

**Взаимосвязь между применением ивабрадина и сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с симптомной стабильной стенокардией и систолической дисфункцией левого желудочка: субанализ рандомизированного контролируемого исследования BEAUTIFUL**

*Fox K., Ford I., Steg P. et al.*

*European Heart Journal, 2009, 30(19):2337-2345*

**Обоснование и цель исследования**

По результатам исследования BEAUTIFUL установлено, что частота сердечных сокращений (ЧСС)  $\geq 70$  уд/мин является фактором риска у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и систолической дисфункцией (СД) левого желудочка (ЛЖ). Повышение ЧСС ( $\geq 70$  уд/мин) ассоциируется с увеличенным риском сердечно-сосудистой смерти (34%), госпитализации по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (46%) и коронарной реваскуляризации (38%). Эти наблюдения подтвердили предыдущие ретроспективные данные о прогностической роли повышенной ЧСС у пациентов с ИБС. Результаты исследования свидетельствуют, что снижение повышенного ( $\geq 70$  уд/мин) ЧСС при применении ивабрадина приводит к снижению частоты коронарных событий с уменьшением на 36% относительного риска госпитализации по поводу фатального и нефатального ИМ и на 30% – коронарной реваскуляризации.

Как известно, ЧСС – одна из основных детерминант потребления кислорода миокардом, поскольку при ее увеличении возрастает потребность миокарда в энергии. Повышению ЧСС соответствует сокращение длительности сердечного цикла, что уменьшает время диастолической перфузии миокарда и, соответственно, снабжение его кислородом. Кроме того, поскольку при повышении ЧСС увеличивается гемодинамический стресс эндотелия, то увеличение ЧСС может повысить риск острого коронарного синдрома в результате повреждения атеросклеротической бляшки. Таким образом, высокая ЧСС играет потенциально важную роль в дестабилизации ИБС, клиническим эквивалентом которой является развитие острых коронарных катастроф, что обуславливает потребность в реваскуляризации ЛЖ.

В настоящее время благодаря способности снижать ЧСС ивабрадин показан для лечения стабильной стенокардии, наличие которой является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего ИМ. Принимая во внимание влияние ивабрадина на снижение частоты коронарных событий, было решено изучить

эффект препарата на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с симптомной стенокардией, включенных в исследование BEAUTIFUL.

**Характеристика пациентов, методы и организация исследования**

Субисследование BEAUTIFUL включало подгруппу больных ( $n=1507$ ) с сохраняющимися, несмотря на терапию, приступами стенокардии напряжения II-III функционального класса. Критериям включения соответствовали мужчины и женщины в возрасте 55 лет и старше (при наличии сахарного диабета – в возрасте 18 лет и старше) со стабильной ИБС (установленной на основании предыдущего ИМ, коронарной реваскуляризации или ангиографических признаков сужения одной или более коронарных артерий). Эхокардиографическими критериями служили фракция выброса ЛЖ  $< 40\%$  и его конечно-диастолический размер  $> 56$  мм; электрокардиографическими – ЧСС в покое  $\geq 60$  уд/мин, ритм синусовый. Течение ИБС и/или сердечной недостаточности (СН) (при наличии) должно быть стабильным  $\geq 3$  мес, а пациенты – получать соответствующее лечение в стабильных дозах как минимум в течение 1 месяца. Больные с анамнезом ИМ или коронарной реваскуляризации в предыдущие 6 мес исключались из исследования.

Первичная конечная точка соответствовала таковой исследования BEAUTIFUL – комбинированный показатель «кардиоваскулярная смерть или госпитализация по поводу острого фатального и нефатального ИМ, или госпитализация в связи с развитием СН или ее декомпенсацией». Вторичными конечными точками были смертность (общая, кардиоваскулярная и кардиальная), СН (частота госпитализаций в связи с развитием СН или ее декомпенсацией, комбинация кардиоваскулярной смертности и госпитализации в связи с развитием СН или ее декомпенсацией) и коронарные события (частота госпитализаций по поводу острого фатального и нефатального ИМ, комбинация госпитализации по поводу острого фатального и нефатального ИМ и выполненных реваскуляризационных процедур).

**Результаты**

Пациенты были рандомизированы в две группы, в одной из которых назначался ивабрадин ( $n=734$ ), в другой – плацебо ( $n=773$ ).

