

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭПЛЕРЕНОНА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГИПЕРКАЛИЕМИИ И/ИЛИ УХУДШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPHASIS-HF (EPLERENONE IN MILD PATIENTS HOSPITALIZATION AND SURVIVAL STUDY IN HEART FAILURE)

R. Eschalier^{1,2}, J.J.V. McMurray³, K. Swedberg⁴, D.J. van Veldhuisen⁵, H. Krum⁶, S.J. Pocock⁷, H. Shi⁸, J. Vincent⁸, P. Rossignol^{1,9,10}, F. Zannad^{1,9,10,11*}, B. Pitt¹², от имени исследователей EMPHASIS-HF

- ¹ Центр клинических исследований, Больничный центр университета в Нанси, Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований CIC-P 9501, Нанси, Франция
- ² Университет Оверни, UMR6284, Отдел кардиологии, Клермон-Ферран, Франция
- ³ Сердечно-сосудистый исследовательский центр Британской организации сердца, Университет Глазго, Глазго, Великобритания
- ⁴ Отдел неотложной и сердечно-сосудистой медицины, Салгрэнская академия, Университет Гетеборга, Гетеборг, Швеция
- ⁵ Отдел кардиологии, Центр грудной клетки, Университетский медицинский центр, Гронинген, Нидерланды
- ⁶ Отдел эпидемиологии и профилактической медицины, Центр сердечно-исследовательских исследований и образования в терапии, университет Монаш, Мельбурн, шт. Виктория, Австралия
- ⁷ Отдел медицинской статистики, Лондонская Школа гигиены и тропической медицины, Лондон, Великобритания
- ⁸ Пфайзер, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк
- ⁹ Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований, U1116, Нанси, Франция
- ¹⁰ Университет Лотарингии, Нанси, Франция
- ¹¹ Больничный центр университета в Нанси, Отдел кардиологии, Франция
- ¹² Школа медицины, Мичиганский Университет, Анн-Арбор, Мичиган

Цель. Исследование ставило целью оценить безопасность и эффективность эплеренона у пациентов с высоким риском развития гиперкалиемии или ухудшения функции почек в исследовании EMPHASIS-HF, в которое включались больные в возрасте 55 лет и старше со сниженной фракцией выброса (ФВ) и сердечной недостаточностью (СН) II функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) >30 мл/мин/1,73 м² и уровнем калия в сыворотке <5,0 ммоль/л. Пациенты получали оптимальную терапию, и большинство из них были госпитализированы из-за сердечно-сосудистых причин в течение 180 дней до момента включения в исследование.

Введение. Недостаточное применение эплеренона у пациентов с СН и сниженной ФВ может быть обусловлено опасением вызвать гиперкалиемию или ухудшение функции почек у пациентов с высоким риском.

Материал и методы. Был проведен заранее запланированный анализ в подгруппах пациентов с высоким риском развития гиперкалиемии или ухудшения функции почек (у пациентов ≥75 лет, с сахарным диабетом, СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и систолическим артериальным давлением <медианы (123 мм рт.ст.)). Оценивались основные показатели безопасности (уровень калия >5,5, >6,0, и <3,5 ммоль/л; прекращение применения исследуемого препарата или госпитализация из-за гиперкалиемии; госпитализация из-за ухудшения функции почек), а также первичный исход (госпитализация в связи с СН и сердечно-сосудистой смерть).

Результаты. Во всех подгруппах высокого риска при лечении эплереноном был повышен риск увеличения уровня калия >5,5 ммоль/л, но не наблюдалось увеличения риска развития гиперкалиемии >6,0 ммоль/л, госпитализации по поводу гиперкалиемии или отмены исследуемого препарата из-за неблагоприятных явлений. Эплеренон эффективно снижал частоту развития первичной комбинированной конечной точки во всех подгруппах.

Заключение. У пациентов со сниженной ФВ и хронической СН II функционального класса NYHA, соответствующих критериям включения и исключения, в том числе с расчетной СКФ >30 мл/мин/1,73 м² и уровнем калия <5,0 ммоль/л, лечение эплереноном при тщательном мониторинге было эффективным и безопасным даже в подгруппах с высоким риском развития гиперкалиемии или ухудшения функции почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет, эффективность, пожилые пациенты, эплеренон, безопасность

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):106-115

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): f.zannad@chu-nancy.fr

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) под контролем экспертов РКО. Статья R. Eschalier, J.J.V. McMurray, K. Swedberg, D.J. van Veldhuisen, H. Krum, S.J. Pocock, H. Shi, J. Vincent, P. Rossignol, F. Zannad, B. Pitt, for the EMPHASIS-HF Investigators "Safety and Efficacy of Eplerenone in Patients at High Risk for Hyperkalemia and/or Worsening Renal Function. Analyses of the EMPHASIS-HF Study Subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure)" впервые опубликована в журнале J Am Coll Cardiol 2013;62(17):1585-93; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.086>

© 2013 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Н.С. Чипигина

Добавление антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) к стандартной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и блокаторы бета-адренергических рецепторов (ББ), снижает как частоту госпитализации, так и смертность от сердечной недостаточности (СН) у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка независимо от тяжести симптомов [1, 2], в том числе у больных со снижением фракции выброса левого желудочка и симптомами СН после инфаркта миокарда [3]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, таким образом, занимают центральное место в лечении СН со сниженной ФВ [4], но, в сравнении с иАПФ (или БРА) и ББ, их использование остается субоптимальным [5]. Нежелание многих врачей использовать АМР у больных СН со сниженной ФВ отчасти может быть связано с убеждением, что в крупных клинических испытаниях, таких как RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [1], EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [3], и EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [2] в значительной мере исключались пациенты с высоким риском, особенно подверженные гиперкалиемии и/или ухудшению функции почек (ФП).

Целью настоящего анализа было оценить безопасность и эффективность АМР эплеренона (от 25 до 50 мг/сут) у таких больных в заранее определенных подгруппах высокого риска, а именно – у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, с сахарным диабетом, хронической болезнью почек (ХБП), то есть, со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² и систолическим артериальным давлением (САД) $<$ медианы (123 мм рт. ст.).

Методы

Дизайн [6] и результаты [2] исследования EMPHASIS-HF были опубликованы ранее.

