

Новий аналіз даних відомого дослідження SOLVD: різні дози еналаприлу однаково корисні в пацієнтів із серцевою недостатністю

Серцева недостатність (СН) є ключовим ускладненням усіх серцево-судинних захворювань і провідною причиною смертності та захворюваності в популяції (Maggioni A.P. et al., 2016; Koudstaal S. et al., 2017), а отже, однією з найгостріших проблем національних систем охорони здоров'я. Поширеність СН продовжує невпинно зростати – вважається, що це передусім пов'язане із загальним старінням популяції, а також із покращанням стандартів діагностики й лікування таких хворих (Heidenreich P.A. et al., 2013). Нещодавнє масштабне проспективне дослідження за участю 88 195 пацієнтів із СН (Farre N. et al., 2017) вкотре засвідчило, що пацієнти із СН мають дуже високі показники смертності від усіх причин та високий ризик госпіталізацій саме через погіршення перебігу СН. Так, річний показник смертності від усіх причин у цьому дослідженні склав 14%, а в пацієнтів, які нещодавно (<1 року від початку дослідження) вже госпіталізувалися з приводу СН, – був удвічі вищим (24%). Супутніми захворюваннями, достовірно асоційованими зі збільшенням частоти госпіталізацій та смертністю від усіх причин, виявилися цукровий діабет, фібриляція передсердь і хронічна хвороба нирок. Отже, перед клініцистами щодня постає закономірне питання: як вплинути на прогноз у кожного хворого на СН та подовжити його життя, бажано при збереженні задовільної якості?

Наразі не викликає сумнівів той факт, що за умови адекватної фармакотерапії СН це завдання може бути успішно вирішене – адже вплив лікарських засобів різних класів на показники смертності та частоти госпіталізацій (у тому числі – через СН) у хворих на СН був переконливо доведений у цілій низці спеціально спланованих клінічних досліджень високої якості, результати яких згодом стали основою сучасних міжнародних рекомендацій із ведення хворих. Зокрема, було продемонстровано, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) достовірно зменшують ризик смерті та частоту госпіталізацій у пацієнтів із СН та зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка. Основні рекомендації із СН – зокрема, видані Американською колегією кардіологів / Американською асоціацією серця (ACC/AHA, 2013) та Європейським товариством кардіологів (ESC, 2016) – рекомендують призначати початкову низькодозову терапію ІАПФ, у подальшому збільшуючи дози цих препаратів до цільових з урахуванням переносимості (Yancy C.W. et al., Ponikowski P. et al., 2016). Проте в реальній клінічній практиці здійснити титрацію дози ІАПФ чи блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) саме до цільової дози нерідко не вдається – переважно, через обмеження з позиції переносимості препаратів та збільшення ризику небажаних явищ (включаючи гіпотензію, запаморочення, гіперкаліємію та підвищення рівня сироваткового креатиніну, сКр) (Packer M. et al., 1999; Damman K. et al., 2016; Voors A.A. et al., 2015). До того ж застосування більш високої дози ІАПФ у пацієнтів із СН може також перешкоджати початку терапії бета-блокаторами та антагоністами альдостерону чи титрації їх дози до більш високої.

Отже, чи дійсно варто завжди прагнути довести дозу ІАПФ у пацієнта із СН до цільової? Як буде позначатися прийом ІАПФ у дозі, нижчій за цільову, на клінічних наслідках лікування та чи будуть вони саме такими, яких лікарі очікують на підставі результатів доказових досліджень обраного препарату? Відповіді на ці важливі практичні питання на прикладі одного з найбільш широко застосовуваних сьогодні ІАПФ – еналаприлу – допомогли результати нового аналізу даних відомого дослідження SOLVD, надруковані у 2018 р. міжнародною групою дослідників під керівництвом американського вченого-кардіолога Філіпа Лема (Phillip H. Lam) в авторитетному спеціалізованому науковому виданні European Journal of Heart Failure. Докладно та неупереджено проаналізувавши наслідки лікування еналаприлом у підгрупі учасників дослідження, які приймали препарат у дозах, нижчих за цільову, автори дійшли висновку, що вони здатні забезпечити пацієнтам аналогічні

переваги з позиції зниження смертності від усіх причин та частоти госпіталізацій через СН. Цей аналіз та його висновки, безумовно, заслуговують на детальний розгляд.

Варто зазначити, що саме відоме подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження SOLVD наразі залишається наріжним кам'єм доказової бази, що обґрунтовує застосування ІАПФ у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ. Використання цільової дози ІАПФ еналаприлу в ході дослідження SOLVD часто цитується в якості обґрунтування для призначення більш високих цільових доз ІАПФ, хоча порівняльні дані щодо результатів лікування в пацієнтів, що під час цього дослідження отримували нижчі за цільові та цільові дози еналаприлу, раніше не публікувалися. Отже, виконаний P.H. Lam і співавт. сучасний аналіз офіційно надрукованих результатів дослідження SOLVD є дійсно актуальним для уточнення наявних тлумачень його результатів.