Больные из приведенных подгрупп значимо не отличались друг от друга по исходным параметрам и «стандартным» лечебным подходам. Это были

пожилые люди (средний возраст около 64 лет), в большинстве случаев имевшие в анамнезе перенесенный ИМ (около 90%) и нередко – сахарный диабет (около 33%) со сниженной систолической функцией ЛЖ, получавшие адекватное стандартное лечение.

Период наблюдения составил 18 месяцев. Ивабрадин назначали в средней дозе 6,11 мг 2 раза в сутки. Больным с ЧСС в покое >70 уд/мин дозу препарата увеличивали, ее средняя величина составила 6,46 мг 2 раза в сутки. Ивабрадин добавляли к вышеупомянутой стандартной терапии, включавшей антиагреганты (92%), статины (67%), ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (88%), β-адреноблокаторы (89%) и нитраты (72%). Более половины пациентов принимали β-адреноблокаторы в обычных терапевтических дозах, причем почти у половины из них не удалось достичь целевых значений ЧСС. В большинстве случаев этому препятствовала плохая переносимость β-адреноблокаторов из-за возникновения гипотензии (20%), слабости (21%), брадикардии (13%), реже – СН (6%), головокружения (6%) и сексуальной дисфункции (4%).

Назначение ивабрадина позволило снизить ЧСС в покое в среднем на 10,6 уд/мин в течение первого месяца, в последующем на протяжении всего периода наблюдения ΔЧСС оставалась стабильной, снижение по сравнению с исходными показателями составило 8,1 уд/мин на фоне приема ивабрадина (2,5 уд/мин – в группе плацебо). У пациентов с более высокими исходными значениями ЧСС (≥70 уд/мин) ее снижение оказалось более значительным – на 15,3 уд/мин.

Для лиц со стенокардией в целом это ассоциировалось с тенденцией к уменьшению в подгруппе ивабрадина частоты первичной конечной точки (на 24%,  $p=0,05$ ) и с достоверным (на 42%,  $p=0,021$ ) уменьшением частоты госпитализаций по поводу ИМ в сравнении с группой плацебо (рис. А). Для больных со стенокардией, имевших исходную ЧСС≥70 уд/мин, благоприятное влияние ивабрадина на прогноз было более отчетливым: отмечена не только тенденция к снижению частоты первичной конечной точки (на 31%,  $p=0,06$ ), но и выраженное достоверное снижение (на 73%,  $p=0,002$ ) частоты госпитализаций по поводу ИМ (рис. В) и существенное уменьшение (на 59%,  $p=0,04$ ) необходимости в коронарной реваскуляризации.

Переносимость ивабрадина была хорошей.

### Выводы

Таким образом, по результатам субанализа исследования BEAUTIFUL установлено, что антиангинальный препарат ивабрадин может снижать частоту основных сердечно-сосудистых событий у больных со стабильной стенокардией и СДЛЖ. Одновременно удалось сделать вывод, что у пациентов с ЧСС <70 уд/мин нет показаний к назначению ивабрадина при выраженной дисфункции ЛЖ (фракция выброса <40%) в случае отсутствия у них явных симптомов стенокардии. Дальнейшая оценка преимуществ ивабрадина у больных со стабильной стенокардией будет дана по результатам специально спланированного и проводимого в настоящее время многоцентрового исследования SIGNIFY.

