

# Клиническая эффективность эплеренона у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и умеренными симптомами при назначении вскоре после выписки: анализ исследования EMPHASIS-HF

*Nicolas Girerd, Tim Collier, Stuart Pocock et al.*  
*European Heart Journal (2015) 36, 2310-2317*

## Введение

Для пациентов с сердечной недостаточностью (СН) характерна высокая частота госпитализаций. Кроме того, на госпитализации по кардиоваскулярным причинам приходится более 80% от общего количества затрат на лечение данной группы больных [1, 2]. При выписке пациента из стационара после госпитализаций по кардиоваскулярным причинам частота госпитализаций и уровень смертности значительно повышены. Высокая частота кардиоваскулярных событий после госпитализации обусловлена не только повышением тяжести СН, но и другими причинами. Чтобы охарактеризовать это явление, более детально была сформулирована концепция «госпитализированной СН» [3, 4].

В настоящее время существуют достоверные данные в пользу эффективности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бета-блокаторов (ББ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) у пациентов с ХСН [5]. Добавление АМР к стандартной терапии снижает смертность и частоту госпитализаций при ХСН у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), независимо от тяжести симптомов [6, 7]. К сожалению, при выписке АМР назначаются только 1/3 пациентов, нуждающихся в этих препаратах. Таким образом, уровень недостаточного назначения АМР даже выше такового ИАПФ, БРА и ББ [8], что может быть обусловлено небольшим количеством исследований, посвященных эффективности этих препаратов в зависимости

от времени их назначения, как в течение периода госпитализации, так и после выписки [9, 10].

Целью данного анализа было изучить эффекты эплеренона в зависимости от времени его назначения после выписки пациента в исследовании EMPHASIS-HF, в ходе которого эффективность добавления эплеренона к стандартной терапии сравнивалась с плацебо у пациентов с СН II функционального класса (ФК) по NYHA и ФВ ЛЖ <35%.

## Методы

**Отбор пациентов.** В исследовании EMPHASIS-HF приняли участие пациенты с СН II ФК по NYHA и ФВ ЛЖ <30%. Минимальный возраст участников составил 55 лет. Пациенты получали рекомендованную или максимально переносимую дозу ИАПФ/БРА и ББ (при отсутствии противопоказаний). Критериями включения были перенесенная госпитализация по кардиоваскулярным причинам в течение последних 6 мес либо уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) >250 пг/мл, а NT-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) — >500 пг/мл и >750 пг/мл для мужчин и женщин соответственно. Пациенты с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которые нуждались в назначении калийсберегающего диуретика, а также больные с другой тяжелой коморбидностью исключались из исследования.

В данный ретроспективный анализ включили данные 2338 пациентов, госпитализированных по кардиоваскулярным причинам в течение 6 мес

от момента рандомизации. 399 больных, включенных в исследование EMPHASIS-HF скорее на основании повышенных уровней BNP, чем предшествующих госпитализаций, были исключены из анализа.

**Время начала терапии эплереноном.** Поскольку в регистрационной карте пациентов фиксировалась только дата госпитализации по кардиоваскулярным причинам, а дата выписки не фиксировалась, первую использовали в качестве точки отсчета сроков начала терапии. Участников разделили на две группы относительно медианы времени начала терапии от момента госпитализации по кардиоваскулярным причинам (42 дня).

**Конечные точки.** Первичная конечная точка эффективности в исследовании EMPHASIS-HF была комбинированной и включала кардиоваскулярную смерть и госпитализацию по поводу СН. В качестве вторичных конечных точек рассматривались общая смертность и госпитализации по поводу СН.

**Статистический анализ.** В ходе исследования сравнивалась частота госпитализаций по поводу СН у пациентов, которым назначались эплеренон или плацебо в течение 42 дней или через 42 и более дней после госпитализации по причине кардиоваскулярного события.

## Результаты

### Сравнение исходных характеристик пациентов в группах <42 и 42+ дней

Половине пациентов из группы <42 дней эплеренон был назначен менее чем через 12 дней после госпитализации. Причиной большинства госпитализаций была СН (71,9% в группе <42 дней и 56,1% в группе 42+ дней). Частым явлением также были предшествующий острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия (10,9% в группе <42 дней и 22,5% в группе 42+ дней), а также предшествующая госпитализация по кардиоваскулярным причинам, обусловленная аритмиями (7,9% в группе <42 дней и 9,0% в группе 42+ дней).

