

Сакубітрил/валсартан порівняно з еналаприлом при серцевій недостатності

Протягом 25 років після отримання результатів двох рандомізованих контрольованих досліджень, які свідчили про зниження ризику смерті в пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) за рахунок прийому еналаприлу, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) використовували як базову терапію в таких хворих. У пацієнтів зі слабо чи помірно вираженими клінічними проявами СН прийом еналаприлу забезпечував зниження відносного ризику (ВР) смерті на 16%. Вплив прийому блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) на смертність був не настільки однозначним, а отже, використання препаратів, що належать до цього класу, насамперед рекомендували хворим, у яких прийом ІАПФ призводив до розвитку несприятливих побічних ефектів (передусім кашлю).

У ході наступних досліджень були отримані дані про те, що додавання β-блокаторів і антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів до ІАПФ зумовлює додаткове зниження ВР смерті на 30–35 і 22–30% відповідно.

Неприлизин — це нейтральна ендопептидаза, котра руйнує кілька ендогенних вазоактивних пептидів, зокрема натрійуретичний пептид (НУП), брадикінін і адреномедулін. Пригнічення неприлизину спричиняє підвищення концентрації цих речовин, що протидіє надмірній активації нейрогуморальних систем, які беруть участь у розвитку вазоконстрикції, затримки натрію й патологічному ремоделюванні серця. В експериментальних моделях на тваринах поєднане пригнічення ренін-ангіотензинової системи та неприлизину було ефективнішим, аніж їх ізольоване пригнічення, але в ході виконання клінічних досліджень одночасне застосування ІАПФ та інгібітора неприлизину супроводжувалося розвитком важкого ангіоневротичного набряку.

Комбінований препарат LCZ696, що складається з інгібітора неприлизину сакубітрилу (АНУ377) і БРА валсартану, був розроблений для мінімізації ризику розвитку важкого ангіоневротичного набряку. В ході невеликих досліджень, які включали хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) або СН зі збереженою ФВ ЛШ, застосування LCZ696 забезпечувало більш виражений вплив на гемодинаміку, а також на активність нейрогуморальних систем порівняно з ізольованим прийомом БРА.

Метою дослідження PARADIGM-HF було перевірити гіпотезу про те, що застосування LCZ696 порівняно з прийомом ІАПФ еналаприлу ефективніше впливатиме на частоту розвитку ускладнень і смертність хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і зниженою ФВ ЛШ.

Методи

PARADIGM-HF — міжнародне багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами. У дослідження включали пацієнтів віком 18 років або старше із СН II-IV функціонального класу за класифікацією NYHA, ФВ ЛШ ≤40% (згідно з поправками до протоколу від грудня 2010 року, для включення в дослідження ФВ ЛШ мала становити 35%). Окрім того, для включення в дослідження було потрібно, щоб рівень мозкового НУП (МНУП) становив не менш як 150 пкг/мл (або N-кінцевого попередника МНУП — N-ПМНУП — не менш як 600 пкг/мл) чи не менш як 100 пкг/мл (N-ПМНУП — не менш як 400 пкг/мл) у разі госпіталізації з приводу погіршення СН протягом попередніх 12 міс. У дослідження можна було включати пацієнтів, які приймали будь-яку дозу ІАПФ або БРА, але протягом не менш як 4 тиж до першого обстеження було потрібно, щоб хворі приймали стабільну дозу β-блокатора та ІАПФ (або БРА), котра мала бути еквівалентною ≥10 мг еналаприлу. Критерії виключення: артеріальна гіпотензія з клінічними проявами; рівень систолічного артеріального тиску <100 мм рт. ст. при першому обстеженні чи <95 мм рт. ст. при рандомізації; розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв на 1,73 м² площі поверхні тіла чи зниження рШКФ більш ніж на 25% (згідно з поправками до протоколу, більш ніж на 35%) у період між першим обстеженням і рандомізацією; концентрація калію в крові >5,2 ммоль/л за даними першого обстеження (чи >5,4 ммоль/л при рандомізації); ангіоневротичний набряк або несприятливі побічні реакції на ІАПФ або БРА в анамнезі.

