

Преимущества ривароксабана по сравнению с варфарином при фибрилляции предсердий

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S. и др.

Фибрилляция предсердий (ФП) повышает риск развития ишемического инсульта в 4-5 раз, являясь причиной 15% инсультов у лиц всех возрастов в общей популяции и 30% инсультов у лиц старше 80 лет. Применение антагонистов витамина К обеспечивает высокую эффективность профилактики инсульта у пациентов с ФП неклапанного генеза, что отражено в клинических рекомендациях. Однако использование варфарина у многих пациентов затруднено необходимостью постоянного мониторинга параметров коагуляции и корректирования дозы, что обусловлено широким спектром взаимодействия этого препарата с пищей и другими лекарственными средствами.

Ривароксабан – прямой ингибитор фактора свертывания крови Ха, который обеспечивает более стабильный и предсказуемый антикоагуляционный эффект по сравнению с варфарином. Получены данные о том, что в ортопедической хирургии ривароксабан предотвращает венозную тромбоэмболию эффективнее, чем эноксапарин, а по результатам исследования у пациентов с развившимся венозным тромбозом ривароксабан не уступал по эффективности схеме лечения с использованием эноксапарина и переходом на варфарин. Настоящее исследование было спланировано для сравнения ривароксабана (один раз в сутки перорально) с варфарином в подобранной дозе как средств профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП категорий умеренного и высокого риска развития инсульта.

Методы

Дизайн исследования

ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) – многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойным плацебо-контролем клиническое исследование, план которого определялся наступлением событий конечных точек. Исследование

проводилось с участием 1178 клинических центров в 45 странах мира и спонсировалось компаниями Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development и Bayer HealthCare. Duke Clinical Research Institute координировал исследование, вел базу данных и проводил первичный анализ независимо от спонсоров. Национальные регуляторные органы и этические комитеты стран-участниц исследования утвердили протокол, который вместе с полным текстом данной статьи доступен на сайте NEJM.org.

Участники исследования

В исследование мы включили пациентов с неклапанной ФП, подтвержденной на эхокардиографии, и умеренным или высоким риском развития инсульта по шкале CHADS2.

Повышенный риск инсульта определяли по наличию в анамнезе перенесенного инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), системной эмболии или по наличию как минимум двух факторов риска из следующих: сердечная недостаточность или фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет (наличие 2 и более баллов по шкале CHADS2 соответствует высокому риску). В соответствии с протоколом исследования доля пациентов без перенесенного инсульта, ТИА или системной эмболии в анамнезе, а также тех, у кого выявлено не более двух факторов риска инсульта, была ограничена 10% от общей когорты в каждом из регионов. Остальные пациенты должны были иметь в анамнезе перенесенную тромбоэмболию или как минимум три фактора риска развития инсульта.

Изучавшиеся схемы лечения

Пациентов рандомизировали для приема фиксированной дозы ривароксабана (20 мг/сут или 15 мг/сут для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) или варфарина в подобранной дозе (для поддержания Международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0). Пациенты

Шкала CHADS ₂ для определения риска инсульта при первичной и вторичной профилактике инсульта (SWISS MED WKLY 2004;134: 235–247)		
Факторы риска		Баллы
Сердечная недостаточность		1
Артериальная гипертензия		1
Возраст старше 75 лет		1
Сахарный диабет		1
Инсульты/транзиторные ишемические атаки (микроинсульт, динамическое нарушение мозгового кровообращения)		2
Максимальное значение		6
Полученные баллы суммируются и получается индекс индивидуального риска		
Категория риска	Индекс индивидуального риска по шкале CHADS ₂	Рекомендуемая терапия
Низкий риск	0 баллов	Ацетилсалициловая кислота (АСК) или медикаментозная профилактика не проводится
Умеренный риск	>1 балла	АСК 300 мг/сут, или пероральные антикоагулянты
Высокий риск	>3 баллов	пероральные антикоагулянты

каждой из групп также получали таблетки плацебо для обеспечения ослепленности исследования. Рандомизация осуществлялась с использованием централизованной 24-часовой компьютеризированной автоматической системы речевой связи. В ходе исследования в каждом из клинических центров специальные устройства генерировали зашифрованные значения МНО, которые отправлялись для независимого мониторинга исследования, которые в свою очередь предоставляли исследователям либо реальные значения МНО (для пациентов группы варфарина с целью подбора дозы), либо симулированные (для пациентов группы ривароксабана, которые получали плацебо варфарина). Симуляция результатов МНО проводилась с использованием валидированного алгоритма, отражающего распределение значений МНО в схожей популяции пациентов, получавших варфарин.

Исходы

Первичная конечная точка эффективности включала комбинацию инсульта (ишемического или геморрагического) и системной эмболии. Для дифференциации ишемического инсульта от геморрагического было рекомендовано проводить нейровизуализацию. При наличии атеросклеротического поражения периферических артерий для постановки диагноза эмболии требовалось подтвердить окклюзию артерии на ангиографии.

Вторичными конечными точками эффективности служили следующие комбинации исходов: инсульт, системная эмболия, смерть от сердечно-сосудистых причин; инсульт, системная эмболия, смерть от сердечно-сосудистых причин или инфаркт миокарда, а также отдельные компоненты комбинированных конечных точек.

Главной конечной точкой безопасности служила комбинация больших или клинически значимых небольших кровотечений. Кровотечения с вовлечением структур центральной нервной системы, которые соответствовали критериям инсульта, расценивались как геморрагические инсульты и учитывались в первичных конечных точках как эффективности, так и безопасности. Другие явные эпизоды кровотечений, не соответствовавшие критериям больших или клинически значимых небольших кровотечений, расценивались как малые эпизоды.

Статистический анализ

В качестве первичной гипотезы исследования было принято то, что ривароксабан не уступает варфарину (non-inferiority) по эффективности профилактики инсульта или системной эмболии. Первичный анализ проводился в популяции пациентов, завершивших протокол исследования (per-protocol), то есть среди всех участников, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата, не отклонялись от протокола и наблюдались на предмет событий конечных точек в ходе лечения или в течение 2 дней после преждевременной отмены препарата.

В случае положительного результата первичного анализа (non-inferiority, ривароксабан не уступал варфарину) планировалось выполнить анализ для выявления превосходства ривароксабана над варфарином (superiority) в популяции безопасности, которая включала пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и наблюдавшихся на предмет событий конечных точек вне зависимости от тщательности следования протоколу. Ключевые вторичные конечные точки эффективности также тестировались при superiority-анализе в популяции безопасности. Кроме того, тестирование non-inferiority и superiority проводилось в популяции намерения применить вмешательство (intention-to-treat), которая включала всех пациентов, прошедших процедуру рандомизации и наблюдавшихся на предмет событий конечных точек в ходе лечения или после преждевременной отмены препарата.

Дополнительно мы выполнили вторичный анализ частоты событий в популяции intention-to-treat, а также частоты событий, которые наступили в конце исследования при переходе к открытому лечению. В группе варфарина мы применили

метод, предложенный Rosendaal et al., для вычисления процента времени, в течение которого показатель МНО находился в пределах терапевтических значений. Был проведен сравнительный анализ эффективности лечения по квартилям длительности удержания терапевтических значений МНО для каждого из клинических центров, которые приняли участие в исследовании.

Частота событий на 100 пациенто-лет представлена в виде процента пациентов за год. Относительный риск (ОР), доверительные интервалы (ДИ) и р-значения рассчитывались с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, в которой лечение служило единственной ковариатой. Тестирование non-inferiority базировалось на одностороннем уровне достоверности 0,025; тестирование superiority – на двустороннем уровне достоверности 0,05.

Результаты

Включение пациентов и наблюдение

С 18 декабря 2006 г. по 17 июня 2009 г. рандомизировали 14 264 пациента. Исследование было остановлено 28 мая 2010 г. Доля пациентов, которые выбыли из исследования до наступления событий конечных точек или до его прекращения, составила 23,7% в группе ривароксабана и 22,2% в группе варфарина. Средняя продолжительность лечения составила 590 дней; средняя продолжительность периода наблюдения – 707 дней. Всего 32 пациента выбыли из-под наблюдения. Из-за нарушений требований руководства по надлежащей клинической практике (GCP) в одном из клинических центров 93 пациента (50 из группы ривароксабана и 43 из группы варфарина) были исключены из анализов эффективности до разослепления.