Исходные характеристики пациентов в группе <42 дней были сопоставимы с таковыми у больных в группе 42+ дней, включая такие показатели, как возраст (68,5 vs 68,8 года) и ФВ ЛЖ (26,4 vs 26,1%). У пациентов группы <42 дней наблюдалась умеренно повышенная вероятность рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (34,6 vs 30,6%) или предшествующей госпитализации по поводу СН (56,3 vs 50,8%).

### Сравнение частоты событий в группах <42 и 42+ дней

В течение периода наблюдения в общей сложности у 354 (15,1%) пациентов наступила кардиоваскулярная смерть, у 56 (2,4%) — некардиоваскулярная

смерть, а у 415 (17,6%) произошла первая госпитализация по поводу СН. Общее количество госпитализаций по поводу СН (с учетом повторных госпитализаций) составило 722 случая.

Частота событий была ниже в группе 42+ дней, независимо от рассматриваемого события. Достижение первичной конечной точки (кардиоваскулярная смерть или госпитализация по поводу СН) наблюдалось у 277 пациентов (23,6%) в группе 42+ дней и у 332 пациентов (28,6%) в группе >42 дней, что составило 14,1 и 11,8 события на 100 пациенто-лет наблюдения (относительный риск 0,82; 95% доверительный интервал 0,70-0,97). В группе 42+ дней также отмечался более низкий риск первой (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68-1,00), повторной госпитализации по поводу СН (ОР 0,74; 95% ДИ 0,57-0,97) и общей смертности (ОР 0,83; 95% ДИ 0,68-1,00) по сравнению с группой <42 дней.

### Влияние эплеренона на исходы в группах <42 и 42+ дней

Независимо от рассматриваемого события кумулятивная частота событий в обеих группах у больных, получавших эплеренон, была ниже, чем таковая у пациентов, получавших плацебо. В группе <42 дней первичной конечной точки достигли 139 (24,4%) больных, получавших эплеренон, и 193 (32,5%) пациента, получавших плацебо, что составило 17,0 и 11,4 события на 100 пациенто-лет наблюдения (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55-0,85). В группе 42+ дней первичной конечной точки достиг 121 (20,5%) больной, получавший эплеренон, и 156 (26,6%) пациентов, получавших плацебо, что составило 13,6 и 10,0 события на 100 пациенто-лет (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58-0,94).

Относительный эффект эплеренона на такие исходы, как госпитализация по поводу СН (ОР 0,64 vs 0,68 в группах <42 и 42+ дней соответственно;  $p=0,44$ ), повторная госпитализация по поводу СН (ОР 0,63 vs 0,49 в группах <42 и 42+ дней соответственно;  $p=0,13$ ) и общая смертность (ОР 0,80 vs 0,85 в группах <42 и 42+ дней соответственно;  $p=0,40$ ), в обеих группах был сопоставимым. Абсолютное снижение частоты достижения первичной конечной точки при использовании эплеренона составило -5,61 (-8,67; -2,55) события на 100 пациенто-лет и -3,58 (-6,37; -0,79) события на 100 пациенто-лет в группах <42 и 42+ дней соответственно. Абсолютное снижение частоты госпитализаций по поводу СН составило -4,43 (-6,96; -1,91) события на 100 пациенто-лет и -3,05 (-5,35; -0,74) события на 100 пациенто-лет в группах <42 и 42+ дней соответственно. Что касается общей смертности, то снижение ее абсолютного уровня составило -1,95 (-4,22; 0,32) события на 100 пациенто-лет и -1,17

(-3,25; 0,90) события на 100 пациенто-лет в группах <42 и 42+ дней соответственно.

#### Безопасность эплеренона в группах <42 и 42+ дней

Частота неблагоприятных событий в обеих группах была низкой. В группе эплеренона отмечалась повышенная частота развития гиперкалиемии. Однако связи между частотой неблагоприятных событий и временем назначения эплеренона относительно госпитализации не было выявлено.

#### Дискуссия

Основные результаты ретроспективного анализа исследования EMPHASIS-HF свидетельствуют о том, что эплеренон повышает выживаемость и предотвращает повторные госпитализации у пациентов с систолической СН и умеренными симптомами, если назначается вскоре после госпитализации по кардиоваскулярным причинам. Величина эффекта эплеренона в группах <42 и 42+ дней была сопоставима.