Отбор пациентов. Включенные в исследование пациенты были в возрасте не менее 55 лет, имели СН II функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, фракцию выброса левого желудочка $< 30\%$ (или в интервале от 30% до 35% при продолжительности QRS > 130 мс); лечились рекомендованными или максимально переносимыми дозами иАПФ или БРА и ББ (при отсутствии противопоказаний), и были госпитализированы в связи с сердечно-сосудистой патологией в течение последних 6 мес (или имели уровень натрийуретического пептида В-типа > 250 пг/мл либо N-терминального натрийуретического пептида про-В-типа > 500 пг/мл у мужчин и 750 пг/мл у женщин).

Пациенты со СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², нуждающиеся в применении калийсберегающих диуретиков,

или с любой другой значительной сопутствующей патологией исключались.

Все конечные точки исследования, в том числе госпитализация в связи с ухудшением функции почек и гиперкалиемией, были определены изначально и утверждены независимым Комитетом по критическим событиям. Комитет по этике каждого исследовательского центра одобрил исследование, у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Порядок проведения исследования. Эплеренон, или соответствующее плацебо, сначала назначались в дозе 25 мг 1 раз/д (или в дозе 25 мг через день, если СКФ была от 30 до 49 мл/мин/1,73 м²), через 4 нед доза была увеличена до 50 мг 1 раз/д, при условии, что уровень калия был не более 5,0 ммоль/л (или до 25 мг ежедневно, если исходная СКФ была от 30 до 49 мл/мин/1,73 м²). После этого уровень калия в сыворотке измеряли каждые 4 мес, и по инструкции исследователи снижали дозу исследуемого препарата, если калий сыворотки был от 5,5 до 5,9 ммоль/л, и прекращали давать исследуемый препарат, если калий в сыворотке был 6,0 ммоль/л или более. Калий сыворотки проверяли через 72 ч после прекращения приема исследуемого препарата, и лечение начинали вновь только в случае, если уровень калия был $< 5,0$ ммоль/л. Калий сыворотки измеряли при отборе больного, через 1 нед, через 4 нед, затем – начиная с 5 мес до 37 мес через каждые 4 мес, и через каждые 6 мес, начиная с 42 мес до последнего визита пациента.

Подгруппы высокого риска. Предварительно определенные подгруппы высокого риска составляли пациенты ≥ 75 лет, с сахарным диабетом, ХБП (т.е. СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), и больные с САД < 123 мм рт.ст. (медианы) в начале исследования.

Исходы исследования. Предварительно определенные оценки безопасности включали: уровни калия сыворотки $> 5,5$, $> 6,0$, и $< 3,5$ ммоль/л; гиперкалиемию, ведущую к отмене изучаемого препарата; госпитализацию в связи с гиперкалиемией и госпитализацию по поводу ухудшения ФП; изменение СКФ. Также оценивались первичные исходы, отражающие эффективность (госпитализация по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин).

Статистический анализ. Критерии подгрупп высокого риска были заранее определены в плане статистического анализа. В каждой из подгрупп высокого риска в соответствии с изучаемой терапией оценивались следующие данные:

1. Демографические показатели, истории болезни пациентов, а также соответствующие базовые лабораторные данные и применяемые лекарства (кратко с использованием описательной статистики).

2. Госпитализации в связи с гиперкалиемией и ухудшением ФП анализировали с использованием

модели пропорциональных рисков Кокса. Частоту регистрации в ходе исследования уровней калия сыворотки, которые превышали или были ниже заранее определенных порогов, в группах изучаемого лечения сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Изменение СКФ от базового до последнего визита анализировали с помощью модели корреляционного анализа с базовой СКФ как независимой переменной. Также проведена оценка взаимодействий исходной подгруппы и влияния лечения на уровень калия и СКФ с использованием теста Zelen и модели ковариантного анализа, включающего эффект взаимодействия, соответственно.

Также статистически оценивали данные о неблагоприятных явлениях и данные об исследуемом препарате, в том числе, процент пациентов, принимавших максимально высокую дозу препарата (50 мг/сут), среднюю дозу при визите на 5-м мес, и прекращение лечения. Статистические сравнения между группами лечения были проведены с использованием двухвыборочных t-тестов для средней дозы при визите на 5-м мес, и точного критерия Фишера для изучения пре-

кращения применения препарата из-за побочных эффектов. Изменение АД от исходного представлено подгруппами с базовым САД < медианы и базовым САД ≥ медианы.

3. Эффективность оценивали, анализируя возникновение первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН) в модели пропорциональных рисков Кокса, включавшей лечение, подгруппы, и взаимодействие терапии и подгрупп. Кроме того, в подгруппах представлены соответствующие кривые Каплана-Мейера.

Результаты

Исходные характеристики всех пациентов, которые были рандомизировано распределены в группы лечения плацебо или эплеренонем в исследовании EMPHASIS-HF, и пациентов в подгруппах высокого риска, представлены в табл. 1. Значимых клинических различий между различными подгруппами высокого риска и всей популяцией исследования не было, за исключением тех, которые были определяющей характеристикой подгруппы.