Исходные характеристики пациентов и предшествующее лечение

Средний возраст рандомизированных пациентов – 73 года (25% пациентов были в возрасте 78 лет и старше). Женщины составляли 39% популяции. Среди участников исследования отмечался высокий уровень сопутствующих заболеваний: у 90,4% пациентов была выявлена артериальная гипертензия, у 62,5% – сердечная недостаточность, у 40,0% – сахарный диабет; 54,8% обследованных больных в прошлом перенесли инсульт, системную эмболию или ТИА. Средняя исходная оценка по шкале CHADS2 составила 3,5 балла, а средневариационный показатель (медиана) – 3,0 балла. 62,4% пациентов до включения в исследование принимали антагонисты витамина К. В определенные моменты исследования 34,9% пациентов группы ривароксабана и 36,2% пациентов группы варфарина принимали

ацетилсалициловую кислоту параллельно с изучавшимися препаратами. У пациентов, получавших варфарин, значения МНО находились в терапевтических пределах (2,0-3,0) в среднем в течение 55% от общего времени лечения (медиана 58%; разброс между квартилями от 43 до 71).

Первичный исход

В популяции per-protocol (участники, включенные в первичный анализ эффективности) инсульт или системная эмболия развились у 188 пациентов группы ривароксабана (1,7% в год) и у 241 пациента группы варфарина (2,2% в год) (ОР в группе ривароксабана 0,79; 95% ДИ от 0,66 до 0,96; $p < 0,001$ для анализа non-inferiority) (рис. 1А). В популяции безопасности события первичной конечной точки наступили у 189 пациентов группы ривароксабана (1,7% в год) и у 243 пациентов группы варфарина (2,2% в год) (ОР 0,79; 95% ДИ от 0,65 до 0,95; $p = 0,01$ для анализа superiority). Среди всех рандомизированных пациентов,

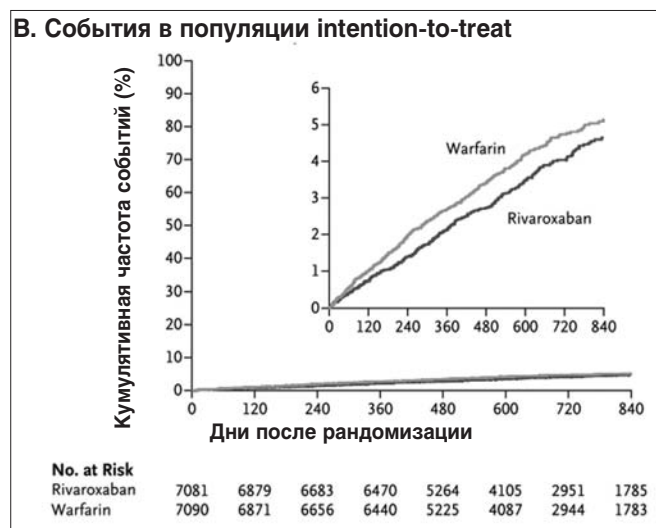
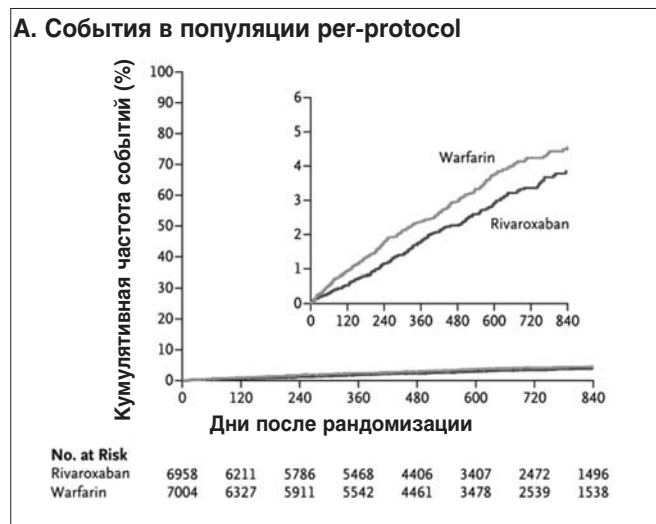


Рис. 1. Кумулятивная частота первичной конечной точки (инсульт или системная эмболия) в популяциях per-protocol и intention-to-treat

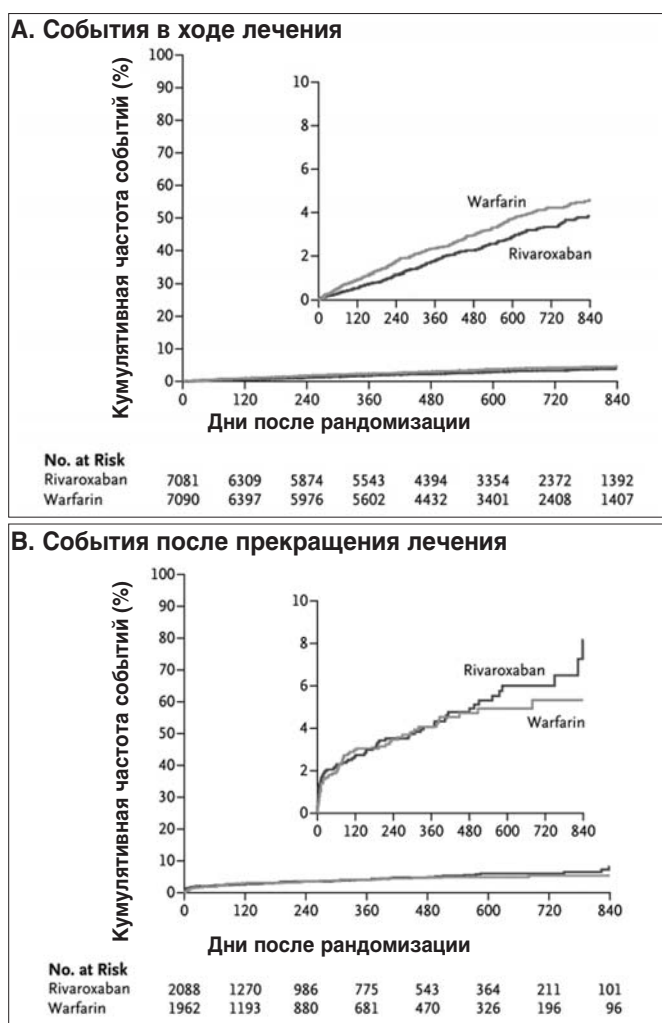


Рис. 2. Кумулятивная частота первичной конечной точки в ходе лечения и после прекращения лечения в популяции intention-to-treat

по данным анализа популяции intention-to-treat, первичные события наступили у 269 пациентов группы ривароксабана (2,1% в год) и у 306 пациентов группы варфарина (2,4% в год) (ОР 0,88; 95% ДИ от 0,74 до 1,03; $p < 0,001$ для анализа non-inferiority; $p = 0,12$ для анализа superiority) (рис. 1В).

В ходе лечения в популяции intention-to-treat у пациентов группы ривароксабана отмечена меньшая частота инсультов или системных эмболий (188 событий, 1,7% в год) по сравнению с группой варфарина (240 событий, 2,2% в год) ($p = 0,02$) (рис. 2А, В). Среди участников, которые досрочно прекратили прием изучаемых препаратов, в течение периода наблюдения после отмены с медианой продолжительности 117 дней первичные события наступили у 81 пациента группы ривароксабана (4,7% в год) и у 66 пациентов группы варфарина (4,3% в год) ($p = 0,58$).

Кровотечения

Большие и клинически значимые небольшие кровотечения возникли у 1475 пациентов группы

ривароксабана и у 1449 пациентов группы варфарина (14,9 и 14,5% в год соответственно; ОР в группе ривароксабана 1,03; 95% ДИ от 0,96 до 1,11; $p = 0,44$). Частота больших кровотечений была схожей в группах ривароксабана и варфарина (3,6 и 3,4% соответственно; $p = 0,58$). Снижение уровня гемоглобина на 2 г/дл и более, а также необходимость в трансфузиях чаще отмечались среди пациентов группы ривароксабана, в то время как фатальные кровотечения и кровотечения в критических анатомических областях возникали реже. Частота внутричерепных кровоизлияний была статистически достоверно меньшей в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина (0,5 против 0,7% в год; ОР 0,67; 95% ДИ от 0,47 до 0,93; $p = 0,02$).