Пацієнтів переводили з прийому ІАПФ або БРА, котрі вони отримували до початку дослідження, на прийом еналаприлу в дозі 10 мг 2 рази на добу протягом 2 тиж. За відсутності несприятливих побічних ефектів після завершення цього вступного періоду з прийомом еналаприлу хворих переводили на прийом LCZ696 іше протягом 4–6 тиж (у початковій дозі 100 мг 2 рази на добу з подальшим збільшенням дози до 200 мг 2 рази на добу) (1 таблетка препарату LCZ696 містила БРА в дозі, еквівалентній 160 мг валсартану).

Пацієнтів, у яких під час вступного періоду були відсутні несприятливі побічні ефекти на тлі застосування цільових доз кожного з досліджуваних препаратів, рандомізували у співвідношенні 1:1 для прийому еналаприлу (10 мг 2 рази на добу) або LCZ696 (200 мг 2 рази на добу) з використанням подвійного сліпого методу. Протягом перших 4 міс пацієнтів обстежували кожні 2–8 тиж, а потім кожні 4 міс.

Первинною кінцевою точкою був комбінований показник смертності від ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ) і частоти першої госпіталізації з приводу погіршення СН. Вторинними кінцевими точками були загальна смертність, зміни оцінки за сумарною клінічною шкалою анкети KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; діапазон оцінок — від 0 до 100 балів; вища оцінка відповідає менш вираженим симптомам фізичних обмежень унаслідок СН) протягом перших 8 міс спостереження, тривалість періоду до розвитку першого епізоду фібриляції передсердь, а також тривалість періоду між рандомізацією й розвитком першого зниження функції нирок.

Результати

Із 8 грудня 2009 року по 23 листопада 2012-го для виконання вступного періоду в 1043 центрах, розташованих у 47 країнах, у цілому було включено 10521 пацієнта. З них 2079 не задовольняли критеріям, які були потрібні для рандомізації, а 43 пацієнти були рандомізовані помилково чи включені в дослідні центри, які були закриті через істотні відхилення від стандартів Належної клінічної практики (Good Clinical Practice); дані про таких хворих були проспективно виключені з усіх видів аналізів до завершення дослідження. Отже, до груп прийому LCZ696 і еналаприлу були включені 4187 і 4212 пацієнтів відповідно.

За вихідними клініко-демографічними характеристиками групи були подібними. Більшість пацієнтів отримували фармакотерапію, рекомендовану для лікування ХСН.

За винятком померлих хворих остроково припинили прийом досліджуваного препарату в групі LCZ696 і групі еналаприлу 17,8 та 19,8% пацієнтів відповідно (p=0,02). За даними останньої оцінки, середня добова доза досліджуваного препарату в групі LCZ696 і групі еналаприлу становила 375±71 та 18,9±3,4 мг відповідно.

Медіана тривалості спостереження досягла 27 міс за відсутності статистично значущих відмінностей між групами. Несприятливі наслідки, включені в первинну кінцеву точку, в групі LCZ696 і групі еналаприлу розвинулись у 21,8 та 26,5% хворих відповідно (ВР 0,80; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,73–0,87; p<0,001; p=2,0×10⁻⁷) (рис., А). Статистично значущі відмінності між групами, що свідчать про переваги прийому LCZ696 порівняно з еналаприлом, відзначалися в ранні терміни після початку дослідження та в ході виконання кожного проміжного аналізу.

У цілому в групі LCZ696 і групі еналаприлу від ускладнень ССЗ померли 13,3 та 16,5% пацієнтів відповідно (ВР 0,80; 95% ДІ 0,71–0,89; p<0,001) (рис., Б). У групі LCZ696 і групі еналаприлу були госпіталізовані з приводу погіршення СН 12,8 та 15,6% хворих відповідно (ВР 0,79; 95% ДІ 0,71–0,89; p<0,001) (рис., В). Показник NNT (кількість пацієнтів, яким необхідно призначити лікування для запобігання одній події, включеної в первинну кінцеву точку) становив 21 і 32 відповідно.

