

## Результаты исследований, представленные на конгрессе Европейского кардиологического общества

28 августа – 1 сентября, г. Стокгольм, Швеция

### Alpha Omega: у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, $\omega_3$ -ПНЖК не снижают риск сердечно-сосудистых событий

В ходе многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования Alpha Omega 4837 пациентов в возрасте от 60 до 80 лет рандомизировали на 4 группы для приема: комбинации эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот (ЭПК и ДПК; 400 мг/сут);  $\alpha$ -линолевой кислоты растительного происхождения (АЛК; 2 г/сут); комбинации ЭПК, ДПК и АЛК; плацебо. У всех участников в анамнезе был инфаркт миокарда, развившийся в среднем за 3,7 года до включения; мужчины составили 75%. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega_3$ -ПНЖК) – ЭПК и ДПК – включали в состав маргарина, который употребляли пациенты. Лечение во всех группах продолжалось около 40 мес.

Главной конечной точкой исследования была частота основных сердечно-сосудистых событий, включающих фатальные и нефатальные случаи сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистые вмешательства (чрескожное сердечно-сосудистое вмешательство и аортокоронарное шунтирование – ЧКВ и АКШ).

Прием ЭПК/ДПК как в монотерапии, так и в комбинации с АЛК не оказывал никакого влияния на главную конечную точку по сравнению с группами АЛК и плацебо. В группе больных, получавших монотерапию АЛК, наблюдалось снижение частоты сердечно-сосудистых событий примерно на 9% по сравнению с группами ЭПК/ДПК и плацебо, однако оно не достигло статистической значимости. Кроме того, в группах активной терапии отсутствовало какое-либо преимущество в отношении дополнительных конечных точек, включая смерть от желудочковых аритмий.

Подгрупповой анализ, охвативший только женщин, показал снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 27%, но это различие также было недостоверным.

По мнению авторов, отсутствие эффекта от дополнительного потребления  $\omega_3$ -ПНЖК наиболее вероятно можно объяснить тем, что большинство пациентов, принявших участие в исследовании, получали лечение по современным стандартам, а именно оптимальную антигипертензивную, антитромботическую и гиполипидемическую терапию.

Kromhout D. et al. *New England Journal of Medicine* 2010; DOI: 10.1056/NEJM0a.1003603

### CURRENT-OASIS-7: целесообразность назначения двойной дозы клопидогреля перед ЧКВ

На конгрессе ESC-2010 были представлены окончательные результаты исследования CURRENT-OASIS-7, опубликованные в двух отдельных статьях в журналах NEJM и Lancet.

В исследовании CURRENT-OASIS-7 включили 25 086 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планировалась инвазивная реваскуляризация; их рандомизировали для получения высокой (двойной) или стандартной дозы клопидогреля. Пациенты группы высокой дозы получали препарат в нагрузочной дозе 600 мг, затем 150 мг 1 р/сут в течение следующих 7 дней, после чего 75 мг 1 р/сут. В группе стандартной дозы больным назначали клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг, затем препарат принимался в дозе 75 мг 1 р/сут. Общая продолжительность приема клопидогреля в обеих группах составила 30 дней. Кроме того, пациентов дополнительно рандомизировали для получения высокой или низкой дозы аспирина (300-325 или 75-100 мг) 1 р/сут.

Согласно основным результатам исследования, опубликованным в NEJM [1], в общей популяции участников CURRENT-OASIS-7 значимое различие по главной конечной точке эффективности (кардиоваскулярная смерть + инфаркт миокарда + инсульт) отсутствовало, при этом наблюдалось достоверное повышение частоты крупных кровотечений в группе двойной дозы клопидогреля (на 25%;  $p=0,01$ ). Относительно двух доз аспирина было показано отсутствие различий как в эффективности, так и в безопасности.

Второй анализ исследования CURRENT-OASIS-7 охватил 17 263 пациента, в итоге подвергшихся инвазивному лечению [2]. Как отмечают его авторы, наблюдалось «номинально значимое» снижение главной конечной точки (на 14%;  $p=0,039$ ) и значительное снижение частоты верифицированного тромбоза стента (на 46%;  $p=0,0001$ ) при использовании двойной дозы клопидогреля. При этом отмечалось повышение риска крупных кровотечений (на 41%,  $p=0,009$ ), однако риск внутричерепных кровоизлияний, фатальных и связанных с АКШ кровотечений не повышался. Показатель 30-дневной смертности между группами двойной и стандартной дозы не различался. Высокая и низкая дозы аспирина в этой подгруппе больных по эффективности и безопасности также не отличались.