Вторичные критерии эффективности

В ходе лечения в популяции безопасности инфаркт миокарда развился у 101 пациента группы ривароксабана и у 126 пациентов группы варфарина (0,9 и 1,1% в год соответственно; ОР для группы ривароксабана 0,81; 95% ДИ от 0,63 до 1,06; $p = 0,12$). При анализе этой же популяции зафиксировано 208 смертей в группе ривароксабана и 250 смертей в группе варфарина (1,9 и 2,2% в год соответственно; ОР 0,85; 95% ДИ от 0,70 до 1,02; $p = 0,07$). При анализе в популяции intention-to-treat зафиксировано 582 смерти в группе ривароксабана и 632 в группе варфарина (4,5 и 4,9% в год соответственно; ОР 0,92; 95% ДИ от 0,82 до 1,03; $p = 0,15$).

Анализы в подгруппах

Эффект ривароксабана не различался в зависимости от квартиля длительности удержания терапевтических значений МНО для каждого из клинических центров. В самом высоком квартиле для каждого из центров ОР на фоне приема ривароксабана против варфарина составил 0,74 (95% ДИ от 0,49 до 1,12).

Обсуждение

В этом рандомизированном исследовании мы сравнили эффективность ривароксабана и варфарина в предотвращении инсульта или системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП категорий умеренного и высокого риска развития инсульта. По результатам обоих первичных анализов (в популяциях per-protocol и intention-to-treat) мы обнаружили, что ривароксабан не уступает варфарину. При первичном анализе безопасности достоверные различия между ривароксабаном и варфарином в отношении частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений не были выявлены.

План статистического анализа предусматривал, что результаты исследования будут обработаны

с использованием различных методов, поскольку мы ожидали, что часть пациентов прекратит лечение досрочно, и хотели доказать как non-инфериорность, так и превосходство ривароксабана. Хотя анализ в популяции intention-to-treat является стандартным методом доказательства превосходства при проведении рандомизированных исследований, non-инфериорность считается надежно установленной в том случае, если пациенты действительно получают предписанное рандомизацией лечение. Поэтому первичный анализ проводился в популяции пациентов, выполнивших протокол исследования (per-protocol). В популяции intention-to-treat мы не обнаружили достоверных межгрупповых различий при проведении общепринятого superiority-анализа. При проведении анализа в популяции per-protocol было выявлено превосходство ривароксабана над варфарином. Расхождение результатов этих двух анализов отражает тот факт, что у пациентов, прекративших лечение до завершения исследования, не отмечалось достоверных различий в исходах.

Осложнением антикоагулянтной терапии, вызывающим наибольшее беспокойство, является кровотечение. Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений — главный критерий безопасности лечения в нашем исследовании — была сопоставимой между группами ривароксабана и варфарина. Фатальные кровотечения и кровотечения в критических анатомических областях возникали реже в группе ривароксабана, главным образом за счет меньшей частоты геморрагического инсульта и других внутричерепных кровоизлияний. Даже при том, что участники нашего исследования подвергались повышенному риску геморрагических осложнений, частота больших кровотечений была сопоставимой с таковой в других недавно завершившихся исследованиях у пациентов с ФП.

Среди участников нашего исследования, которые выжили и не достигли первичной конечной точки, частота досрочного прекращения приема исследуемых препаратов (14,3% в первый год) была несколько большей по сравнению с другими исследованиями (в среднем 11%). Это можно объяснить двойным слепым дизайном исследования или включением пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний. Среди пациентов, которые прекратили прием изучавшихся препаратов до завершения исследования, лишь около половины впоследствии продолжили лечение антагонистом витамина К. Это наблюдение дает повод предположить, что по крайней мере у некоторого количества участников исследования риски открытой терапии варфарином были в конечном счете расценены как превышающие риск развития инсульта или системной эмболии. Частота событий не различалась через 30 дней и по

прошествии года после отмены изучавшихся препаратов, и это свидетельствует о том, что механизмы наступления событий не были связаны с развитием гиперкоагуляции сразу после отмены ривароксабана. Наступление событий после завершения исследования, вероятно, было обусловлено сложностью перехода от ослепленной терапии в рамках исследования к открытому назначению антагониста витамина К у пациентов группы ривароксабана, в то время как многие пациенты группы варфарина на тот момент, вероятно, уже имели терапевтические значения МНО.

Среди пациентов группы варфарина время, в течение которого интенсивность антикоагуляции оставалась в рамках терапевтических значений, составило в среднем 55%, что меньше, чем в предыдущих исследованиях новых антикоагулянтов у больных с ФП (от 64 до 68%). В более ранние исследования варфарина включали меньше пациентов высокого риска, кроме того, предыдущие исследования не могут сравниться с нашим по уровню сопутствующих заболеваний и географической неоднородности в популяции участников. Существенный разброс времени поддержания терапевтического уровня антикоагуляции может отражать региональные особенности и различия в навыках назначения варфарина. По результатам недавно проведенного анализа качества антикоагулянтной терапии с включением более 120 тыс. пациентов системы оказания помощи ветеранам, среднее время удержания терапевтического уровня составило 58% с существенным разбросом значений между разными клиническими центрами (Rose A.J. et al., 2011). В нашем исследовании эффективность ривароксабана по сравнению с варфарином была сопоставимо высокой и в клинических центрах с наилучшим контролем МНО, и в центрах с худшим контролем коагуляции.

В заключение следует еще раз отметить, что в нашем исследовании в популяции intention-to-treat при сравнении ривароксабана (один раз в сутки в фиксированной дозе) с варфарином в подобранной дозе у пациентов с неклапанной ФП категорий умеренного и высокого риска развития инсульта ривароксабан не уступал варфарину в предупреждении инсульта или системной эмболии. В популяции per protocol ривароксабан достоверно продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с варфарином (снижение относительного риска инсульта или системной эмболии на 21%). Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений не различалась между группами, хотя внутричерепные кровоизлияния и фатальные кровотечения реже наблюдались у пациентов группы ривароксабана.

Перевод с англ. Дмитрия Молчанова ■

Прогностическая значимость функции легких у больных, госпитализированных в связи с сердечной недостаточностью

Iversen K.K., Kjaergaard J., Akkan D. et al.

Eur. J. Heart Fail., 2010, v. 12, p. 685-691

Обоснование

Одышка является основной жалобой как при сердечной недостаточности (СН), так и при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ). Нередко у пациента диагностируют оба заболевания, что объясняется общностью факторов риска, таких как табакокурение, пожилой возраст, и патогенетических механизмов (эндотелиальная дисфункция, системное воспаление). В нескольких исследованиях было показано, что при СН наличие ХОЗЛ ухудшает прогноз. Однако в этих работах диагноз ХОЗЛ не верифицировали, а устанавливали со слов больных. Между тем такой подход характеризуется низкой точностью, следовательно, полученные с его помощью результаты нуждаются в дополнительном подтверждении.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость показателей функции легких и наличия в анамнезе ХОЗЛ для определения риска летального исхода от любой причины у больных, госпитализированных в связи с СН.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Данное проспективное исследование, изучавшее прогноз, проводилось в рамках клинического испытания ECHOS (EChocardiography and Heart Outcome Study) и включало 532 больных, госпитализированных с клиническим диагнозом СН. Всем пациентам проводили спирометрию и эхокардиографию, устанавливая диагноз СН согласно общепринятым критериям.

Результаты

У обследованных были получены следующие результаты спирометрии: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) – 65% от должной величины (95% доверительный интервал 63-67); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 71% от должной величины (95% ДИ 69-72); отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ – 0,72 (95% ДИ 0,71-0,73). По данным однофакторного анализа, ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ обладали значимой прогностической ценностью для определения риска летального исхода от любой причины. Согласно многофакторному

анализу после стандартизации по ряду демографических показателей, наличию известных факторов риска, величине фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и указанию пациента на ранее диагностированный у него ХОЗЛ независимая прогностическая ценность сохранялась только для ОФВ₁ (отношение рисков 0,86 на 10% изменение показателя, $p < 0,001$).