Загальна смертність у групі LCZ696 і групі еналаприлу становила 17 та 19,8% відповідно (ВР 0,84; 95% ДІ 0,76–0,93; p<0,001) (рис., Г). Перевага LCZ696 над еналаприлом відзначалася в усіх підгрупах пацієнтів.

Середні зміни за сумарною клінічною шкалою анкети KCCQ протягом 8 міс у групі LCZ696 і групі еналаприлу досягали 2,99 та 4,63 бала (відмінність між групами — 1,64 бала; p=0,001).

У ході дослідження вперше фібриляція передсердь у групі LCZ696 і групі еналаприлу розвинулась у 84 і 83 хворих відповідно (p=0,84). Загалом погіршення функції нирок відповідно до критеріїв, визначених протоколом, у групі

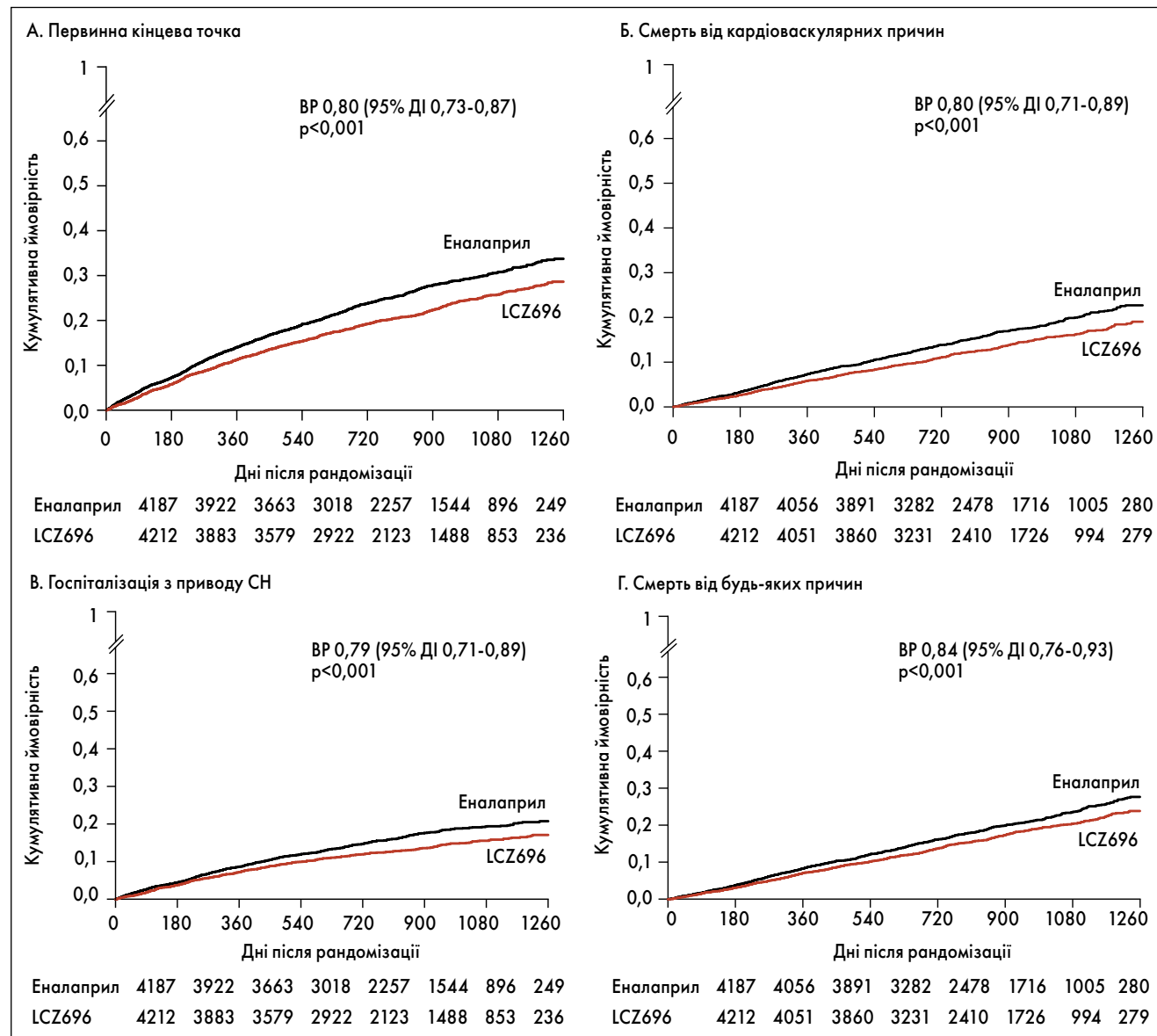


Рис. Основні результати дослідження PARADIGM-HF

Продовження на стор. 16.