Таблица 1. Исходные характеристики

Характеристики	Популяция исследования EMPHASIS-HF		Возраст ≥75 лет	Сахарный диабет	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Исходное САД < медианы (123 мм рт. ст.)
	Группа эплеренона n=1364	Группа плацебо n=1373				
Возраст, годы	68,7±7,7	68,6±7,6	79,1±3,5	68,1±7,4	71,1±7,5	68,2±7,6
Женщины	309 (22,7)	301 (21,9)	78 (23,6)	103 (22,4)	119 (27,1)	148 (21,7)
САД, мм рт. ст	124±17	124±17	127,07±17,1	125,23±17,1	122,23±16,9	110,51±9,1
ДАД, мм рт. ст	75±10	75±10	73,67±10,5	74,64±10,3	73,19±10,9	69,32±8,7
ФВ левого желудочка, %	26,2±4,6	26,1±4,7	26,72±4,3	26,44±4,7	26,39±4,7	25,74±4
Число госпитализаций из-за сердечной недостаточности	714 (52,3)	726 (52,9)	169 (51,2)	234 (51,0)	254 (57,9)	394 (57,8)
Артериальная гипертензия	910 (66,7)	909 (66,2)	250 (75,8)	348 (75,8)	304 (69,2)	374 (54,8)
Инфаркт миокарда	686 (50,3)	352 (51,6)	695 (50,6)	188 (57,0)	249 (54,2)	241 (54,9)
Сахарный диабет	459 (33,7)	400 (29,1)	97 (29,4)	459 (100,0)	167 (38,0)	211 (30,9)
Креатинин сыворотки, мг/дл	1,14±0,30	1,16±0,31	1,22±0,3	1,17±0,3	1,44±0,3	1,16±0,3
СКФ мл/мин/1,73 м ²	71,2±21,9	70,4±21,7	63,99±20,0	69,27±22,0	48,59±7,9	68,77±20,7
Частота СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	439 (32,2)	473 (34,5)	151 (45,8)	167 (36,4)	439 (100,0)	246 (36,1)
Калий сыворотки, моль/л	4,3±0,4	4,3±0,4	4,30±0,4	4,34±0,4	4,36±0,4	4,30±0,4
Диуретики	1150 (84,3)	1176 (85,7)	286 (86,7)	408 (88,9)	400 (91,1)	592 (86,8)
иАПФ	1068 (78,3)	1055 (76,8)	266 (80,6)	340 (74,1)	342 (77,9)	551 (80,8)
БРА	261 (19,1)	266 (19,4)	85 (25,8)	138 (30,1)	124 (28,3)	166 (24,3)
иАПФ, БРА или обе группы	1,282 (94,0)	1,275 (92,9)	316 (95,8)	439 (95,6)	419 (95,4)	649 (95,2)
Бета-блокатор	1,181 (86,6)	1,193 (86,9)	286 (86,7)	399 (86,9)	387 (88,2)	587 (86,1)

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или n (%)

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; ДАД – диастолическое артериальное давление; иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса

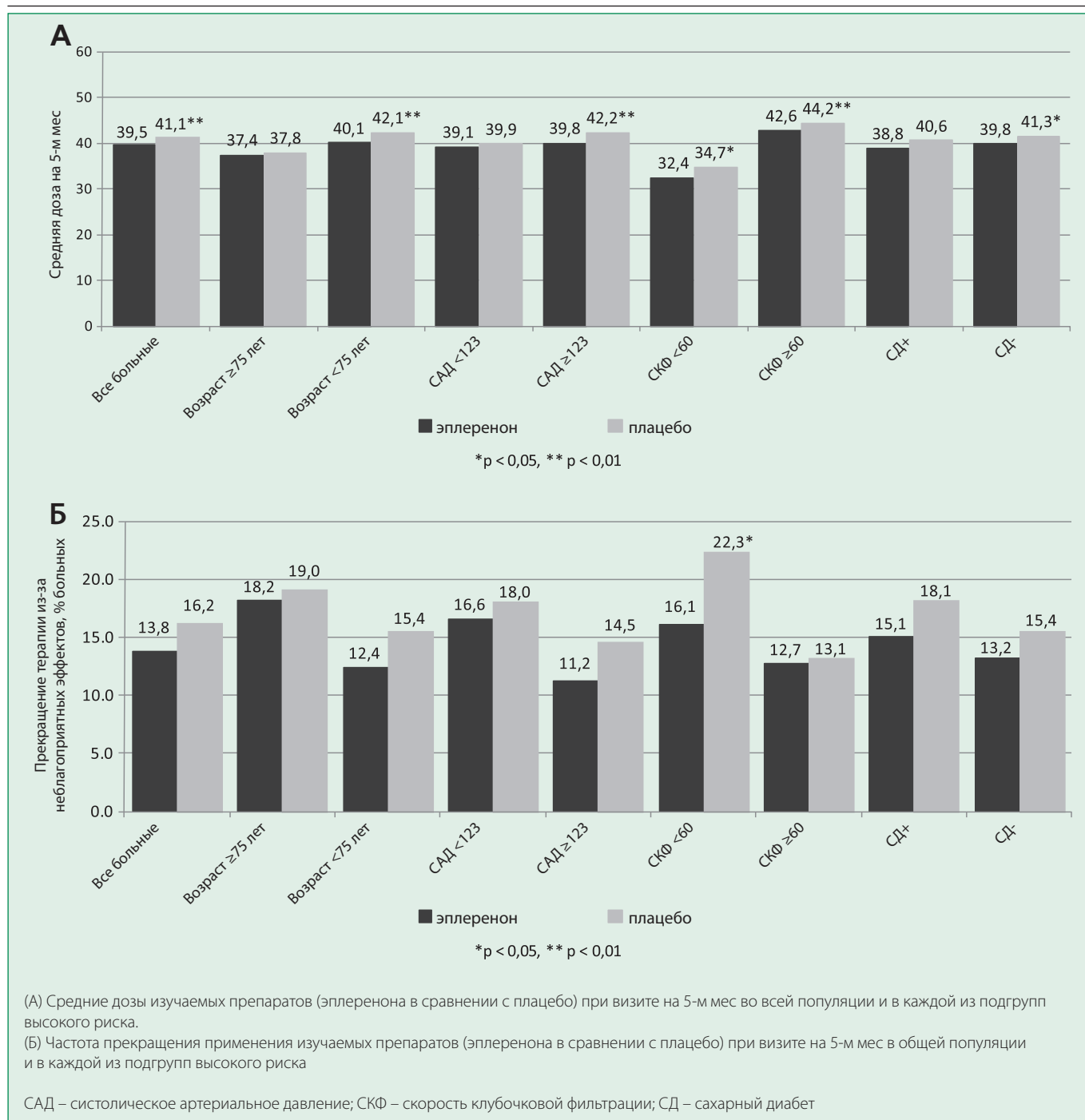


Рисунок 1. Средняя доза изучаемых препаратов и прекращение применения изучаемого препарата из-за неблагоприятных явлений

При визите на 5-м мес, после завершения фазы подбора дозы, 61,3% всех больных, распределенных в группу лечения эплереноном, принимали препарат в наиболее высокой дозе (50 мг/д), а в общей группе плацебо максимально высокую дозу принимали 66,3% больных, соответственно. При визите на 5-м мес средняя доза препарата (средняя величина ± стандартное отклонение) составила 39,5 ± 13,6 мг во всей группе эплеренона и 41,1 ± 12,7 мг – во всей группе плацебо. В каждой из подгрупп высокого риска доли пациентов, принимающих при визите на

5-м мес наиболее высокую дозу эплеренона и плацебо, не различались (за исключением пациентов с ХБП), так же как и средние дозы исследуемых препаратов (рис. 1А).