Выводы

У больных, госпитализированных в связи с СН, изучение функции легких предоставляет важную информацию, позволяющую прогнозировать риск летального исхода от любой причины. Следовательно, чтобы выявить лиц, которые относятся к группе очень высокого риска, всем пациентам, госпитализированным вследствие декомпенсации СН, показано проведение спирометрии.

Комментарий

Как установлено в предыдущих исследованиях, трансплантация сердца (S. Ravencraft et al., 1993), хирургическая коррекция порока сердца (K. Mustafa et al., 1984), а также стабилизация СН с помощью медикаментозной терапии (R. Light, R. George, 1983) улучшают легочную функцию. Тем не менее прогностическую значимость спирометрии нельзя свести только к оценке выраженности застоя в малом кругу кровообращения. Действительно независимым прогностическим фактором является ОФВ₁, который отражает в основном степень обструкции, тогда как при СН, как правило, отмечаются рестриктивные нарушения. Кроме того, спирометрию в настоящем исследовании проводили после стабилизации гемодинамики, то есть на фоне минимальных явлений легочного застоя. Клиническая ценность этого исследования не ограничивается только идентификацией нового показателя, позволяющего прогнозировать течение СН. Известно, что у таких пациентов распространенность ХОЗЛ, диагностированной по данным спирометрии, достигает почти 40% (P. Calverley et al., 2007). В то же время лишь 43% больных, страдающих ХОЗЛ, сообщают об этом заболевании врачу стационара, куда их госпитализируют в связи с обострением СН (K. Iversen et al., 2008). Следует помнить, что дифференциальная диагностика ХОЗЛ и СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ представляет довольно трудную задачу даже для опытного клинициста. Следовательно, проведение у всех пациентов с СН спирометрии позволит своевременно

выявить сопутствующую ХОЗЛ и за счет этого оптимизировать терапию. В частности, выживаемость этой категории больных можно улучшить, назначив бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикоиды, а при обострении ХОЗЛ также неинвазивную вентиляцию легких. Кроме того, распознавание сопутствующей ХОЗЛ будет способствовать правильной интерпретации комплексной природы одышки, резистентной к диуретикам, и тем самым уменьшит риск передозировки этих препаратов. Следует указать на ряд особенностей проведенного исследования. Во-первых, у больных в анамнезе сравнительно редко отмечался острый коронарный синдром, поскольку среди пациентов были лица не только с систолической дисфункцией ЛЖ (которая в основном обуславливается инфарктом миокарда), но и лица с нормальной ФВ ЛЖ. Помимо этого, одним из критериев исключения был инфаркт миокарда, развившийся менее месяца назад. Во-вторых, тяжелая СН (III-IV функционального класса по NYHA) имела место лишь у 2/3 включенных больных. Это объясняется тем, что пациентов обследовали не сразу, а спустя несколько часов или суток после госпитализации, когда их состояние было стабилизировано. В-третьих, у больных без ХОЗЛ величина ФВ ЛЖ оказалась несколько большей, чем у пациентов с сопутствующей патологией. Причина этого ясна не до конца. С одной стороны, при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ диагноз СН устанавливали только на основании клинической картины, поэтому в группу больных ХОЗЛ, возможно, попадали лица без поражения сердца. С другой стороны, у больных с СН и ХОЗЛ симптоматика могла быть достаточно выраженной, чтобы требовать госпитализации даже при лучшей, чем у пациентов без ХОЗЛ, систолической функции ЛЖ. Наконец, необходимо подчеркнуть, что прогностическая ценность спирометрических показателей не зависела от величины ФВ ЛЖ, а наличие ХОЗЛ не изменяло профиля риска, то есть у таких больных сохранялась патогенетическая значимость перенесенного инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сахарного диабета. К сожалению, проведенное исследование не позволяет рекомендовать оптимальные сроки для выполнения как первой, так и повторных спирометрий. Тем не менее очевидно, что окончательно подтвердить диагноз сопутствующей ХОЗЛ можно только после достижения целевых доз всех назначенных препаратов.

Влияние стимуляторов эритропоэза на риск декомпенсации и смертности у больных СН: обновленный метаанализ, учитывающий результаты исследования TREAT

*Desai A., Lewis E., Solomon S. et al.
Eur. J. Heart Fail., 2010, v. 12, p. 936-942*

Обоснование

У пациентов с СН анемия не только ухудшает функциональный статус, но и является значимым предиктором неблагоприятного исхода, поскольку повышает риск госпитализации и смерти. И хотя для коррекции анемии, патогенез которой при СН до конца не изучен, предложено назначать стимуляторы эритропоэза, к ним относятся крайне осторожно. Действительно, по данным ряда рандомизированных контролируемых клинических испытаний, при онкологической патологии и хронической болезни почек (ХБП) стимуляторы эритропоэза увеличивают сердечно-сосудистый риск. В исследованиях с участием небольшого количества пациентов (преимущественно со сниженной ФВ ЛЖ) было установлено, что стимуляторы эритропоэза повышают уровень гемоглобина. При этом оценка их влияния на толерантность к физической нагрузке и прогноз оказалась довольно противоречивой. Метаанализ 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших в общей сложности 650 больных СН (P. van der Meer et al., 2009), не выявил какого-либо воздействия стимуляторов эритропоэза на общую смертность, однако показал, что эти препараты на 41% снижают риск госпитализации. Аналогичные результаты получены и в объединенном анализе 3 работ (n=516) по изучению дарбепоедина-альфа (H. Groenveld et al., 2008). В недавно завершеном клиническом исследовании TREAT были обследованы 4044 больных сахарным диабетом с ХБП и анемией (гемоглобин <110 г/л). Пациентов рандомизировали на две группы: в первой принимали плацебо, во второй — дарбепоедин-альфа. Целевым считали уровень гемоглобина ≥ 130 г/л. Результаты исследования TREAT свидетельствовали об отсутствии негативного влияния длительного (в течение 29,1 мес) приема дарбепоедина-альфа на общую смертность и риск декомпенсации. Хотя дизайн этой работы не предусматривал специального изучения эффектов дарбепоедина-альфа при СН, количество пациентов, имевших ее признаки на момент включения, оказалось весьма значительным (33,4%), а абсолютная численность этих больных превышала таковую в любом другом исследовании. Таким образом, возникла объективная необходимость в проведении нового

метаанализа, который учитывал бы результаты клинического исследования TREAT.

Цель исследования — оценить влияние стимуляторов эритропоэза, назначаемых для коррекции анемии, на течение заболевания и прогноз у больных СН.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Провели систематический обзор и метаанализ всех проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований стимуляторов эритропоэза, назначаемых пациентам с СН. Из 10 клинических испытаний, отобранных в ходе первоначального поиска, мы использовали данные (смертность и частота декомпенсации) 9 плацебо-контролируемых исследований, включавших 2039 больных, среди которых 1023 пациента (50,2%) получили лечение стимулятором эритропоэза.

Результаты

Объединенное отношение рисков для терапии стимуляторами эритропоэза относительно плацебо составило:

- по влиянию на общую смертность 1,03 (95% ДИ 0,89-1,21, $p=0,68$);
- по влиянию на прогрессирование СН 0,95 (95% ДИ 0,82-1,10, $p=0,46$).

Выводы

При СН коррекция анемии с помощью стимуляторов эритропоэза не влияет на риск летального исхода либо декомпенсации.

