизин представляет собой нейтральную эндопептидазу, которая разрушает несколько эндогенных вазоактивных пептидов, включая натрийуретический пептид, брадикинин и адреномедуллин. Подавление неприлизина приводит к повышению концентрации таких веществ, обуславливающих чрезмерную активацию нервной и гормональной систем, которые участвуют в развитии вазоконстрикции, задержке натрия и патологическом ремоделировании сердца. В экспериментальных моделях на животных сочетанное подавление ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина было более эффективным, чем их изолированное подавление, но в ходе выполнения клинических исследований сочетанное применение ингибитора АПФ и неприлизина сопровождалось развитием тяжелого ангионевротического отека.

Комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина сакубитрила (*AHU377*) и БРА валсартана, был разработан для минимизации риска развития тяжелого ангионевротического отека.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что применение LCZ696 по сравнению с приемом ингибитора АПФ эналаприла будет более эффективно влиять на частоту развития осложнений и смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной ФВ ЛЖ.

Структура исследования

Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами; медиана продолжительности наблюдения 27 мес.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18 лет или старше с СН, соответствующей II, III или IV функциональному классу по классификации *New York Heart Association (NYHA)*, ФВ ЛЖ 40% или менее (в соответствии с поправками к протоколу от декабря 2010 г. для включения в исследование ФВ ЛЖ должна была быть 35%). Кроме того, для включения в исследование требовалось, чтобы уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) был не менее 150 пкг/мл (или N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида — N-ПМНУП не менее 600 пкг/мл) или, в случае госпитализации по поводу утяжеления СН в течение предшествующих 12 мес, МНУП должен был быть не менее 100 пкг/мл (или N-ПМНУП не менее 400 пкг/мл). В исследование можно было включать больных, которые принимали любую дозу ингибитора АПФ или БРА, но в течение не менее 4 нед до первого обследования требовалось, чтобы больные принимали стабильную дозу β-блокатора и ингибитора АПФ (или БРА), которая должна была быть эквивалентной не менее 10 мг эналаприла. Критерии исключения: артериальная гипотония с клиническими проявлениями; уровень систолического артериального давления (АД) менее 100 мм рт.ст. при первом обследовании или менее 95 мм рт.ст. при рандомизации; рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела (п.т.) по данным первого обследования или при рандомизации; либо снижение рСКФ более чем на 25% (в соответствии с поправками к протоколу — более чем на 35%) в период между первым обследованием и рандомизацией; концентрация калия в крови более 5,2 ммоль/л по данным первого обследования (или более 5,4 ммоль/л при

рандомизации); указание в анамнезе на ангионевротический отек или непереносимые ПЭ на фоне приема ингибиторов АПФ или БРА.

Вмешательство

Больных, характеристики которых соответствовали критериям включения, переводили с приема ингибитора АПФ или БРА, которые они принимали до начала исследования, на прием эналаприла по 10 мг 2 раза в сут в течение 2 нед с использованием простого слепого метода. В отсутствие непереносимых ПЭ по окончании такого вводного периода с приемом эналаприла больных переводили на прием LCZ696 еще в течение 4–6 нед (в начальной дозе 100 мг 2 раза в сут с последующим увеличением дозы до 200 мг 2 раза в сут). (Таблетка препарата LCZ696 содержала БРА в дозе, эквивалентной 160 мг валсартана). Во время такого вводного периода с целью минимизации риска развития ангионевротического отека, вызванного одновременным действием ингибитора АПФ и неприлизина, больные прекращали прием эналаприла за день до начала приема LCZ696, а LCZ696, принимаемый во время вводного периода, отменяли за день до рандомизации.