Нагадаємо, що в дослідження SOLVD було включено 2569 пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (ФВ $\leq 35\%$), переважно II або III класу за класифікацією NYHA, в яких була зафіксована добра переносимість лікування під час передрандомізаційної стабілізаційної простої сліпої фази із застосуванням еналаприлу в дозі 5 мг/добу протягом тижня. Пацієнти були рандомізовані подвійним сліпим методом для подальшого прийому плацебо (n=1284) або еналаприлу (n=1285) у початковій дозі 5-10 мг на добу. Через 1 міс після рандомізації у 2458 пацієнтів була здійснена спроба збільшити дозу обох досліджуваних засобів до цільової (20 мг/добу) – з урахуванням даних про систолічний артеріальний тиск (САТ) та сКр. Успішне збільшення дози до цільової було виконано в 1444 пацієнтів, у той час як 1014 пацієнтів продовжували прийом призначеного засобу в дозі, нижчій за цільову. Загалом цільову (20 мг/добу) дозу

отримали 61% (748 із 1234) пацієнтів у групі плацебо та 57% (696 із 1224) – у групі еналаприлу (рис.).

Як показали отримані результати, загалом середня доза досліджуваних засобів у пацієнтів у групах плацебо та еналаприлу склала 15,6 та 15,2 мг/добу відповідно (p=0,077). Середня доза досліджуваних засобів у пацієнтів із групи дози, нижчої за цільову, склала 8,8 мг/добу. Усі пацієнти в групі цільової дози отримували препарат у дозі 20 мг/добу. Переважна більшість пацієнтів у групі дози, нижчої за цільову, отримувала дозу 10 мг/добу (n=774); цю дозу отримували 76 та 77% пацієнтів у групі плацебо та еналаприлу відповідно. Інші дози, які були нижчими за цільову, складали: 2,5 мг/добу (n=23), 5 мг/добу (n=215), 7,5 мг/добу (n=1) та 15 мг/добу (n=1).

У 2569 включених у дослідження SOLVD пацієнтів первинна кінцева точка (смертність від усіх причин) була досягнута у 40 та 35% пацієнтів у групах плацебо та еналаприлу відповідно (відносний ризик (ВР) при порівнянні еналаприлу з плацебо склав 0,84; 95% ДІ 0,74-0,96; p=0,008) (Yusuf S. et al., 1991). У 2458 пацієнтів, включених у поточний аналіз, показник смертності від усіх причин у групах плацебо й еналаприлу склав 39 та 34% відповідно (ВР, асоційований із застосуванням еналаприлу, – 0,83; 95% ДІ 0,73-0,95; p=0,005).

В учасників групи цільової дози (n=1444) смерть унаслідок будь-якої причини наступила у 38 та 33% пацієнтів, що отримували цільові дози плацебо та еналаприлу відповідно (ВР, асоційований із цільовою дозою еналаприлу, – 0,91; 95% ДІ 0,83-0,99; p=0,029). Ця асоціація залишалася незмінною після багатофакторної корекції ризику (скоригований ВР (СВР) 0,90; 95% ДІ 0,82-0,98; p=0,017). Цільова доза еналаприлу була також асоційована з меншим ризиком госпіталізації через СН (СВР 0,75; 95% ДІ 0,68-0,83; p<0,001)

і, як наслідок, із меншим ризиком досягнення комбінованої кінцевої точки – госпіталізації внаслідок СН або смерті від усіх причин (СВР 0,70; 95% ДІ 0,60-0,81; p<0,001).

Щодо пацієнтів із порівняно меншої за розміром групи застосування доз, нижчих за цільові (n=1014), то показник смерті від усіх причин склав 40% в учасників, які отримували нижчі за цільові дози плацебо, та 35% – у пацієнтів, які приймали нижчі за цільові дози еналаприлу (ВР, асоційований із дозою еналаприлу, нижчою за цільову, – 0,91; 95% ДІ 0,82-1,01; p=0,068). Доза еналаприлу, нижча за цільову, була асоційована з меншим ризиком госпіталізації через СН (СВР 0,79; 95% ДІ 0,71-0,89; p<0,001), а також із меншим ризиком досягнення комбінованої кінцевої точки – госпіталізації через СН або смерті від усіх причин (ВР 0,68; 95% ДІ 0,57-0,81; p<0,001).

У пацієнтів групи еналаприлу (n=1224) показник смерті від усіх причин склав 35% у групі нижчої за цільову дози еналаприлу та 33% – у групі цільової дози еналаприлу відповідно (ВР, асоційований із цільовою дозою еналаприлу, – 0,89; 95% ДІ 0,74-1,09; p=0,26). У групі плацебо (n=1234) показник смерті від усіх причин склав 40 та 38% у пацієнтів, що отримували нижчу за цільову дозу плацебо та цільову його дозу відповідно (ВР, асоційований із цільовою дозою плацебо, – 0,91; 95% ДІ 0,76-1,09; p=0,28). Скоригований при багатофакторному аналізі ВР для цієї асоціації склав 0,96 (95% ДІ 0,79-1,16; p=0,67).