Комментарий

Несмотря на то что анемия является прогностически неблагоприятным фактором, отягощающим течение СН, оптимальная тактика ведения таких пациентов до сих пор относится к числу дискуссионных вопросов. В определенной мере это связано с гетерогенностью патогенетических механизмов, приводящих к формированию у больных СН анемии. Эти механизмы включают обусловленную гиперволемией гемодилюцию, нарушение утилизации железа, снижение чувствительности костного мозга к эритропоэтину, системное воспаление, а также токсические воздействия лекарственных средств. Обращает на себя внимание и взаимосвязь неблагоприятных исходов СН с повышенным уровнем плазменного эритропоэтина. Перечисленные факторы могут быть причиной расхождений в оценке клинической эффективности стимуляторов

эритропоэза. Действительно, проведенный метаанализ не подтвердил выводов P. van der Meer и соавт., которые выявили у больных СН снижение риска госпитализации на фоне приема этих препаратов. Альтернативным объяснением этому служит ряд особенностей исследования TREAT, которые во многом определили результаты настоящего метаанализа. Во-первых, это клиническое испытание проводилось у пациентов с ХБП, вызывающей патогенетически однородную эритропоэтин-дефицитную анемию. Во-вторых, исследование не предусматривало систематического включения больных СН, вследствие чего ее диагноз не был строго формализован, причем ФВ ЛЖ определялась лишь у части пациентов. Показательно также то, что в исследовании TREAT систолическая дисфункция ЛЖ была зарегистрирована только у небольшого количества больных. Недостатком других клинических испытаний, включенных в метаанализ, являлся короткий период наблюдения, что существенно уменьшало вероятность развития летального исхода либо декомпенсации СН. Таким образом, соотношение польза/вред от применения стимуляторов эритропоэза, назначаемых при СН для коррекции анемии, остается неопределенным. Возможно, некоторую ясность внесут результаты рандомизированного плацебо-контролируемого клинического испытания RED-HF, в котором изучается влияние дарбепоэтина-альфа на клиническое течение и исходы СН у больных с ФВ ЛЖ <40% и уровнем гемоглобина <120 г/л. До окончания этого исследования рутинное применение стимуляторов эритропоэза у пациентов с СН и анемией нецелесообразно.

Европейская наблюдательная программа: пилотное исследование СН (ESC-HF Pilot)

Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al.
Eur. J. Heart Fail., 2010, v. 12, p. 1076-1084

Обоснование

Хроническая СН — закономерный исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний — представляет собой тяжелое состояние с плохим прогнозом. Ежегодно в европейских странах диагностируют около 1 млн новых случаев СН. Несмотря на то что в последнее время рост заболеваемости СН прекратился, ее распространенность в старших возрастных группах, а также количество связанных с ней госпитализаций продолжают увеличиваться. Важной предпосылкой для оптимизации тактики ведения больных СН является знание особенностей ее клиники и терапии в условиях реальной практики амбулаторного и стационарного лечения.

Цель исследования — охарактеризовать особенности клинической эпидемиологии СН, диагностических подходов, используемых для ее распознавания, а также назначаемых методов лечения. Результаты пилотного исследования необходимы для валидации структуры, оценки сбора и качества данных, направляемых в постоянно действующий регистр СН.

Комментарий

Как известно, тяжелая СН характеризуется крайне плохим прогнозом. В то же время разработка и внедрение эффективных средств для лечения таких пациентов сопряжены с рядом трудностей. Часть из них обусловлена общепринятой практикой организации клинических испытаний с включением больных с различным клиническим профилем. Между тем, по данным настоящего исследования, прогноз при острой СН существенно варьирует, отличаясь, например, при гипертензивной кардиомиопатии и кардиогенном шоке. Таким образом, в последующие исследования лекарственных средств, созданных для лечения острой СН, включать пациентов обеих категорий нецелесообразно. Обращает на себя внимание и низкая частота достижения целевых доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), антагонистов альдостерона и бета-адреноблокаторов. Еще хуже обстоят дела с применением имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов и сердечной ресинхронизирующей терапии, потребность в которых испытывали 38,0 и 6,2% амбулаторных пациентов, тогда как реальная обеспеченность данными методами не превышала 33 и 2,0% соответственно. Очевидно, это еще одно отражение несоответствия дизайна рандомизированных клинических испытаний, изучающих эффективность современных стратегий лечения СН, реальной практике. Последняя характеризуется ограниченностью ресурсов здравоохранения и наличием у пациентов сопутствующих заболеваний, препятствующих точному следованию национальным рекомендациям. Наконец, результаты исследования ESC-HF Pilot свидетельствуют о том, что принятые сроки госпитального лечения больных с острой СН, вероятно, недостаточны для полной стабилизации их состояния. Так, половина обследованных пациентов 4 суток находилась в блоке интенсивной терапии, тогда как общий срок их пребывания в больнице составлял 7-8 сут, причем в 25% случаев на момент выписки сохранялись признаки периферического и/или легочного застоя. Более объективная оценка того, насколько длительность стационарного лечения соответствует клинической необходимости, будет получена при изучении смертности и повторной госпитализации у больных с острой СН, выписанных из больницы. Основным недостатком ESC-HF Pilot — относительно небольшое для наблюдательных исследований количество включенных больных, которые представляли лишь 12 из 52 европейских стран.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

ESC-HF Pilot — проспективное наблюдательное исследование, проводимое на базе 136 кардиологических центров 12 европейских стран, выбранных таким образом, чтобы были представлены различные системы организации здравоохранения. Амбулаторные больные с хронической СН (n=3226; 63%), а также пациенты, госпитализированные с острой СН (n=1892; 37%), включались в исследование в фиксированный день, который устанавливали раз в неделю на протяжении 8 последовательных месяцев — с октября 2009 г. по май 2010 г.

Результаты

Ишемическая болезнь сердца как причина СН была отмечена приблизительно у половины пациентов. В стационар больные поступали с декомпенсацией хронической СН (74,5%) либо с манифестацией острой СН в виде отека легких (13,3%) и кардиогенного шока (2,3%). Госпитальная смертность составила 3,8%, причем в 90,1% случаев летальный исход был обусловлен сердечно-сосудистыми причинами. Самый низкий показатель смертности регистрировали у пациентов с СН, вызванной гипертензивной кардиомиопатией, тогда как наиболее высокая частота летальных исходов была присуща кардиогенному шоку. Более 80% больных с хронической СН получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и бета-адреноблокаторы, однако целевых доз удалось достичь только у трети и четверти пациентов соответственно.

Выводы

Методология наблюдательного исследования ESC-HF Pilot обеспечивает получение объективной картины клинических проблем, которые возникают у больных СН, проживающих в европейских странах. Эту информацию необходимо использовать при организации новых исследований, в том числе клинических испытаний лекарственных средств и методов, предназначенных для терапии СН.

Краткосрочная и длительная коррекция гипонатриемии разведения сатаваптаном — селективным антагонистом V₂-рецепторов аргинина-вазопрессина: исследование DILIPO

Aronson D., Verbalis J.G., Mueller M., Krum H.
Eur. J. Heart Fail., 2011, v. 13, p. 327-336

Обоснование

При СН гипонатриемия разведения (ГР) формируется вследствие преобладания ретенции жидкости над задержкой натрия в почках. Этот феномен регистрируется у каждого четвертого-пятого больного с тяжелой СН, причем ГР снижает эффективность диуретиков и нейрогуморальных модуляторов. Вероятно, поэтому данное осложнение служит предиктором неблагоприятных исходов — сердечной декомпенсации и смерти. В частности, показано, что у пациентов с ГР увеличивается длительность пребывания в стационаре и повышается риск повторной ранней госпитализации. К традиционным мерам, направленным на борьбу с ГР, относят ограничение приема жидкости, введение гипертонических солевых растворов и назначение мочегонных препаратов. Однако эти средства могут вызвать серьезные побочные реакции. К тому же их эффект трудно прогнозировать, поскольку зависит от множества разнообразных условий. Основной причиной ГР является повышенная секреция аргинина-вазопрессина. Ее коррекцию осуществляют с помощью блокаторов V₂-рецепторов, локализованных в собирательных трубочках почек. Сатаваптан (SR-121463-B) — пероральный высокоселективный антагонист V₂-рецепторов, который подавляет антидиуретический эффект аргинина-вазопрессина, вызывая акварез, то есть экскрецию воды, избыточно задержанной в организме. Этот препарат назначают при синдроме неадекватной секреции вазопрессина (СНСВ), а также пациентам с циррозом печени, страдающих асцитом и периферическими отеками. В то же время при СН клиническая эффективность и профиль безопасности сатаваптана нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования — оценить клиническую динамику и риск развития побочных реакций на фоне кратковременного и длительного приема сатаваптана больными с ГР, обусловленной иными, чем СНСВ и цирроз печени, причинами.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

DILIPO (DILutlonal hyPOnatremia) — многоцентровое клиническое исследование с участием 118

больных с ГР, у 90 из которых была диагностирована застойная СН. ГН устанавливали, если плазменная концентрация натрия была ≤ 132 ммоль/л (уровень натрия в плазме < 115 ммоль/л являлся критерием исключения). В первую фазу, длившуюся 4 сут, пациентов рандомизировали на три группы: в первой больные принимали плацебо (n=42), во второй — сатаваптан 25 мг/сут (n=35), в третьей — сатаваптан 50 мг/сут (n=41). Критериями эффективности служили увеличение плазменной концентрации натрия > 135 ммоль/л либо ее прирост более чем на 5 ммоль/л. Пациентов (n=101), завершивших первую фазу исследования и сохранивших после временной отмены сатаваптана ГР, включали во вторую фазу, которая длилась 343 дня. Она не предусматривала назначения плацебо и соответствовала дизайну неконтролируемого исследования, в котором изучали эффекты сатаваптана в дозе 25 мг/сут.