В общей популяции на дату завершения исследования лечение изучаемым препаратом было отменено из-за неблагоприятных явлений (по крайней мере, одного побочного явления, вызвавшего прекращение применения препарата), у 188 пациентов (13,8%), получавших эплеренон и у 222 пациентов (16,2%), получавших плацебо.

Таблица 2. Первичный исход и главные исходы, характеризующие безопасность

Исходы	Вся популяция исследования EMPHASIS-HF		Возраст ≥ 75 лет		Сахарный диабет		СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²		Исходное систолическое артериальное давление $<$ медианы (123 мм рт. ст.)	
	Группа эплеренона n=1364	Группа плацебо n=373	Группа эплеренона n=330	Группа плацебо n=327	Группа эплеренона n=459	Группа плацебо n=400	Группа эплеренона n=439	Группа плацебо n=473	Группа эплеренона n=669	Группа плацебо n=683
Частота госпитализаций из-за сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти	249 (18,3%)	356 (25,9%) [†]	78 (23,6%)	107 (32,7%) [†]	99 (21,7%)	141 (35,2%) [‡]	107 (24,4%)	163 (34,5%) [‡]	138 (20,6%)	201 (29,4%) [‡]
Калий сыворотки $> 5,5$ ммоль/л	158/1336 (11,8%)	96/1340 (7,2%) [‡]	40/322 (12,4%)	21/318 (6,6%)*	63/447 (14,1%)	33/387 (8,5%) [†]	70/422 (16,6%)	43/461 (9,3%) [†]	72/658 (10,9%)	48/660 (7,3%)*
Калий сыворотки $> 6,0$ ммоль/л	33/1336 (2,5%)	25/1340 (1,9%)	7/322 (2,2%)	4/318 (1,3%)	17/447 (3,8%)	8/387 (2,1%)	8/422 (1,9%)	15/461 (3,3%)	14/658 (2,1%)	16/660 (2,4%)
Изменение СКФ с исходной до зарегистрированной при финальном визите средний показатель (SD)	-3,18 (18,4)	-1,29 (18,2)*	-5,29 (17,6)	-4,07 (15,4)	-4,94 (17,4)	-2,93 (18,9)	2,04 (17,0)	4,15 (14,9)	-1,31 (17,3)	-0,07 (17,5)

Различия между группой эплеренона и группой плацебо внутри подгрупп: * $p < 0,05$; [†] $p < 0,01$; [‡] $p < 0,0001$
 Сокращения представлены в табл. 1

Число пациентов, у которых пришлось отменить исследуемый препарат из-за неблагоприятных явлений, было равномерно распределено между подгруппами и в рамках подгрупп высокого риска: у пациентов в возрасте ≥ 75 лет (у 60 из 330 [18,2%] больных в группе эплеренона в сравнении с 62 из 327 [19,0%] в группе плацебо), у пациентов с САД < 123 мм рт.ст. (у 111 из 669 [16,6%] в группе эплеренона в сравнении с 122 из 679 [18,0%] в группе плацебо), у пациентов с ХБП (у 70 из 436 [16,1%] в группе эплеренона и у 105 из 471 [22,3%] в группе плацебо), а также у пациентов с сахарным диабетом (у 69 из 457 [15,1%] в группе эплеренона в сравнении с 72 из 398 [18,1%] в группе плацебо). Интересно, что среди больных с ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) в группе лечения эплереноном было меньше пациентов, у которых лечение было прекращено из-за неблагоприятных явлений или по любой другой причине, чем в группе плацебо (рис. 1Б).

Основные итоги оценки безопасности, изменение СКФ и частота регистрации первичной конечной точки, характеризующей эффективность во всей популяции исследования EMPHASIS-HF и в каждой из подгрупп высокого риска, обобщены в табл. 2 и на рис. 2.

Результаты оценки безопасности. Повышение уровня калия сыворотки $> 5,5$ и $> 6,0$ ммоль/л наблюдалось преимущественно в течение первых 18 мес после начала лечения исследуемым препаратом (эплереноном или плацебо). После начала применения из-

учаемых препаратов повышение уровня калия сыворотки $> 5,5$ ммоль/л произошло в среднем через 162,5 (от 4 до 1032) дней в группе эплеренона по сравнению с 235,0 (от 7 до 1008) дней в группе плацебо. Повышение уровня калия сыворотки $> 6,0$ ммоль/л произошло в среднем через 276 (от 4 до 987) дней в группе эплеренона и через 235,0 (от 7 до 596) дней в группе плацебо.

В группе эплеренона у 141 (94,0%) из 150 пациентов, у которых на 4-й нед было отмечено повышение уровня калия $> 5,0$ ммоль/л, дозу эплеренона в соответствии с протоколом не увеличили. В группе плацебо дозу препарата не увеличили у 83 (88,3%) из 94 пациентов, у которых на 4-й нед было отмечено повышение уровня калия $> 5,0$ ммоль/л.

Больные в возрасте ≥ 75 лет. В этой подгруппе доля пациентов с повышением уровня калия $> 5,5$ ммоль/л при наблюдении была выше среди принимавших эплеренон по сравнению с плацебо – у 40 (12,4%) и 21 (6,6%), соответственно, $p = 0,02$; но не было выявлено никакого различия при сравнении числа пациентов с уровнем калия $> 6,0$ ммоль/л – 7 (2,2%) и 4 (1,3%), соответственно, $p = 0,55$. Преобладания каких-либо других исходов, характеризующих безопасность при лечении эплереноном в сравнении с плацебо, не отмечено. Тем не менее, в группе эплеренона при последнем визите получено более значительное снижение САД от исходного: -4,75 (18,8%) по сравнению с -0,70 (16,5%) мм рт.ст. в группе плацебо ($p = 0,03$).