ЮПЕРІО дозволяє пацієнтам бути вдома, жити довше та почуватися краще^{1,2}

ЮПЕРІО — перший представник інноваційного класу БАРН^{3,4}, який змінив підходи до лікування ХСНзФВ завдяки:

- **20%** зниженню ризику СС смерті або першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом⁵
- **21%** зниженню ризику першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом⁵
- **20%** зниженню ризику СС смерті vs еналаприлом⁵

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ЮПЕРІО

Важлива примітка: перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.
Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою містять сакубітріл і валсартан (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрілу і валсартану):

1 таблетка 50 мг містить: 24,3 мг сакубітрілу і 25,7 мг валсартану;

1 таблетка 100 мг містить: 48,6 мг сакубітрілу і 51,4 мг валсартану;

1 таблетка 200 мг містить: 97,2 мг сакубітрілу і 102,8 мг валсартану.

Показання.

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Протипоказання:

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, одночасне застосування з інгібіторами АПФ. Юперіо можна приймати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ минуло не менше 36 годин. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ або БРА, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). Порушення функції печінки тяжкого ступеня, білірний цироз і холестаза. Другий і третій триместр вагітності.

Дозування: початкова доза Юперіо — по 1 таблетці 100 мг 2 рази на добу. Дозу потрібно збільшити вдвічі через 2–4 тижні прийому таким чином, щоб доза становила одну таблетку 200 мг два рази на добу за умови доброї переносимості пацієнтом.

Особливі групи пацієнтів: для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок рекомендується початкова доза 50 мг два рази на добу (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м²). Пацієнти з помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) або з показниками АСТ/АЛТ, в два рази вищими верхньої межі норми Юперіо рекомендований у початковій дозі 50 мг 2 рази на добу. Пацієнтам літнього віку дозування визначають з урахуванням функції нирок.

Вагітність і годування груддю: застосування протипоказане у другому і третьому триместрі вагітності, не рекомендований до застосування під час першого триместру вагітності та під час годування груддю.

Небажані явища: дуже часто ($\geq 1/10$) гіперкаліємія, порушення функції нирок. Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) анемія, гіпокаліємія, гіпоглікемія, запаморочення, головний біль, непритомність (синкопе), вертиго, ортостатична гіпотензія, кашель, діарея, нудота, гастрит ниркова недостатність, стомлюваність, астенія. Нечасто ($\geq 1/1\,000$ — $< 1/100$) гіперчутливість, постуральне запаморочення, свербіж, висип, ангіоневротичний набряк*.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 11.05.2018 № 908.

Реєстраційне посвідчення № UA/16691/01/01; UA/16691/01/02; UA/16691/01/03.

БАРН — блокатори ангіотензинових рецепторів першого типу і неприлізину; ХСНзФВ — хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ХСН — хронічна серцева недостатність; СС — серцево-судинних; vs — в порівнянні.

Література: 1. McMurray JJV et al. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-1847. 2. Maggioni AP et al, Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-817. 3. Vardeny O, et al. JACC Heart Fail. 2014;2(6):663-670. 4. Інструкція з медичного застосування препарату Юперіо: наказ МОЗ України № 908 від 11.05.2018, Р. П.: № UA/16691/01/01, № UA/16691/01/02, № UA/16691/01/03. 5. McMurray JJV et al. NEJM. 2014; 371(11):993-1004.

Дана інформація призначена для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Дана інформація може бути передана особисто зареєстрованим/ідентифікованим спеціалістам сфери охорони здоров'я шляхом розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також шляхом розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Розповсюдження даної інформації будь-якими іншими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, забороняється.