Результаты

По сравнению с лицами, получавшими плацебо, частота ответа на терапию у больных, принимавших сатаваптан в дозе 50 мг/сут, оказалась достоверно выше (соответственно 61,0 vs 26,8%, $p=0,0035$). У пациентов, принимавших препарат в дозе 25 мг/сут, частота ответа была меньше, хотя и демонстрировала тенденцию к возрастанию (48,6%, $p=0,0599$). Медиана срока, необходимого для достижения клинического эффекта, составляла 3,3 сут (25 мг сатаваптана) и 2,79 сут (50 мг сатаваптана), что было значимо меньше ($p=0,0278$ и $p=0,0004$ соответственно), чем в группе плацебо (> 4 сут). Отдельный анализ эффективности сатаваптана у больных с застойной СН также показал преимущества препарата перед плацебо. Так, частота ответа на терапию в группе плацебо составляла 23,5%, тогда как среди лиц, принимавших сатаваптан в дозах 25 и 50 мг/сут, — 53,6 ($p=0,019$) и 57,1% ($p=0,009$) соответственно. Способность сатаваптана корригировать ГР сохранялась и при длительном его приеме. Состояния, которые требовали оказания неотложной помощи, такие как фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия или гипотензия, лихорадка, в первой фазе возникали чаще у пациентов, принимавших сатаваптан. Во вторую фазу исследования риск неблагоприятных реакций, включая жажду и удлинение интервала QT, увеличился при приеме препарата в дозе 50 мг/сут.

Выводы

Сатаваптан эффективно и быстро корригирует ГР, сохраняя действие на протяжении длительного времени.

Комментарий

ГР относится к числу частых осложнений застойной СН, особенно при наличии тяжелой гиперволемии, артериальной гипотензии, значительной ишемии почек и выраженной нейрогуморальной активации. Традиционные меры, рекомендуемые для коррекции ГР, нередко оказываются малоэффективными и небезопасными. В частности, они чреваты усугублением гиперволемии и непредсказуемым изменением плазменного уровня натрия (введение гипертонических растворов) либо дальнейшим ухудшением нейрогуморального профиля (диуретики). Напротив, корригирующий эффект V_2 -блокаторов более закономерен, а профиль их безопасности более приемлем, поскольку эти препараты не оказывают влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), функцию почек и активность нейрогуморальных систем. Это представляется крайне важным, поскольку многие больные нуждаются не в эпизодическом, а в длительном постоянном приеме V_2 -блокаторов. Действительно, после завершения первой фазы настоящего исследования примерно у половины пациентов натриемия вернулась к исходным показателям. Более того, как показало исследование EVEREST, систематическое назначение V_2 -блокатора толваптана не только устраняло ГР, но и улучшало клинический профиль СН, облегчая самочувствие больных, уменьшая отечный синдром и снижая потребность в диуретиках. Тем не менее V_2 -блокаторы не увеличивают выживаемость больных СН. Не является абсолютным и их корригирующее воздействие на ГР, которое наблюдают лишь в 50% случаев. Отчасти это связано со способностью V_2 -блокаторов провоцировать жажду и повышать потребление воды, что ограничивает эффективность их акваретического действия. В исследовании DILIP0 не зарегистрировали ни одного случая осмотической демиелинизации – тяжелой неврологической патологии, возникающей на фоне резкого увеличения плазменной концентрации натрия. Это можно объяснить двумя факторами:

– исключением из исследования пациентов с высоким риском развития осмотической демиелинизации (уровень натриемии <115 ммоль/л);

– постепенным увеличением дозы сатаваптана вплоть до достижения целевой.

Очевидно, что титрацию дозы препарата нужно рекомендовать всем больным с плазменной концентрацией натрия <115 - 120 ммоль/л. Причина электрофизиологических изменений миокарда и сердечных аритмий, возникавших при приеме сатаваптана, пока остается неясной.

Сравнительная оценка влияния ультрафильтрации и диуретиков на клинический, гуморальный и гемодинамический профиль больных с декомпенсированной СН: исследование ULTRADISCO

Giglioli C., Landi D., Cecchi E. et al.
Eur. J. Heart Fail., 2011, v. 13, p. 337-346

Обоснование

Внутривенное назначение диуретиков является традиционным средством терапии декомпенсированной СН. Однако у некоторых больных отечный синдром резистентен к действию этих препаратов, а иногда их применение невозможно из-за развития потенциально фатальных побочных реакций. В то же время ультрафильтрация эффективна даже при резистентных отеках, причем профиль ее безопасности благоприятнее, чем у мочегонных средств. Клиническое испытание UNLOAD показало, что при СН с умеренно выраженными явлениями застоя раннее назначение ультрафильтрации корригирует гиперволемию лучше, чем внутривенное введение диуретиков. Также было установлено, что ультрафильтрация имеет преимущества и в отношении влияния на системную гемодинамику. Тем не менее точные механизмы благоприятного действия ультрафильтрации при СН до сих пор не изучены.

Цель исследования – сопоставить у больных с декомпенсированной СН клинические, гуморальные и гемодинамические эффекты ультрафильтрации и фуросемида, вводимого внутривенно.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

В рандомизированное клиническое испытание вошли 30 больных СН III-IV ФК в возрасте $69,1 \pm 16,2$ года. Критерием включения служило наличие периферических отеков выраженностью $>2+$, а также одного или более из следующих признаков:

- крепитация или мелкопузырчатые хрипы в легких;
- тахипноэ и/или одышка (в том числе ночная пароксизмальная), и/или ортопноэ;
- третий сердечный тон;
- набухание яремных вен;
- гепатоюгулярный рефлюкс;
- максимальное давление в легочной артерии >50 мм рт. ст. (по данным двумерной эхокардиографии);
- плевральный выпот (по данным рентгенографии).

Тяжесть состояния больных определяли с помощью клинической шкалы, по которой наличие

любого из приведенных выше признаков оценивалось в 1 балл. Пациентам независимо от функционального состояния почек назначали либо длительную внутривенную инфузию фуросемида в дозе 250-500 мг/сут (n=15), либо ультрафильтрацию со скоростью удаления жидкости 100-200 мл/ч (n=15). Длительность лечения составляла по меньшей мере 36 ч. Терапию прекращали (то есть переводили больных на поддерживающие дозы диуретика) в случае снижения суммарного балла по клинической шкале на $\geq 1/3$ от исходного либо прироста ЧСС и/или уменьшения систолического АД на $>15\%$ от исходных значений. Дополнительным показанием к окончанию лечения в группе фуросемида было повышение плазменного уровня креатинина более чем на 0,5 мг/дл. Мониторинг гемодинамических показателей выполняли с помощью минимально инвазивной системы PRAM до начала и во время лечения, в момент его окончания, а также спустя еще 36 ч. Кроме того, исследовали плазменные концентрации альдостерона и N-концевого натрийуретического пептида про-B типа (NT-proBNP).