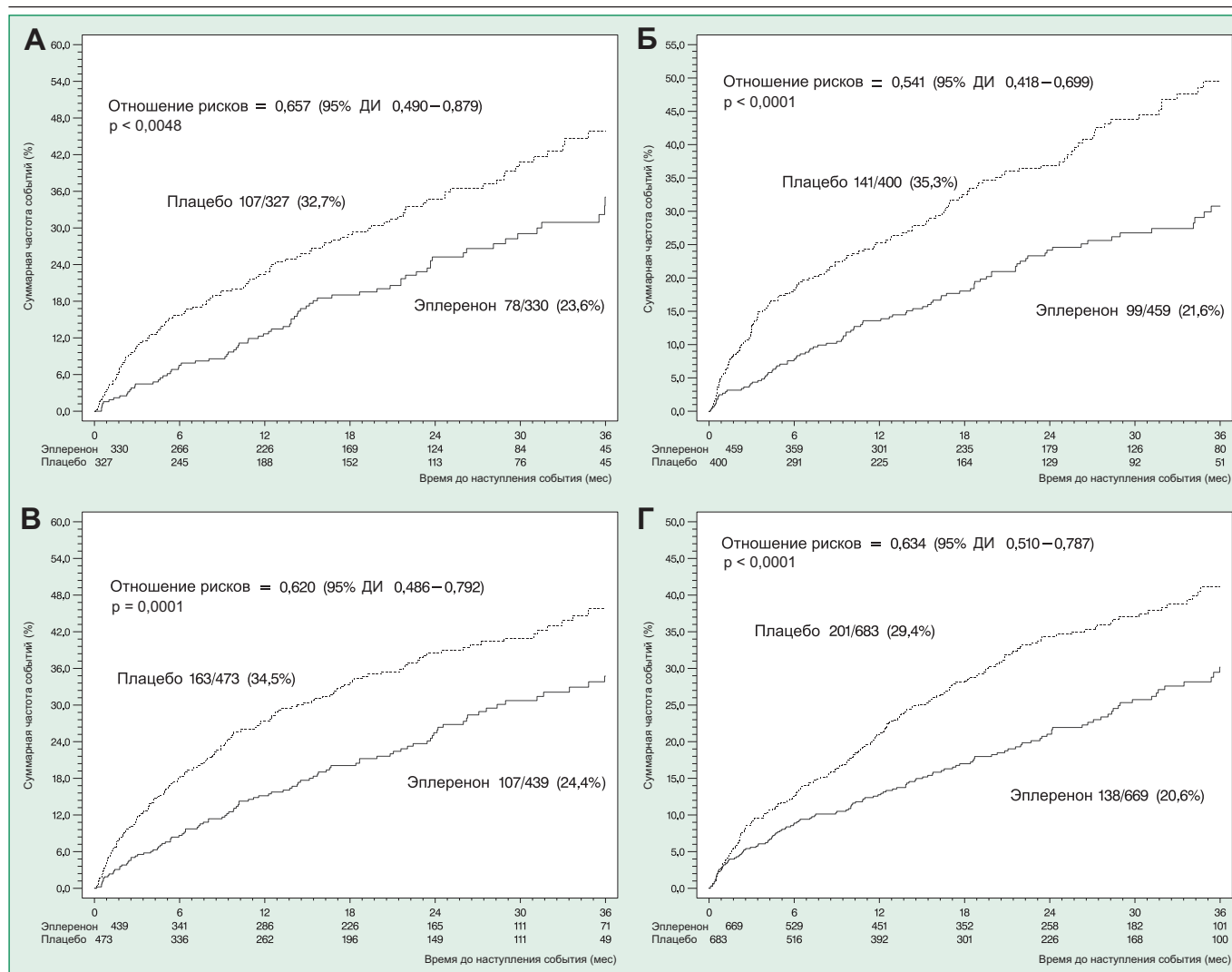


Рисунок 2. Кривые Каплана-Майера первичной комбинированной конечной точки

Представлено отношение рисков (hazard ratio) развития комбинированной первичной конечной точки (смерть от всех сердечно-сосудистых причин и госпитализация из-за сердечной недостаточности) при сравнении лечения эплеренонем и плацебо в подгруппах с наибольшим риском (А – возраст ≥ 75 лет; Б – сахарный диабет в анамнезе; В – расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²; Г – систолическое артериальное давление $<$ медианы [123 мм рт. ст.]) ДИ – доверительный интервал

Более того, при лечении эплеренонем возраст (< 75 лет по сравнению с ≥ 75 лет) не влиял на риск развития тяжелой гиперкалиемии (p взаимодействия = 0,64) или изменения СКФ при сопоставлении исходной СКФ и СКФ при последнем визите (p взаимодействия = 0,5071).

Пациенты с сахарным диабетом. У пациентов с сахарным диабетом при лечении эплеренонем выявлена более высокая частота повышения уровня калия $> 5,5$ ммоль/л – у 63 (14,1%) больных по сравнению с 33 (8,5%) в группе плацебо, $p = 0,01$. Тем не менее, ни один из других исходов, характеризующих безопасность, не был выше в группе эплеренона, чем в группе плацебо: доля больных с повышением уровня калия сыворотки $> 6,0$ ммоль/л составила 17 (3,8%) больных в сравнении с 8 (2,1%) при приеме плацебо, $p = 0,16$. Пациентов, прекративших прием эплеренона из-за гипер-

калиемии, при диабете было не больше, чем среди больных без сахарного диабета (p взаимодействия = 0,12).

Пациенты с ХБП (т.е., СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). У пациентов с ХБП отмечено более частое повышение уровня калия $> 5,5$ ммоль/л при лечении эплеренонем по сравнению с плацебо – у 70 (16,6%) больных и, соответственно, у 43 (9,3%) больных, $p = 0,002$. Ни один из других исходов, характеризующих безопасность, не был выше в группе эплеренона, чем в группе плацебо, в том числе не была выше доля больных с повышением уровня калия сыворотки $> 6,0$ ммоль/л: 8 (1,9%) больных при лечении эплеренонем по сравнению с 15 (3,3%) больных в группе плацебо, $p = 0,29$.

Кроме того, при лечении эплеренонем частота повышения уровня калия $> 6,0$ ммоль/л была даже ниже среди больных с ХБП: у 8 (1,9%) больных по сравнению с частотой 25 (2,74%) у больных без ХБП, $p = 0,01$;

но у больных с ХБП чаще отменяли лечение эплереноном из-за гиперкалиемии: у 5 (1,15%) больных по сравнению с 10 (1,08%) у пациентов без ХБП, $p=0,01$.

Больные с САД ниже <123 мм рт.ст. (медианы).