Среди пациентов с СН были проведены клинические исследования, которые подтверждают эффективность амбулаторного применения ИАПФ, БРА, ББ и АМР. Результаты этих исследований поддерживают раннее начало терапии СН. Так, назначение ББ после госпитализации по поводу острой СН до или при выписке пациента ассоциируется с более низкой смертностью и частотой повторных госпитализаций [15]. Аналогичные результаты свидетельствуют о целесообразности назначения ИАПФ при выписке после госпитализации по поводу СН. Кроме того, согласно руководству Европейского общества кардиологов 2012 г. внутрибольничное начало терапии СН больше не связано с проблемами безопасности, за исключением необходимости осторожного назначения ББ [5]. В клинической практике также прибегают к повышению дозы ИАПФ/БРА и ББ в течение периода госпитализации по кардиоваскулярным причинам или вскоре после выписки [17, 18]. Данная концепция стала также ключевым аспектом программы GWTG-HF (Get with the Guidelines-Heart Failure) Американской кардиологической ассоциации [20].

Тем не менее методы лечения СН, основанные на данных доказательной медицины, применяются не систематически, а дозы препаратов не повышают в течение периода госпитализации [21]. Пациентам, госпитализированным по причине ухудшения симптомов СН, при выписке зачастую назначают терапию, аналогичную той, которая использовалась до госпитализации [22, 23]. Недостаточная интенсивность лечения может частично объясняться ухудшением функции почек, обусловленным

применением высоких доз петлевых диуретиков и БРА. Более того, через недели и даже месяцы после выписки пациенту с СН, как правило, не начинают новую терапию и не повышают дозу уже назначенных препаратов [24, 25].

Опасения врачей по поводу начала лечения АМР вскоре после выписки, вероятно, даже выше, чем в отношении ИАПФ/БРА и ББ, если судить по значительно более низкой частоте назначений АМР [8, 21, 25-27]. Так, данные большинства исследований свидетельствуют о том, что АМР назначаются только 1/3 подходящих пациентов [8, 21, 25, 27], в то время как частота назначений ИАПФ/БРА и ББ, как правило, превышает 70% [21, 25-27]. Изменение паттернов назначения препаратов в клинической практике требует времени. Результаты исследования EMPHASIS-HF были опубликованы в 2011 г., то есть значительно позже, чем результаты исследований, в фокусе внимания которых находились ИАПФ, БРА и ББ. Тем не менее, несмотря на публикацию данных исследований RALES с участием пациентов с тяжелой систолической СН (1999) и EPHEBUS (2003), к концу 2000-х гг. сохранилась низкая частота назначений АМР.

Одним из основных объяснений несоответствия между рекомендациями и клинической практикой являются опасения по поводу безопасности препарата и риска развития гиперкалиемии. Так, после публикации результатов исследования RALES наблюдалось повышение частоты госпитализаций по причине гиперкалиемии [29]. Кроме того, в исследованиях АМР пациенты с повышенным риском развития гиперкалиемии и/или снижения функции почек зачастую представлены в недостаточном количестве [6, 7]. Однако результаты недавно опубликованного субанализа EMPHASIS-HF показали значительную эффективность эплеренона, в том числе среди пациентов с умеренной дисфункцией почек в возрасте старше 75 лет, которые составили 25% от общего количества участников [30]. Эплеренон также эффективен и безопасен при условии надлежащего мониторинга у пациентов с ХСН, сниженной ФВ ЛЖ и умеренными симптомами. Кроме того, результаты настоящего анализа свидетельствуют о том, что частота неблагоприятных событий не зависела от времени назначения препарата. Так, риск развития гиперкалиемии не отличался в обеих группах.

Таким образом, данный анализ подтверждает безопасность раннего назначения эплеренона при госпитализации по кардиоваскулярным причинам, а также демонстрирует эффективность эплеренона у пациентов с высоким риском развития гиперкалиемии и/или снижения функции почек [30].

Результаты анализа позволяют рекомендовать назначение эплеренона пациентам, которые соответствуют популяции исследования EMPHASIS-HF, независимо от того, сколько времени прошло с момента предыдущей госпитализации. Раннее назначение эплеренона может быть целесообразным в связи с потенциальным снижением частоты неблагоприятных событий в течение периода после выписки пациента.