Результаты

Медианы длительности лечения в обеих группах оказались сопоставимы ($p > 0,05$): 46 ч (39-71 ч) в группе ультрафильтрации и 57 ч (48-85 ч) в группе фуросемида. У пациентов, получавших ультрафильтрацию, улучшение клинического профиля, наблюдавшееся к концу лечения, было более выраженным, чем в группе больных, которым вводили диуретик. По сравнению с фуросемидом ультрафильтрация обуславливала более отчетливое снижение плазменных уровней альдостерона ($0,24 \pm 0,25$ vs $0,86 \pm 1,04$ нмоль/л соответственно, $p < 0,001$) и NT-proBNP (2823 ± 2474 vs 5063 ± 3811 нг/л соответственно, $p < 0,001$). Наконец, ультрафильтрация улучшала гемодинамику, в частности увеличивала индекс ударного объема (на 14,0%, $p < 0,001$), сердечный индекс (на 23,0%, $p < 0,001$), силу сердечного выброса (на 14,0%, $p < 0,001$), прирост системного давления на единицу прироста силы сердечного выброса (на 29,5%, $p < 0,001$), а также эффективность сердечного цикла (с $-0,14 \pm 0,50$ до $0,24 \pm 0,54$ единицы, $p < 0,05$). Через 36 ч после окончания терапии отмечалось уменьшение на 12,0% общего периферического сопротивления ($p < 0,001$), которое не изменилось у пациентов, получавших диуретик.

Выводы

У больных с декомпенсированной СН ультрафильтрация по сравнению с внутривенной инфузией

фуросемида вызывает более отчетливое улучшение клинического профиля, что опосредуется коррекцией гемодинамических расстройств и не сопровождается возрастанием плазменных уровней альдостерона и NT-proBNP.

Комментарий

В соответствии с результатами клинического испытания ULTRADISCO при декомпенсированной СН ультрафильтрация более эффективно, чем диуретики, устраняет явления застоя. При этом ультрафильтрация благоприятнее влияет на гуморальный профиль и в отличие от мочегонных средств увеличивает сердечный выброс, не изменяя ни ЧСС, ни АД. Вероятно, это можно объяснить тем, что выбранная исследователями скорость ультрафильтрации (100-200 мл/ч) соответствовала скорости поступления жидкости из интерстиция отечных тканей в сосудистое русло. В результате возникал буферный эффект, защищавший от гемодинамической нестабильности с гипотензией и компенсаторной гиперактивацией нейрогуморальных систем. Способность ультрафильтрации ликвидировать отек миокарда, очевидно, приводила к повышению его инотропизма. Кроме того, во время ультрафильтрации из организма выводятся кардиодепрессорные молекулы, например фактор некроза опухоли и другие провоспалительные цитокины, что также может увеличивать силу сердечных сокращений. Удаление из плазмы крови норадреналина отчасти объясняет системную вазодилатацию, наблюдавшуюся на фоне ультрафильтрации, но не при внутривенном введении фуросемида. Основными ограничениями исследования ULTRADISCO были малый объем выборки и краткосрочный характер наблюдения.

Оценка эффективности и безопасности полимера, связывающего калий, RLY5016 у больных с хронической СН в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании PEARL-HF

Pitt B., Anker S.D., Bushinsky D.A. et al.

Eur. Heart J., 2011, v. 32, p. 820-828

Обоснование

Блокада РААС является одним из наиболее эффективных терапевтических подходов, применяемых при различных патологических состояниях. С этой целью назначают ИАПФ, АРА, прямые ингибиторы ренина, а также антагонисты альдостерона. К числу опасных побочных эффектов, свойственных препаратам этих групп, относится гиперкалиемия. Ее риск относительно невелик, если блокаде РААС проводят больным с сохраненной функцией

почек, регулярно контролируя при этом уровень калиеми. Однако в реальной практике у существенной части пациентов, нуждающихся в блокаторах РААС (например, у больных с хронической СН), почечная функция нарушена, а мониторинг плазменной концентрации калия осуществляется далеко не так строго, как в клинических исследованиях. Следует также отметить, что риск гиперкалиемии возрастает, если больные резистентной артериальной гипертензией или ХБП с микроальбуминурией одновременно принимают ИАПФ и АРА. В результате, опасаясь гиперкалиемии, которая чревата фатальными нарушениями сердечного ритма, врачи либо не назначают блокаторы РААС вообще, либо рекомендуют их в дозах, не достигающих целевых. Чтобы уменьшить риск гиперкалиемии, был разработан препарат RLY5016 – неабсорбируемый полимер, связывающий в кишечнике калий и за счет этого снижающий его уровень в плазме крови.

Цель исследования – оценить влияние на калиемию препарата RLY5016, а также изучить профиль его безопасности у больных с хронической СН, получающих стандартную терапию и спиронолактон.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

В исследование вошли 105 больных СН, которым было показано назначение спиронолактона, причем у 66 обследованных имела место сопутствующая ХБП. Кроме того, пациенты имели один из двух дополнительных критериев:

– прием минимум одного препарата для лечения СН (ИАПФ, АРА, бета-адреноблокатора) при наличии сопутствующей ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин);

– документированный эпизод гиперкалиемии, развившейся в течение последних 6 мес и потребовавшей отмены антагониста альдостерона, ИАПФ, АРА или бета-адреноблокатора.

На момент включения плазменный уровень калия у обследованных лиц составлял 4,3–5,1 ммоль/л. Больных распределили в две группы: основную, получавшую 30 г/сут препарата RLY5016 (n=55), и группу плацебо (n=49). Все пациенты принимали спиронолактон в стартовой дозе 25 мг/сут с последующим ее увеличением до 50 мг/сут (если плазменный уровень калия не превышал 5,0 ммоль/л). Наблюдение длилось 4 нед. В качестве конечных точек были выбраны:

– уровень калиемии в конце наблюдения (первичная точка);

– количество пациентов, у которых развилась гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л);

– количество пациентов, которым удалось увеличить дозу спиронолактона до 50 мг/сут.

Профиль безопасности оценивали на основании клинически значимых побочных эффектов и отклонений ряда лабораторных показателей.

Результаты

Сопоставление результатов, полученных к концу наблюдения, показало, что в отличие от плацебо препарат RLY5016 более выражено снижает плазменную концентрацию калия (на 0,45 ммоль/л, $p<0,001$); обуславливает меньшую частоту развития гиперкалиемии (7,3 vs 24,5% в группе плацебо, $p=0,015$); способствует более частому достижению дозы спиронолактона 50 мг/сут (91 vs 74% в группе плацебо, $p=0,019$). Еще отчетливее эффект препарата RLY5016 проявлялся у пациентов с сопутствующей ХБП. Так, по сравнению с плацебо у больных, получавших активное вещество, уровень калия в плазме был на 0,52 ммоль/л ниже ($p=0,031$), а количество пациентов с развившейся гиперкалиемией составляло лишь 6,7% (38,5% в группе плацебо, $p=0,041$). Побочные эффекты терапии были, как правило, невыраженными и в основном сводились к желудочно-кишечным расстройствам, таким как метеоризм, диарея, запор, рвота. Сравнимые группы не отличались по частоте неблагоприятных реакций, требовавших отмены лечения (7% в группе RLY5016 vs 6% в группе плацебо, $p>0,05$). Гипокалиемия (<3,5 ммоль/л) отмечалась у 6% пациентов, принимавших RLY5016, тогда как среди больных, получавших плацебо, таких случаев не зарегистрировали вообще ($p=0,094$).

Выводы

У больных с СН, получающих стандартную терапию и спиронолактон, препарат RLY5016, обладая относительно хорошим профилем переносимости, эффективно предупреждает развитие гиперкалиемии.