У пациентов с САД <123 мм рт.ст. при лечении эплереноном чаще, чем при приеме плацебо повышался уровень калия >5,5 ммоль/л: у 72 (10,9%) по сравнению с 48 (7,3%), соответственно, $p=0,02$. Ни один из других исходов, характеризующих безопасность, не был выше в группе эплеренона, чем в группе плацебо, в том числе не была выше доля больных с повышением уровня калия сыворотки >6,0 ммоль/л: 14 (2,1%) больных при лечении эплереноном по сравнению с 16 (2,4%) больных в группе плацебо, $p=0,85$. Интересно отметить, что при лечении эплереноном не наблюдалось никакого увеличения частоты регистрации уровня калия сыворотки >5,5, так же как и >6,0 ммоль/л у больных с САД, соответствующим самому нижнему квартилю исходного уровня САД в популяции исследования (<110 мм рт.ст.) и у пациентов с САД, соответствующим интервалу от самого нижнего квартиля до медианы в популяции исследования (между 110 и 123 мм рт.ст.).

В целом в исследовании EMPHASIS-HF среднее снижение САД, связанное с использованием эплеренона, составило 2 мм рт.ст. У пациентов с САД ниже медианы 123 мм рт.ст., САД повысилось в среднем на 4,96 (16,0) мм рт.ст. в группе эплеренона против 5,98 (16,2) мм рт.ст. в группе плацебо ($p=0,19$). Среди пациентов с САД \geq медианы (123 мм рт.ст.) в группе эплеренона наблюдалось значительно большее снижение САД по сравнению с группой плацебо: -9,6 (16,8) мм рт.ст. против -6,27 (15,9) мм рт.ст., $p<0,001$.

Кроме того, САД (<123 в сравнении с \geq 123 мм рт.ст.) не влияло на эффект эплеренона на риск тяжелой гиперкалиемии ($p=0,10$) или риск изменения СКФ от исходной до зарегистрированной при последнем визите ($p=0,66$).

Первичный исход, характеризующий эффективность. Эплеренон эффективно снижал риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с СН в подгруппах высокого риска, что согласуется с результатом в общей популяции исследования EMPHASIS-HF (отношение рисков [ОР]: 0,63; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,54 до 0,74, $p<0,001$).

Соответственно, ОР первичного исхода в группе эплеренона по сравнению с группой плацебо составило 0,66 (95% ДИ: от 0,54 до 0,80, $p<0,0001$) у пациентов <75 лет; 0,72 (95% ДИ: от 0,58 до 0,88; $p=0,002$) у пациентов без сахарного диабета; 0,69 (95% ДИ: от 0,56 до 0,86; $p=0,0008$) у пациентов без ХБП; и 0,68 (95% ДИ: от 0,53 до 0,87; $p=0,002$) у пациентов с САД \geq медианы. Значимых взаимодействий при анализе выявлено не было.

ОР первичного исхода в группе эплеренона по сравнению с группой плацебо составило 0,66 (95% ДИ: от 0,49 до 0,88; $p=0,005$) у пациентов в возрасте \geq 75 лет; 0,54 (95% ДИ: от 0,42 до 0,70, $p<0,0001$) у больных сахарным диабетом; 0,62 (95% ДИ: от 0,49 до 0,79; $p=0,0001$) у пациентов с ХБП; и 0,63 (95% ДИ: от 0,51 до 0,79, $p<0,0001$) у пациентов с САД < медианы (123 мм рт.ст.) (рис. 2).

Кроме того, ОР первичной конечной (госпитализация в связи с СН и/или сердечно-сосудистая смерть) в группе эплеренона по сравнению с группой плацебо составило 0,63 (95% ДИ: от 0,44 до 0,89; $p=0,009$) у пациентов с САД в низшем квартиле базового САД <25 процентиля (<110 мм рт.ст.), и 0,64 (95% ДИ: от 0,48 до 0,84; $p=0,001$) у пациентов с САД между самым низким квартилем и медианой (110 и 123 мм рт.ст.).

Обсуждение

Полученные результаты показывают, что лечение эплереноном, начиная с дозы 25 мг при последующем тщательном титровании дозы до 50 мг с учетом переносимости (в средней дозе 40 мг), имеет благоприятный профиль польза-риск у тщательно подобранных и наблюдаемых пациентов, даже при повышенном риске дисфункции почек, гиперкалиемии и гипотензии из-за преклонного возраста, сахарного диабета, ХБП или низкого САД. В частности, благоприятный эффект снижения частоты сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций в связи с СН сохранялся во всех изученных подгруппах высокого риска без увеличения риска серьезной гиперкалиемии и ухудшения функции почек в любой из подгрупп.

Пожилые пациенты (\geq 75 лет). Уровень альдостерона уменьшается с возрастом [7]. Однако, альдостерон – это не единственный природный лиганд минералокортикоидных рецепторов (МР). Кортизол является очень мощным агонистом МР, но в физиологических условиях фермент 11 β HSD2 преобразует кортизол в кортизон, который не активирует МР [8]. Важно отметить, однако, что с возрастом происходит снижение экспрессии этого фермента. Таким образом, у пожилых людей кортизол может более активно влиять на МР в сосудистой стенке, почечных канальцах и миокарде. С возрастом также увеличивается экспрессия МР в сосудистой стенке [9], что, в сочетании с уменьшением экспрессии 11 β HSD2, позволяет предполагать, что в пожилом возрасте «сигналы» МР могут быть не менее или даже более значимыми, чем у более молодых пациентов.

Клиницисты могут беспокоиться о безопасности добавления АМР к иАПФ или БРА и ББ у пожилых людей. Поэтому было интересно отметить, что как средняя доза, так и процент пациентов, достигших наи-

высшей дозы эплеренона при визите на 5-м мес, было одинаковым у более старых пациентов и в общей популяции исследования EMPHASIS-HF. Аналогично, частота заранее выделенных исходов, характеризующих безопасность, была в целом одинаковой у пожилых пациентов и у больных <75 лет.

Сахарный диабет. Сахарный диабет является одним из основных факторов риска развития гиперкалиемия [10] и почечной недостаточности. Одним из постулируемых объяснений повышенного риска гиперкалиемии при сахарном диабете является гипоренинемический гипоальдостеронизм. Тем не менее, при лечении эплереноном больных сахарным диабетом эти риски оказались не повышенными (кроме умеренной гиперкалиемии), что позволяет предполагать, что гипоренинемический гипоальдостеронизм на самом деле не так уж распространен при сахарном диабете. Более частая гиперкалиемия при сахарном диабете может быть просто связана с ХБП.