#### **Клинические перспективы**

У пациентов с СН, госпитализированных по кардиоваскулярным причинам, наблюдается значительное повышение частоты неблагоприятных событий. Эффективность доступных в настоящее время болезньюмодифицирующих препаратов, применяемых при СН, не изучена в исследованиях с надлежащим дизайном в течение или после госпитализации по причине кардиоваскулярного события. Несмотря на существование гипотезы, согласно которой АМР являются хорошими кандидатами для лечения острой СН [32, 33], эти препараты продолжают назначаться недостаточно часто в соответствующей популяции пациентов, что может быть обусловлено опасениями в отношении безопасности у больных с высоким риском развития гиперкалиемии и/или ухудшения функции почек. Результаты данного анализа подтверждают способность эплеренона снижать риск кардиоваскулярных событий в период после

выписки пациента. Продемонстрирована также безопасность назначения эплеренона вскоре после выписки. Таким образом, результаты анализа свидетельствуют о целесообразности более широкого применения эплеренона вскоре после госпитализации по поводу кардиоваскулярного события у пациентов с систолической СН и умеренной симптоматикой, при отсутствии противопоказаний и обеспечении надлежащего мониторинга, аналогичного таковому в исследовании EMPHASIS-HF.

#### **Выводы**

Эплеренон является безопасным препаратом, который повышает выживаемость и предотвращает повторные госпитализации у пациентов с систолической СН и умеренными симптомами, если назначается вскоре после госпитализации по кардиоваскулярным причинам. Раннее назначение эплеренона после выписки при госпитализации по кардиоваскулярным причинам, включая госпитализации по поводу СН, рекомендовано для пациентов, которые соответствуют критериям включения в исследование EMPHASIS-HF.

*Список литературы находится в редакции.*

*Сокращенный перевод с англ.  
Игоря Кравченко ■*



При сердечной  
недостаточности  
после ИМ  
защита является  
стандартом<sup>1</sup>

# ИНСПРА<sup>2</sup> ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ

при хронической  
сердечной  
недостаточности

**ИНСПРА® (эплеренон) таблетки, покрытые оболочкой, по 25 и 50 мг эплеренона, по 30 таблеток в упаковке.**

Краткая инструкция для медицинского применения препарата. **Показания к применению.** Дополнение к стандартному лечению с применением бета-блокаторов с целью снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ ) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда. Дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска заболеваемости и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $< 30\%$ ). **Способ применения и дозы:** Сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда. Рекомендованная поддерживающая доза Инспры® составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем доза подлежит титрованию до достижения необходимой дозы 50 мг один раз в сутки течение 4 недель. Лечение эплеренонем обычно начинают через 3-14 дней после острого инфаркта миокарда. Пациенты с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в день и постепенно увеличивают до целевой дозы 50 мг 1 раз в день, желателно достичь этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови. Более детально - см. инструкцию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо компоненту препарата, уровень калия в сыворотке крови  $> 5$  ммоль/л на начало лечения, почечная недостаточность тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 кв м), тяжелая печеночная недостаточность, лечение калийсберегающими мочегонными, калийсодержащими добавками или мощными ингибиторами CYP3A4, одновременное применение эплеренона в тройной комбинации вместе с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. **Побочное действие:** Инфекции, головокружение, потеря сознания, инфаркт миокарда, гипотензия, кашель, диарея, тошнота, запор, зуд кожи, высыпания на коже, мышечные спазмы, боль в костно-мышечной системе, нарушение функции почек, увеличение мочевины в крови, гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, бессонница, синкопе, головная боль, левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий, астеня, повышение уровня креатинина. (Для подробной информации см. полную инструкцию по применению препарата.) **Особенности применения:** При применении эплеренона может наблюдаться гиперкалиемия. При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. У пациентов с нарушением функции почек нужен регулярный контроль уровня калия. Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа следует проводить осторожно. Литий, циклоспорин, такролимус не следует назначать во время лечения эплеренонем. Назначать эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью. Должны принять клиническое решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата в зависимости от важности препарата для матери. Подробнее - см. инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Инспру не следует применять вместе с калийсберегающими диуретиками, препаратами, содержащими калий, из-за риска развития гиперкалиемии. Эплеренон не следует применять одновременно в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина. Подробнее - см. инструкцию. **Фармакологические свойства:** Эплеренон относительно селективен в связывании рекомбинантных минералокортикоидных рецепторов человека в сравнении со связыванием рекомбинантных глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов. Эплеренон препятствует связыванию альдостерона - ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который принимает участие в регуляции артериального давления и развития сердечно-сосудистых заболеваний. **Категория отпуска:** По рецепту.

Регистрационные свидетельства № UA/3752/01/01, UA/3752/01/02 от 20.03.2015г. Приказ МЗ Украины №748 от 12.11.2015.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией.

1. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348 (14):1309-21.
2. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med, 2011; 364 (1): 11-21.



За дополнительной информацией обращайтесь  
в Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине:  
03680, г. Киев ул. Амосова, 12. Тел. (044) 291-60-50.