Комментарий

Гиперкалиемия – опасный для жизни побочный эффект лечения препаратами, блокирующими активность РААС. Согласно результатам исследования L. Einhorn и соавт. (2009) с участием более 245 тыс. больных, гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л), которая сохраняется в течение суток, приводит к достоверному увеличению риска смерти (отношение

шансов 10,32). При СН вероятность развития гиперкалиемии наиболее высока у больных с сопутствующей ХБП, получающих комбинированную терапию несколькими блокаторами РААС. Однако критический прирост плазменной концентрации калия может возникнуть и у некоторых пациентов без нарушений функции почек (например, у лиц с генотипом NR3C2 215G). Обычно гиперкалиемию корригируют с помощью диализа. Чтобы избежать его назначения, был разработан препарат RLY5016, который представляет собой ионообменный полимер, адсорбирующий калий в основном в толстом кишечнике. Внедряя в клиническую практику средство, снижающее уровень калия в крови, особое внимание необходимо уделять безопасности терапии. Так, известно, что у больных СН с систолической дисфункцией ЛЖ калиемия $<3,5$ ммоль/л ассоциируется с повышенным риском смерти. Более того, по данным С. Bowling и соавт. (2010), у пациентов с сопутствующей ХБП выживаемость снижается даже при плазменной концентрации калия 3,5-3,9 ммоль/л. Между тем лечение препаратом RLY5016 обуславливало калиемию $<3,5$ ммоль/л в 6% случаев, а $<4,0$ ммоль/л в 47% случаев. К тому же у 24% больных (в том числе у 2 из 3 пациентов с гиперкалиемией) плазменный уровень магния снизился до <18 мг/л, что еще больше повышало риск желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Вероятно, чтобы предупредить гипокалиемию, препарат RLY5016 нужно назначать при более высоком, чем в настоящем исследовании, уровне калия в крови. Для этого существуют и определенные теоретические предпосылки. Известно, что в случае выхода концентрации калия за пределы так называемой буферной зоны (4,0-5,0 ммоль/л) даже небольшие изменения баланса этого катиона оказывают выраженное влияние на калиемию. Например, пациентам с плазменным уровнем калия 6,5 ммоль/л назначение RLY5016 в дозе 30 г/сут обеспечивает дополнительное выведение 25 ммоль калия и снижает его концентрацию в крови до 5,5 ммоль/л. При исходной же калиемии 4,0 ммоль/л препарат снижает уровень калия всего на 0,2 ммоль/л. Следовательно, риск гипокалиемии, обусловленной RLY5016, минимален только у пациентов с уже развившейся гиперкалиемией. Основными ограничениями клинического испытания PEARL-HF были небольшое количество обследованных больных, короткий период наблюдения, а также изучение лишь одной дозировки препарата RLY5016.

Длительная стимуляция блуждающего нерва: новый перспективный метод лечения хронической СН
De Ferrari G.M., Crijns H.J.G.M., Borggrefe M. et al.
Eur. Heart J., 2011, v. 32, p. 847-855

Обоснование

Характерной патогенетической особенностью СН является формирование автономного дисбаланса с преобладанием активности симпатической нервной системы, что обосновывает целесообразность назначения бета-адреноблокаторов. Также установлено, что при хронической СН снижение парасимпатического тонуса ассоциируется с повышением риска острой декомпенсации и летального исхода. Длительная стимуляция блуждающего нерва (ДСБН), осуществленная на экспериментальных моделях СН, увеличивала ФВ ЛЖ и улучшала выживаемость животных. В клинических условиях эта методика нашла применение в лечении рефрактерной эпилепсии, а в последнее время и депрессивных расстройств. Таким образом, наличие патофизиологического обоснования и методического обеспечения создает предпосылки для изучения эффектов ДСБН и у больных с хронической СН.

Цель исследования — оценить переносимость и профиль безопасности метода ДСБН у больных манифестной СН с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Многоцентровое неконтролируемое клиническое испытание включало 32 больных СН II-IV ФК. Возраст пациентов составлял 56 ± 11 лет, ФВ ЛЖ — $23 \pm 8\%$. Для ДСБН использовали правосторонний шейный имплант CardioFit, который подключали спустя 2-4 нед после его вживления. Интенсивность ДСБН увеличивали постепенно. Больных обследовали через 1, 3 и 6 мес. Далее при согласии пациента ДСБН осуществляли еще 6 мес, а по окончании этого срока вновь проводили полное обследование.

Результаты

За период наблюдения у 13 пациентов (40,6%) зарегистрировали 26 клинически значимых события, в том числе 3 летальных исхода и 2 осложнения ДСБН в виде послеоперационного отека легких, потребовавшего повторного хирургического вмешательства. Кроме того, в раннем периоде терапии отмечались такие нетяжелые осложнения, как

кашель, дисфония и болевой синдром, которые исчезали после достижения оптимального режима стимуляции. ДСБН достоверно ($p < 0,001$) снижала ФК СН, улучшала качество жизни, увеличивала толерантность к физической нагрузке (с 411 ± 76 до 471 ± 111 м ($p < 0,001$) в тесте 6-минутной ходьбы), повышала ФВ ЛЖ (с $22 \pm 7\%$ до $29 \pm 8\%$, $p < 0,001$) и уменьшала на 17% конечно-систолический объем ЛЖ ($p = 0,02$). При этом эффекты терапии сохранялись к концу 12 мес ее проведения.

Выводы

У больных СН с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ метод ДСБН улучшает качество жизни и оптимизирует внутрисердечную гемодинамику, характеризуясь при этом хорошей переносимостью.

Комментарий

В экспериментах на животных с СН показано, что активация блуждающего нерва (фармакологическая, электрическая или индуцированная физическими нагрузками) приводит к положительным изменениям гемодинамики и уменьшает смертность с 50 до 14%. У людей эффективность и безопасность такого подхода до сих пор не изучена, хотя стимуляция каротидного синуса была предложена еще в 1967 г., когда S. Schwartz и соавт., а также E. Braunwald и соавт. сообщили о ее применении в комплексной терапии артериальной гипертензии и, соответственно, стенокардии напряжения. Однако из-за ряда технических трудностей, не преодолимых в то время, дальнейшее изучение этого метода было прекращено. По данным настоящего исследования, у больных застойной СН с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ метод ДСБН не только корригирует гемодинамические расстройства, но и улучшает течение заболевания. Поскольку дизайн работы не предусматривал создания контрольной группы, закономерно возникает вопрос о том, не объясняются ли наблюдавшиеся изменения клинического статуса пациентов эффектом плацебо. Тем не менее существует ряд обстоятельств, которые не позволяют принять такую трактовку. Во-первых, все изменения, возникавшие на фоне ДСБН, сохранялись на протяжении года, тогда как известно, что действие плацебо с течением времени существенно ослабевает или даже полностью нивелируется. Во-вторых, выраженность эффекта ДСБН была больше возможного эффекта плацебо, в чем убеждают результаты исследований по изучению аналогичного

контингента больных. Например, в клиническом испытании MIRACLE ICD, оценивавшем действие имплантированного кардиовертера-дефибриллятора и сердечной ресинхронизирующей терапии при СН, качество жизни в группе плацебо улучшилось на 11 баллов (95% ДИ 6-16). Аналогичный эффект ДСБН, превышая по своему среднему значению 95% перцентиль контрольной группы в исследовании MIRACLE ICD ($p < 0,05$), был таким же, как у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (17 баллов). В-третьих, улучшение клинического профиля под влиянием ДСБН сопровождалось объективными, влияющими на прогноз изменениями, в частности снижением конечно-систолического объема и увеличением ФВ ЛЖ. Таким образом, несмотря на отсутствие контрольной группы, можно утверждать, что положительное клиническое действие ДСБН обуславливалось не эффектом плацебо, а истинными (биологическими) свойствами этого метода лечения. Необходимо также подчеркнуть, что длительная имплантация электродов не вызывает повреждений блуждающего нерва. В пользу этого свидетельствуют результаты экспериментов на собаках, которым в течение 6-9 мес стимулировали правый блуждающий нерв. При этом к концу исследования между правым и левым (контрольным) нервом не обнаружили ни морфологических (степень миелинизации), ни функциональных (скорость проведения импульса) отличий. На безопасность метода указывает также опыт лечения свыше 50 тыс. пациентов с резистентной эпилепсией, требующей проведения ДСБН. Наконец, в настоящем исследовании на фоне ДСБН происходило улучшение вариабельности сердечного ритма, что отражало функциональную (а значит, и структурную) полноценность парасимпатической нервной системы. Разумеется, все выявленные эффекты ДСБН должны быть подтверждены в рандомизированном контролируемом клиническом испытании.

Подготовил Глеб Данин ■