1. The CURRENT-OASIS Investigators. *New England Journal of Medicine* 2010  
2. Mehta S.R. et al. *Lancet*; 2010 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4

### STAR-Heart: у больных ХСН лечение стволовыми клетками ассоциировалось с улучшением гемодинамики и снижением смертности

Результаты крупнейшего на сегодня исследования по интракоронарной трансплантации аутологичных стволовых клеток (СК) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) показали, что такое лечение ассоциируется с многочисленными гемодинамическими и функциональными благоприятными эффектами, а также значительно снижает смертность.

В исследовании STAR-Heart включили 391 пациента с ХСН, которая развилась после инфаркта миокарда, перенесенного от 3 до 8 лет назад. Из этих больных 191 были введены СК; остальные 200 пациентов, отказавшиеся от вмешательства, служили контрольной группой.

Терапия включала получение клеток костного мозга из гребня подвздошной кости и изоляцию мононуклеарных клеток, которые после культивации вводились повторно через интракоронарный баллонный катетер непосредственно в зону инфаркта. Обследование, проведенное через 3 мес, 1 год и 5 лет после введения СК, показало значительное увеличение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), сердечного индекса, толерантности к физическим нагрузкам, захвата кислорода миокардом и сократимости ЛЖ. В контрольной группе наблюдалось ухудшение по всем перечисленным параметрам.

Авторы также отметили достоверное снижение смертности пациентов, получивших СК. Этот показатель в основной группе составил 0,75% в год после наблюдения в среднем на протяжении 4,6 года, в то время как в группе контроля после наблюдения в течение 4,87 года умерло 32 пациента, что соответствовало смертности 3,68% в год.

Следует отметить, что STAR-Heart стало одним из немногих исследований, в которых была показана эффективность СК при заболеваниях сердца. Ведущий исследователь – доктор Бодо-Экехард Штроер (Германия) – объясняет достигнутый успех методом, который использовался для доставки СК. Так, последние вводились непосредственно в инфарктзависимую артерию через баллонный катетер, после чего баллон надували для предотвращения обратного тока клеток и продления времени, на протяжении которого СК мигрируют в зону инфаркта.

Кроме того, надувание баллона вызывало ишемию, что улучшало захват клеток по механизму преколонизации.

Strauer B.-E. et al. *European Journal of Heart Failure* 2010; 12: 721-729

### PEARL-HF: новый препарат для снижения гиперкалиемии при СН

Гиперкалиемия является тяжелым состоянием, повышающим риск нарушений сердечного ритма и внезапной смерти. В клинической практике гиперкалиемия чаще всего развивается у больных с сердечной недостаточностью (СН), особенно при сопутствующей хронической болезни почек (ХБП), которые получают лечение антагонистами альдостерона. Несмотря на то что в многочисленных исследованиях эти препараты показали жизнеспасающие преимущества, в реальной клинической практике их использование ограничено вследствие гиперкалиемии или опасений ее развития. В частности, в недавно завершившемся исследовании VA, включившем 245 тыс. пациентов, наблюдалось 10-кратное увеличение риска смерти в пределах 1 дня после повышения калия  $>5,5$  мЭкв/л.

Другие ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС – ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы ренина) и в меньшей степени диуретики и  $\beta$ -блокаторы также ассоциируются с гиперкалиемией. Риск развития гиперкалиемии увеличивается с возрастом (большинство больных старше 70 лет), при лечении любыми препаратами, применяющимися при СН, и при назначении других лекарственных средств (некоторые антибиотиков, циклоспорина, нестероидных противовоспалительных препаратов, гепарина и др.).

Доступные сегодня препараты для лечения гиперкалиемии – калийсвязывающее средство полистиренсульфонат натрия и подобные ему соединения – очень плохо переносятся и могут вызывать некроз кишечника.

На конгрессе ESC-2010 были представлены результаты исследования II фазы, в котором изучалось новое калийсвязывающее соединение RLY5016 (Relypsa). Препарат, относящийся к классу ионообменных смол, предназначен для перорального приема, хорошо переносится и связывает в 2 раза больше калия по сравнению с имеющимися средствами.

В исследовании PEARL-HF впервые изучали эффективность RLY5016 у 104 пациентов с СН и ХБП III-IV стадии или гиперкалиемией, развившейся за последние 6 мес, что требовало отмены лечения ингибиторами РАС. Больных рандомизировали для получения 30 г/сут RLY5016 или плацебо. Всем пациентам был назначен спиронолактон в суточной дозе 25 мг, которую титровали до 50 мг через 2 нед у больных, у которых уровень калия составлял  $<5$  мЭкв/л.