Серед 2458 пацієнтів, включених у поточний аналіз, пацієнти групи еналаприлу мали на 32% менше випадків госпіталізацій через СН, ніж учасники групи плацебо (634 проти 931 відповідно; p<0,001).

Таким чином, дослідження SOLVD продемонструвало, що еналаприл чинив потужний і достовірний вплив на частоту госпіталізацій через СН (Yusuf S. et al., 1991). При цьому результати, отримані в ході цього апостеріорного (*post hoc*) аналізу даних дослідження SOLVD, свідчать про відсутність доказів достовірно більшої переваги щодо смертності внаслідок застосування більш високої цільової дози еналаприлу (Lam P.H. et al., 2018). Застосування і нижчої за цільову, і цільової дози еналаприлу було асоційовано зі статистично аналогічним зниженням ризику госпіталізацій через СН. Нарешті, аналогічні асоціації нижчої за цільову та цільову дозу еналаприлу зі смертністю, виявлені в цьому новому аналізі, узгоджуються з таким самим впливом нижчої за цільову та цільової дози ІАПФ або БРА на смертність, що були встановлені в дослідженнях ATLAS, NETWORK та HEAAL (Packer M. et al., 1999; The NETWORK Investigators, 1998; Konstam M.A. et al., 2009).

Отже, у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ, які брали участь у дослідженні SOLVD, застосування еналаприлу як у цільовій, так і в нижчій за таку дозу зумовлювало аналогічне зменшення ризику смерті, госпіталізації через СН або досягнення комбінованої кінцевої точки (госпіталізація через СН або смерть) порівняно з плацебо. Ці дані, у сукупності з результатами досліджень ATLAS, NETWORK та HEAAL, свідчать про те, що використання ІАПФ асоціюється з важливими та зіставними клінічними перевагами як у пацієнтів, які добре переносять високі дози, так і в тих хворих, які не можуть переносити високі дози чи мають протипоказання до їх призначення.

Підготувала Олена Зотова

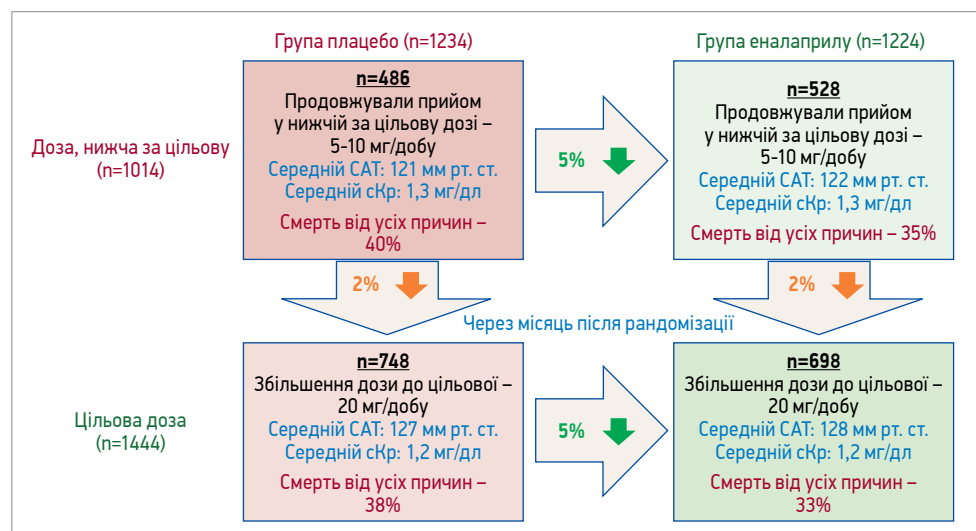


Рис. Схема досліджуваної когорти в поточному аналізі даних дослідження SOLVD

Берліприл®

еналаприлу малеат

- Лікування артеріальної гіпертензії^{1,2}
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами^{1,2}
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$)^{1,2}

Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ®

Склад. 1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ C09A A02.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викидання $\leq 35\%$).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до одного з інших компонентів препарату або інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіонбряк.
- Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказано призначати Берліприла одночасно з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Побічні реакції. Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі, та інші.

**Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів
для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності^{3,*}**

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ № 1554 від 05.07.2019

² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 10, Берліприл 20 Наказ №1186 від 28.05.2019;

³ WHO Model List of Essential Medicines 21th List (2019) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

* як монопрепарат

Виробник. Берлін-Хемі АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні

Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для

медичного застосування препарату Берліприл®, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/01, № UA/7553/01/02. Наказ № 1186 від 28.05.2019; № UA/7553/01/03. Наказ № 1554 від 05.07.2019.

UA_Ber-02-2019_V1_press. Затверджено до друку 10.10.2019.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**