Имеющиеся данные показывают, что лечение эплереноном одинаково полезно у больных СН с сахарным диабетом и без диабета, но оно не снижает риск развития нового сахарного диабета в этой популяции [11].

Доказательства хорошей переносимости и безопасности лечения эплереноном у тщательно подобранных и контролируемых пациентов с сахарным диабетом в исследовании EMPHASIS-HF (38 % из которых имели сопутствующую ХБП) внушают доверие.

Хроническая болезнь почек. Альдостерон-индуцированное повреждение почек, вероятно, является многофакторным, включая влияние альдостерона на системное артериальное давление, сосуды почек, локальное воспаление, и фиброз [12]. В дополнение к традиционному воздействию на эпителиальные клетки почечных канальцев, было показано, что активация МР в неэпителиальных тканях приводит к гипертрофии и фиброзу [13].

Пациенты с СН и сниженной ФВ и сопутствующей ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) имеют повышенный сердечно-сосудистый риск по сравнению с больными с сохраненной функцией почек, но у них меньше шансов получить терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или целевую дозу этих препаратов. Однако несколько исследований и обзоров продемонстрировали, что добавление АМР к терапии иАПФ и/или БРА полезно у больных заболеваниями почек с протеинурией, так как существенно уменьшает протеинурию, не вызывая значительной гиперкалиемии или ухудшения функции почек [14, 15]. Кроме того, Vardeny и соавт., проанализировав данные исследования RALES, показали, что абсолютный эффект спиронолактона был наиболее значимым у пациентов с пониженной СКФ (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) [16].

Поэтому особенно обнадеживает то, что несмотря на увеличение частоты легкой гиперкалиемии (калий сыворотки >5,5 ммоль/л) у пациентов, рандомизированно распределенных в группу лечения эплереноном, существенного увеличения частоты серьезной гиперкалиемии или ухудшения ФП при лечении эплереноном отмечено не было.

Таким образом, мы считаем, что больным СН со сниженной ФВ и сопутствующей ХБП, которые соответствуют критериям включения и исключения исследования EMPHASIS-HF, для снижения особенно высокой смертности и заболеваемости в этой популяции больных, показано осторожное назначение эплеренона, начиная с дозы 25 мг/д с последовательным мониторингом уровня калия сыворотки. Следует, однако, подчеркнуть, что хотя данный анализ был проведен у пациентов со СКФ <60 мл/мин/1,73 м², пациенты со СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или с исходным уровнем калия сыворотки >5,0 ммоль/л были исключены из исследования. Кроме того, у больных со СКФ 30 до 49 мл/мин/1,73 м² применялся более осторожный режим дозирования (эплеренон назначался, начиная с дозы 25 мг через день с последующим повышением дозы в течение 4-х нед до 25 мг ежедневно, при условии, что уровень калия был не более 5,0 ммоль/л).

САД ниже медианы (<123 мм рт.ст.). Гипотензия вызывает особое беспокойство в случае СН со сниженной ФВ, у таких больных часто бывает низким САД и обычно имеются показания к применению 3-х или более препаратов, способных понижать давление [17]. Эти проблемы являются наиболее острыми у пожилых людей, которые подвергаются риску ортостатической гипотензии, ведущей к падениям и потере сознания.

Как и в других предварительно выделенных подгруппах высокого риска, у больных с САД ниже 123 мм рт. ст. использование эплеренона не приводит к значимому увеличению частоты развития серьезной гиперкалиемии или ухудшению ФП. Интересно, что у пациентов с САД < медианы при лечении эплереноном не наблюдалось клинически значимого снижения САД.

Представленный опыт применения эплеренона в дозах от 25 до 50 мг/д в различных подгруппах высокого риска контрастирует с опубликованными в последние годы результатами исследований многих центров, в которых отмечалась частая плохая переносимость АМР, частично связанная с высокой частотой гиперкалиемии, острой почечной недостаточности или того и другого вместе. Например, после исследования RALES [1], Juurlink и соавт. [18] отметили более высокую частоту госпитализации из-за гиперкалиемии у пациентов с СН, получавших спиронолактон (пациенты были в среднем на 13 лет старше, чем в исследовании RALES) в Онтарио. Совсем недавно в исследовании TIME-CHF (the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Pa-

tients With Congestive Heart Failure randomized trial) [19] было выявлено, что использование спиронолактона в дозе >25 мг/сут у пациентов >60 лет было связано с развитием легкой гиперкалиемии (>5,5 ммоль/л) более чем в 25% случаев. Недавнее исследование, проведенное в клинике Кливленда, в котором оценивалось применение АМР у пациентов, госпитализированных в связи с СН после получения результатов исследования EMPHASIS-HF [2], выявило высокую частоту прекращения лечения АМР (40%) (спиронолактона в 90% случаев) во время лечения в стационаре [20].

Одним из объяснений высокой частоты гиперкалиемии и/или ухудшения ФП, а также плохой переносимости АМР у этих больных, может быть то, что многие врачи назначали спиронолактон в режиме дозирования, использованного в исследовании RALES (от 12,5 до 50 мг/сут) у пациентов с СН и легкими симптомами, таких пациентов, как были включены в исследование EMPHASIS-HF [19, 21]. Такие дозы могут не быть связаны с тем же соотношением риск/польза, какой наблюдался при лечении эплереноном в дозе 25-50 мг в исследовании EMPHASIS-HF. Кроме того, все эти исследования включали как больных СН с сохраненной фракцией выброса, которым АМР не рекомендуются, так и больных СН со сниженной ФВ. Важно, что пациенты, включенные в исследования, процитированные выше, были в среднем старше, с более серьезными ХБП (в исследовании TIME-CHF включали пациентов со СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и получали более высокие дозы АМР, чем в исследованиях RALES или EMPHASIS-HF [22]. Наконец, пациенты в этих исследованиях могли также принимать нестероидные противовоспалительные средства, другие калий-сберегающие диуретики и добавки калия – препараты, которые повышают риск развития серьезной гиперкалиемии и/или ухудшения ФП. Такие пациенты были исключены из исследования EMPHASIS-HF. Кроме того, пациенты, включенные в исследование EMPHASIS-HF, как и в другие цитированные выше исследования, до включения должны были получать оптимальную терапию иАПФ/БРА, что могло способствовать выбору популяции с меньшей вероятностью развития гиперкалиемии или снижения ФП при лечении АМР, по сравнению с «невыбранными» пациентами, включенными в регистры или наблюдательные исследования. Уместно подчеркнуть, что наши выводы относятся только к пациентам, аналогичным включенным в исследование EMPHASIS-HF, и не могут применяться к пациентам с самым высоким риском осложнений, которые были исключены из этого исследования. Подмножества, которые оценивались в настоящем анализе, представляют подгруппы высокого риска, которые не были исключены в соответствии с критериями включения. Важно отметить, что уровень

