

Эффективность эплеренона у больных с легкой систолической сердечной недостаточностью: результаты исследования EMPHASIS-HF

Известно, что активация минералокортикоидных рецепторов альдостероном и кортизолом ассоциируется с негативными последствиями у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В различных исследованиях (RALES, EPHEsus) было доказано, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов улучшают выживаемость пациентов с хронической тяжелой систолической сердечной недостаточностью (СН) и больных, перенесших инфаркт миокарда.

Цель проведения исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) заключалась в оценке эффективности эплеренона в дополнение к стандартной терапии у больных хронической систолической СН с легкими симптомами заболевания. Результаты исследования были представлены на ежегодном конгрессе Американской ассоциации сердца (АНА) в ноябре этого года (г. Чикаго, США).

В данное международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 2737 больных из 29 стран мира. Критерии включения в исследование: возраст старше 55 лет, II функциональный класс хронической СН по NYHA фракция выброса <30% (или <35% при комплексе QRS >130 мс), госпитализация по причине сердечно-сосудистого события в течение последних 6 мес. В качестве стандартной терапии пациенты принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина, а также β-блокаторы (при отсутствии противопоказаний) в рекомендуемых дозах. Участники исследования были рандомизированы в группу терапии эплереноном (до 50 мг/сут) и группу плацебо, которые назначались в дополнение к рекомендованной стандартной терапии. Первичной комбинированной конечной точкой служили смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализация по поводу СН.

Исследование было досрочно завершено в мае этого года в связи с достижением первичной конечной точки согласно критериям, predetermined в протоколе, и получением доказательств очевидного преимущества эплеренона перед плацебо. Длительность наблюдения за пациентами составила в среднем 21 мес. Первичная конечная точка была достигнута у 249 (18,3%) больных в группе эплеренона по сравнению с 356 (25,9%) в группе плацебо (относительный риск 0,63; $p < 0,001$). За период наблюдения умер 171 (12,5%) пациент из получавших эплеренон и 213 (15,5%) больных в группе плацебо (ОР 0,76; $p = 0,008$); при этом от сердечно-сосудистых причин умерли 10,8 и 13,5% пациентов соответственно (ОР 0,76; $p = 0,01$). Частота госпитализации по поводу СН и по любой причине также была достоверно ниже в группе эплеренона по сравнению с группой плацебо: 12,0 против 18,4% (ОР 0,58; $p < 0,001$) и 29,9 против 35,8% (ОР 0,77; $p < 0,001$) соответственно.

В целом в исследовании EMPHASIS-HF отмечена хорошая переносимость эплеренона. На протяжении периода наблюдения 188 (13,8%) больных, получавших эплеренон, и 222 (16,2%) пациента в группе плацебо прекратили лечение по причине развития нежелательных явлений ($p = 0,09$). За исключением более высокой частоты гиперкалиемии в группе эплеренона других

достоверных различий в лабораторных показателях и частоте развития различных нежелательных явлений отмечено не было (табл.).

Таким образом, назначение эплеренона по сравнению с плацебо позволило:

- на 37% снизить риск достижения первичной конечной точки (кардиоваскулярная смерть + госпитализация по причине СН);
- на 24% снизить риск смерти от любой причины, кардиоваскулярной смерти и внезапной кардиальной смерти;
- на 23% снизить риск госпитализации по любым причинам;
- на 42% снизить риск госпитализации по причине СН.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с систолической СН и легкими симптомами заболевания добавление эплеренона к рекомендованной стандартной терапии приводит к улучшению показателей выживаемости, предотвращает госпитализацию и имеет благоприятный профиль безопасности. Тем не менее механизм, посредством которого антагонисты минералокортикоидных рецепторов осуществляют кардиоваскулярную протекцию у пациентов с СН, остается не полностью изученным.

Zannad F, McMurray J.J.V. et al.

The New England Journal of Medicine. 2010. November 14

Эффективность и безопасность более интенсивного подхода к снижению холестерина ЛПНП: результаты метаанализа данных 26 рандомизированных исследований

Эксперты Cholesterol Treatment Trialists (CTT) в метаанализе 14 рандомизированных контролируемых исследований с участием более 90 тыс. пациентов продемонстрировали, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1 ммоль/л, сохраняющееся на протяжении 5 лет, обеспечивает уменьшение частоты основных окклюзионных сосудистых событий, в том числе коронарной смерти, нефатального инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации и инсульта, более чем на 20%. Результаты некоторых наблюдений также показывают, что, чем больше снижается уровень ХС ЛПНП, тем меньше риск ишемической болезни сердца. С учетом этого факта под руководством CTT был проведен масштабный метаанализ, в котором оценивалась безопасность и эффективность более интенсивного подхода к снижению ХС ЛПНП с применением статинов и его влияние на дальнейшее снижение риска кардиоваскулярных событий.

В метаанализ включались данные рандомизированных исследований, в которых принимали участие не менее 1 тыс. человек, при этом длительность терапии должна была превышать 2 года. Таким образом были выбраны 5 исследований, в которых сравнивались менее (например, симвастатин 20-40 мг/сут) и более интенсивные (например, симвастатин >40 мг/сут, аторвастатин 40-80 мг/сут, розувастатин 10-20 мг/сут) режимы статинотерапии. Общее количество участников этих исследований составило 39 612 пациентов, средний период наблюдения – 5,1 года. Также в метаанализ были включены данные 21 исследования, в которых агрессивная статинотерапия сравнивалась с контролем (129 526 больных, средний период наблюдения – 4,8 года).