Больных, у которых во время вводного периода отсутствовали непереносимые ПЭ на фоне применения целевых доз каждого из исследуемых препаратов, рандомизированно в соотношении 1:1 распределяли в группу приема эналаприла (по 10 мг 2 раза в сут) или LCZ696 (по 200 мг 2 раза в сут) с использованием двойного слепого метода. В течение первых 4 мес применения исследуемых препаратов с использованием двойного слепого метода больных обследовали каждые 2–8 нед, а затем каждые 4 мес. Дозу исследуемого препарата можно было уменьшать в случае развития непереносимых ПЭ при использовании целевых доз.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты первой госпитализации по поводу утяжеления СН. Дополнительные: общая смертность, изменения оценки по суммарной клинической шкале анкеты KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*); диапазон оценок от 0 до 100 баллов (при этом более высокой оценке по шкале соответствовали менее выраженные симптомы и физические ограничения, обусловленные СН) в течение первых 8 мес наблюдения, продолжительность периода до развития первого эпизода фибрилляции предсердий, а также продолжительность периода между рандомизацией и развитием первого снижения функции почек (которое диагностировалось при развитии терминальной стадии болезни почек или снижении рСКФ не менее чем на 50% или ее снижении более чем на 30 мл/мин на 1,73 м² п.т. до менее 60 мл/мин на 1,73 м² п.т.). Подтверждение таких исходов было выполнено членами комитета по подтверждению неблагоприятных исходов с использованием слепого метода и заранее определенных критериев.

Результаты

С 8 декабря 2009 г. по 23 ноября 2012 г. для выполнения вводного периода в 1043 центрах, расположенных в 47 странах, в целом был включен 10 521 больной. Группы существенно не различались по исходным характеристикам. Большинство больных применяли лекарственную терапию, которая рекомендуется для лечения ХСН.

За исключением умерших больных, досрочно прекратили прием исследуемого препарата в группе LCZ696 и группе эналаприла 17,8% и 19,8% больных соответственно ($p=0,02$). По данным последней оценки, средняя суточная доза исследуемого препарата в группе LCZ696 и группе эналаприла достигала 375 ± 71 мг и $18,9\pm 3,4$ мг соответственно. Медиана продолжительности наблюдения достигала 27 мес в отсутствие статистически значимых различий между группами.

Неблагоприятные исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, в группе LCZ696 и группе эналаприла развились у 21,8% и 26,5% соответственно (отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,87; $p<0,001$; точное значение $p=2,0\cdot 10^{-7}$). Статистически значимые различия между группами, свидетельствующие о преимуществах приема LCZ696 по сравнению с эналаприлом, отмечались в ранние сроки после начала исследования и в ходе выполнения каждого промежуточного анализа.

В целом в группе LCZ696 и группе эналаприла от осложнений ССЗ умерли 13,3% и 16,5% больных соответственно (отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,71 до 0,89; $p<0,001$). В группе LCZ696 и группе эналаприла были госпитализированы по поводу утяжеления СН 12,8% и 15,6% больных соответственно (отношение риска 0,79 при 95% ДИ от 0,71 до 0,89; $p<0,001$). Число больных, которых необходимо лечить, для основного показателя и показателя смертности от осложнений ССЗ достигало 21 и 32 соответственно.

Общая смертность в группе LCZ696 и группе эналаприла достигала 17% и 19,8% соответственно (отношение риска 0,84 при 95% ДИ от 0,76 до 0,93; $p<0,001$). Влияние приема LCZ696 по сравнению с эналаприлом было устойчивым во всех подгруппах больных с определенными характеристиками. Формально статистически значимое взаимодействие отмечалось только между функциональным классом по классификации NYHA при рандомизации и влиянием исследуемого препарата на основной показатель ($p=0,03$ для анализа, выполненного без учета множественных сравнений), но в отсутствие взаимодействия между функциональным классом по классификации NYHA и влиянием терапии на смертность от осложнений ССЗ ($p=0,76$).

После рандомизации в группе LCZ696 по сравнению с группой эналаприла у больных была более высокая вероятность развития артериальной гипотонии с клиническими проявлениями, но при развитии такого ПЭ редко требовалось прекращение приема препарата. Напротив, повышение концентрации креатинина в крови до 221 мкмоль/л или более, а также концентрации калия в крови более 6 ммоль/л реже наблюдалось в группе LCZ696 по сравнению с группой эналаприла ($p<0,05$ для всех сравнений). В целом меньшее число больных в группе LCZ696 по сравнению с группой эналаприла прекратили прием исследуемого препарата из-за развития ПЭ (10,7% и 12,3% больных соответственно; $p=0,03$) или вследствие нарушения функции почек (0,7% и 1,4% больных соответственно; $p=0,002$).

Вывод

Применение препарата LCZ696 было более эффективным, чем прием эналаприла, для снижения риска смерти или госпитализации по поводу утяжеления СН у больных с застойной СН и низкой ФВ ЛЖ.