сывороточного калия и функция почек, вероятно, наблюдались у пациентов, включенных в исследование EMPHASIS-HF более тщательно, чем у пациентов в «реальной жизни».

Ограничения исследования. Учитывая очень низкие показатели частоты тяжелой гиперкалиемии (>6,0 ммоль/л) и размеры выборки, сравнения внутри подгрупп имели недостаточную силу. Поэтому статистическая ошибка II типа не может быть исключена, и отсутствие статистической значимости не должно расцениваться как категорическое доказательство того, что риск у пациентов, получающих эплеренон, не отличается от риска в группе плацебо. Тем не менее, в 2-х подгруппах больший процент побочных проявлений наблюдался при лечении эплереноном и в 2-х других – при приеме плацебо.

Выводы

Благоприятное соотношение польза-риск при применении эплеренона в подгруппах с высоким риском развития гиперкалиемии и/или ухудшения функции почек в этом анализе, и отличная безопасность и переносимость эплеренона в сочетании с существенным снижением частоты комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смертности и госпитализации из-за СН – это убедительные доказательства в поддержку использования терапии эплереноном у всех больных СН со сниженной ФВ, соответствующих критериям включения и исключения исследования EMPHASIS-HF. Тем не менее, для того, чтобы лечение АМР было полезным, нужно тщательно проверять уровень калия в сыворотке и функцию почек у этих строго выбранных пациентов.

Конфликт интересов. Спонсор исследования, компания Pfizer, несл ответственность за организацию сбора данных и окончательный анализ данных.

Др. McMurray получил в поддержку грант от «Eugene Braunwald Endowment for the Advancement of Cardiovascular Discovery and Care».

Др. Krum получал возмещение транспортных расходов от фирмы Pfizer.

Др. van Veldhuisen входит в состав совета фирм Amgen, Vitfor, BG Medicine, Sorbent, Johnson & Johnson, Biocontrol.

Др. Rossignol получал гранты на возмещение транспортных расходов от фирм Pfizer, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Novartis, Roche, Takeda, Servier, и Fresenius; входит в состав совета компании Gambro; получал плату за выступления от AstraZeneca, Therval Medical, Fresenius; готовил статьи для фирмы AstraZeneca.

Др. Pocosock получал оплату как консультант от компаний Servier, Amgen, AstraZeneca, Novartis; а также получил исследовательский грант от компании Pfizer.

Д-ра. Shi и Vincent являются сотрудниками компании Pfizer и получили опционы на акции и возмещение транспортных расходов от компании Pfizer.

Др. Zannad получал плату за работу в составе совета Boston Scientific; получал оплату как консультант от компаний Novartis, Takeda, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GE Healthcare, Relypsa, Servier, Boston Scientific, Bayer, Johnson & Johnson, Resmed; плату за выступления от компаний Pfizer и AstraZeneca.

Др. Pitt получал плату за работу в составе совета компании Novartis; оплату как консультант от компаний

Pfizer, Takeda, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GE Healthcare, Relypsa, BG Medicine, Nile Therapeutics, Merck, Forest Laboratories, Novartis; грант от компаний Forest Laboratories и Novartis; а также опционы на акции от компаний Relypsa, BG Medicine, Nile Therapeutics, Aurasenc.

Все остальные авторы сообщили, что не имели финансовых связей, которые требуется раскрывать в соответствии с темой статьи.

Литература

- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- 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;348:1309-21.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-69.
- Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA* 2009;302:1658-65.
- Zannad F, McMurray JJV, Drexler H, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 2010;12:617-22.
- Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, De Lima J. Effect on aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int* 1975;8:325-33.
- Henschkowski J, Stuck AE, Frey BM, et al. Age-dependent decrease in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11beta-HSD2) activity in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008;21:644-9.
- Krug AW, Allenhöfer L, Monticone R, et al. Elevated mineralocorticoid receptor activity in aged rat vascular smooth muscle cells promotes a proinflammatory phenotype via extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase and epidermal growth factor receptor-dependent pathways. *Hypertension* 2010;55:1476-83.
- Johnson ES, Weinstein JR, Thorp ML, et al. Predicting the risk of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease starting lisinopril. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:266-72.
- Preiss D, Van Veldhuisen DJ, Sattar N, et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 2012;14:909-15.
- Ma TK-W, Szeto C-C. Mineralocorticoid receptor antagonist for renal protection. *Ren Fail* 2012;34:810-7.
- Funder JW. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: orphan questions. *Kidney Int* 2000;57:1358-63.
- Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:2116-23.
- Bombardieri AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51:199-211.
- Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2082-9.
- Mak G, Murphy NF, Ali A, et al. Multiple neurohumoral modulating agents in systolic dysfunction heart failure: are we lowering blood pressure too much? *J Card Fail* 2008;14:555-60.
- Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
- Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, et al. Frequency and predictors of hyperkalemia in patients <60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *Am J Cardiol* 2012;109:693-8.
- Chamsi-Pasha MAR, Dupont M, Tang WH. Contemporary administration of aldosterone receptor antagonists in patients hospitalized with congestive heart failure after EMPHASIS-HF. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E890.
- Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIMECHF) randomized trial. *JAMA* 2009;301:383-92.
- McMurray JJV, O'Meara E. Treatment of heart failure with spironolactone and aldosterone antagonists. *N Engl J Med* 2004;351:526-8.

Поступила в редакцию JACC: 04.01.2013
 Переработанная рукопись получена: 13.04.2013
 Принята в печать: 15.04.2013