В исследованиях, в которых оценивали эффективность различных схем статинотерапии, было показано, что по сравнению с менее интенсивным режимом интенсивная статинотерапия на протяжении 1 года обеспечивала среднее взвешенное снижение ХС ЛПНП на 0,51 ммоль/л. Кроме того, более интенсивная схема лечения ассоциировалась со значительным (на 15%; $p < 0,0001$) дальнейшим снижением основных сосудистых событий, в том числе позволила снизить риск коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда на 13% ($p < 0,0001$), коронарной реваскуляризации на 19% ($p < 0,0001$) и ишемического инсульта на 16% ($p = 0,005$) по сравнению с менее интенсивным режимом терапии. Снижение уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л приводило к аналогичным результатам

в исследованиях, в которых сравнивалась эффективность интенсивного режима терапии статинами с контролем.

Объединенный анализ результатов всех клинических исследований показал, что снижение ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л ассоциировалось с 22% снижением риска основных сосудистых событий (ОР 0,78; $p < 0,0001$). Исходя из результатов 26 исследований, при уменьшении ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л смертность от всех причин снижалась на 10% (ОР 0,90; $p < 0,0001$) преимущественно за счет значительного снижения уровня смертности от ишемической болезни сердца (ОР 0,80; $p < 0,0001$) и смертности от других кардиальных причин (ОР 0,89; $p = 0,002$) без какого-либо существенного влияния на показатели смертности от инсульта (ОР 0,96; $p = 0,5$) или других сосудистых причин (ОР 0,98; $p = 0,8$).

В целом результаты метаанализа свидетельствуют о том, что с каждым снижением ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л риск основных сосудистых событий снижается более чем на 20%. Поскольку никаких доказательств наличия порогового уровня ХС не было предоставлено, можно предположить, что снижение уровня ХС ЛПНП на 2-3 ммоль/л приведет к уменьшению риска основных событий на 40-50%.

www.thelancet.com. Published online November 9, 2010

Скрининг С-реактивного белка не улучшает оценку кардиоваскулярного риска

17 ноября на съезде АНА были представлены результаты анализа данных 4853 жителей Великобритании и Ирландии, ранее принимавших участие в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), в котором оценивалась эффективность и безопасность аторвастатина по сравнению с плацебо. В исследование включали пациентов с уровнем общего ХС в крови <250 мг/дл; средний возраст участников составил 65 лет. В ходе 6-месячного периода лечения применение статина способствовало 40% снижению уровня ХС ЛПНП и 27% снижению уровня С-реактивного белка (СРБ).

На протяжении 5,5 года наблюдения у участников исследования ASCOT было зарегистрировано 485 кардиоваскулярных событий. Используя методы статистического анализа, исследователи определили взаимосвязь между исходным уровнем ХС ЛПНП, СРБ и частотой кардиоваскулярных событий. Также было показано, что у пациентов, которые принимали аторвастатин, дальнейшее снижение уровня ХС ЛПНП ассоциировалось с уменьшением риска кардиоваскулярных событий.

Главный исследователь ASCOT и профессор клинической фармакологии и терапии Императорского колледжа (г. Лондон, Великобритания) Питер Сеуен отметил: «Нашим основным открытием стал тот факт, что исходный уровень СРБ у пациентов среднего возраста и пожилых лиц с высоким артериальным давлением и несколькими дополнительными факторами кардиоваскулярного риска является независимым фактором сердечно-сосудистых событий. Однако при использовании стандартных клинических инструментов для оценки риска, таких как Фрамингемская шкала, дополнительный скрининг на СРБ практически не имеет какой-либо ценности».

Отсутствие дополнительной прогностической ценности СРБ в определении общего риска кардиоваскулярных событий стало неожиданным открытием для исследователей, воодушевленных результатами рандомизированного плацебо-контролируемого исследования JUPITER. В этом исследовании при использовании статинов было показано 37% снижение риска первого кардиоваскулярного события у пациентов с исходным нормальным уровнем ХС и отсутствием других факторов риска за исключением повышенного содержания СРБ. Таким образом, результаты исследования JUPITER свидетельствовали о необходимости определения уровня этого белка у всех пациентов независимо от наличия у них других факторов риска. В исследовании ASCOT эта гипотеза не подтвердилась, поскольку было показано, что снижение СРБ на фоне терапии статинами не ассоциировалось со снижением общего кардиоваскулярного риска.

Seven P.S. et al. AHA Scientific Sessions 2010; November 2010. Abstract 2168

Подготовила Ольга Татаренко

UA-LIP-10-015

Показатели безопасности	Эплеренон (n=1364)	Плацебо (n=1373)	P
Любые нежелательные явления	979 (72%)	1007 (73,6%)	0,37
Гиперкалиемия	109 (8%)	50 (3,7%)	<0,001
Гипокалиемия	16 (1,2%)	30 (2,2%)	0,05
Почечная недостаточность	39 (2,9%)	42 (3,1%)	0,82
Гипотензия	46 (3,4%)	37 (2,7%)	0,32
Гинекомастия и другие нарушения со стороны молочных желез	10 (0,7%)	14 (1,0%)	0,54