Главной конечной точкой было изменение уровня калия сыворотки по сравнению с первоначальным. Эффективность лечения также оценивалась по проценту пациентов с гиперкалиемией и проценту больных, у которых можно было увеличить дозу спиронолактона.

Как показали результаты, в группе лечения RLY5016 уровень калия снизился на 0,22 мЭкв/л, в то время как в группе плацебо, напротив, повысился на 0,23 мЭкв/л. Кроме того, RLY5016 значительно уменьшил частоту гиперкалиемии (7 vs 25% в группе плацебо) и увеличил процент пациентов, у которых было возможным повышение дозы спиронолактона (91 vs 74% соответственно). Как отмечают авторы, эффективность препарата возрастала прямо пропорционально степени тяжести ХБП.

Переносимость RLY5016 была расценена как хорошая; частота отмены лечения вследствие побочных эффектов составила 7% (в группе плацебо – 6%). Как минимум один побочный эффект отметили 54% пациентов группы активной терапии по сравнению с 31% больных, получавших плацебо ( $p=0,019$ ). Как правило, это были метеоризм, диарея, запор и рвота, в большинстве случаев легкой степени. Тем не менее у 6% пациентов группы RLY5016 развилась гипокалиемия (калий  $<3,5$  мЭкв/л), и с целью профилактики этого осложнения в ходе дальнейших исследований препарата будут изучаться более низкие дозы, наиболее вероятно – 20 г/сут.

Pitt B. et al. *European Society of Cardiology 2010 Congress*; Представлено 29 августа 2010 г.

### FUTURA/OASIS-8: при ЧКВ с использованием фондапаринукса рекомендуется применять НФГ с целью профилактики тромбоза катетера

Целью исследования FUTURA/OASIS-8 был поиск решения проблемы тромбоза катетера, который ассоциируется с назначением фондапаринукса в монотерапии больным ОКС, подвергающимся ЧКВ, и ограничивает широкое использование препарата в данной клинической ситуации.

Ранее в исследовании OASIS-5 с участием пациентов с ОКС фондапаринукс был эффективнее эноксарина, так как позволял уменьшить риск больших кровотечений в 2 раза, что в итоге обеспечило снижение 30-дневной смертности. Тем не менее одним из недостатков фондапаринукса была повышенная частота тромбоза катетера у больных, направленных на ЧКВ (0,9 vs 0,4% в группе эноксапарина).

Исследователи OASIS предположили, что пациенты, у которых при ЧКВ используется фондапаринукс, во время процедуры должны получать дополнительную антикоагуляцию нефракционированным гепарином (НФГ). Эта рекомендация основывалась на анализе 306 участников OASIS-5 и OASIS-6 (еще одного исследования фондапаринукса, где он назначался пациентам с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST), получавших НФГ вместе с фондапаринуксом и показавших низкую частоту тромбоза катетера (0,3%).

Для уточнения оптимальной дозы НФГ было проведено исследование FUTURA/OASIS-8, в котором 2026 пациентов, подвергавшихся ЧКВ в пределах 72 ч от развития ОКС, получали сначала фондапаринукс, а затем либо НФГ в низкой дозе (50 МЕ/кг независимо от использования ингибиторов GP IIb/IIIa), либо НФГ в стандартной дозе (85 МЕ/кг или 60 МЕ/кг в сочетании с ингибиторами GP IIb/IIIa) с коррекцией дозы в зависимости от активированного времени свертывания (АВС).

Результаты показали, что низкая фиксированная доза НФГ не превосходила стандартную дозу, корректируемую в соответствии с АВС, в отношении профилактики перипроцедуральных больших кровотечений и значимых осложнений в месте сосудистого доступа. Частота тромботических событий была одинаковой в обеих группах. Тромбоз катетера развивался редко (5 случаев – 0,5%) в группе низкой дозы НФГ и очень редко (1 случай – 0,1%) в группе стандартной дозы. Сравнение с историческим контролем (OASIS-5) показало, что добавление любой (низкой или стандартной) дозы НФГ к фондапаринуксу не повышает риска крупных кровотечений. Авторы отмечают, что после однократного болюса НФГ в стандартной дозе целевой уровень АВС был достигнут у 80% больных.

FUTURA/OASIS-8 trial group. *JAMA* 2010; DOI: 10.1001/jama.2010.1320

Подготовил Алексей Терещенко