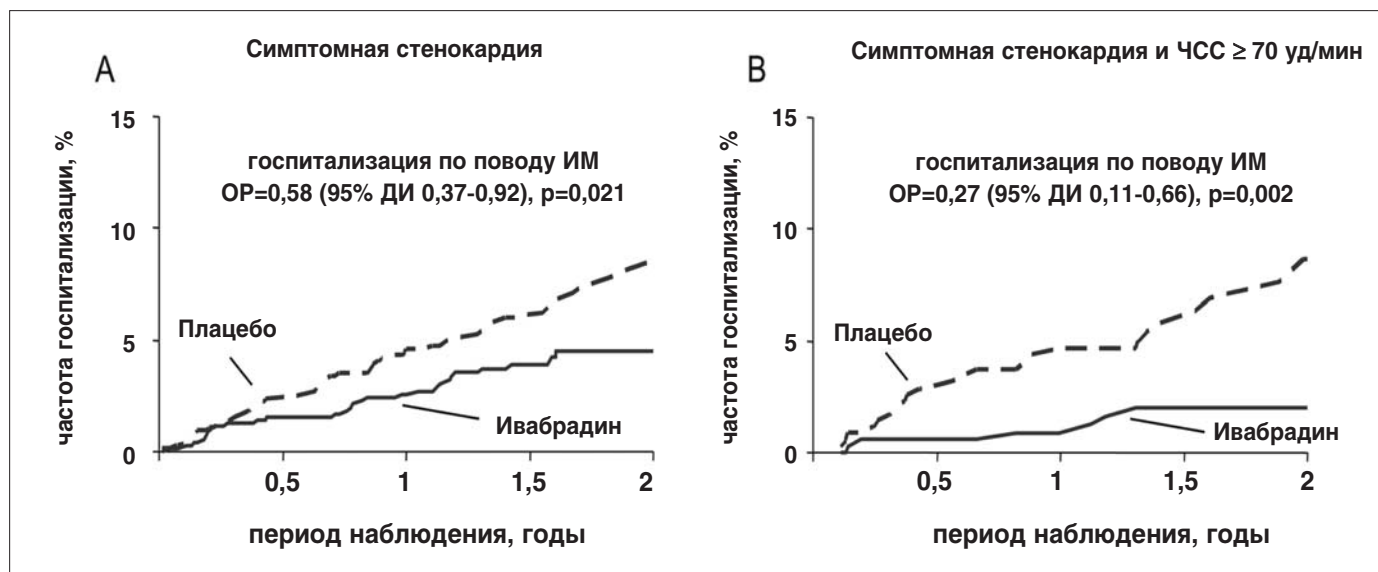


Рис. Влияние ивабрадина на частоту госпитализаций по поводу ИМ

### Комментарий

Ивабрадин и до получения результатов исследования BEAUTIFUL был рекомендован в качестве антиангинального и антиишемического препарата. Полученные в рассмотренном субанализе данные, по мнению его авторов и комментаторов (G. Neusch, 2009), еще раз иллюстрируют значимость именно антиишемического действия ивабрадина для улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных с хронической ИБС в целом и со стабильной стенокардией в частности. Необходимо обратить внимание на то, что ивабрадин уменьшает частоту, в первую очередь, «коронарных» составляющих конечных точек (ИМ, реваскуляризации), существенно не влияя на частоту исходов, связанных с СН. Клинические эффекты ивабрадина у этой категории пациентов прицельно изучаются в продолжающемся в настоящее время исследовании SHIFT. Проводимое сейчас исследование SIGNIFY должно ответить на вопрос о влиянии ивабрадина на прогноз у пациентов со стабильной ИБС и сохраненной систолической функцией ЛЖ.

В этой связи необходимо отметить, что если ранее исследователи говорили исключительно о ЧСС-зависимых антиишемических эффектах препарата, то в настоящее время уже появляются данные (пока в экспериментальных работах), позволяющие предполагать у него наличие таких эффектов, как уменьшение зоны инфаркта и уменьшение реперфузионных повреждений, которые могут быть названы плейотропными и кардиопротективными (G. Neusch, 2009). Нельзя исключить, что последние могут находить свое преломление в благоприятном прогнозомодифицирующем действии ивабрадина у пациентов со стенокардией на фоне дисфункции ЛЖ.

### Кардиоресинхронизирующая терапия для профилактики кардиальных событий у больных с СН: результаты исследования MADIT-CRT

*Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al.*

*N Engl J Med. October 1, 2009; 361(14): 1329-38*

#### Обоснование и цель исследования

Внедрение в практику имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) улучшило выживаемость больных с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. С другой стороны, увеличение продолжительности жизни этих тяжелых пациентов сопровождается риском развития клинически выраженной сердечной недостаточности (СН) и кардиальных событий. Ранее установлено, что кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ) в сочетании

с постановкой ИКД снижает смертность больных СН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA при ФВ $\leq$ 35% и длительности QRS $\geq$ 120 мс, однако клиническая роль данного комбинированного подхода у пациентов с низкой ФВ ЛЖ при удовлетворительном клинико-функциональном состоянии (I-II ФК по NYHA) ранее не была изучена в крупном многоцентровом исследовании.

В испытании MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) проводилось сравнение профилактического применения у пациентов с легкой СН (I-II ФК по NYHA) при ФВ ЛЖ $\leq$ 30% и длительности QRS $\geq$ 130 мс комбинации ИКД+КРТ или только ИКД с целью снижения риска смерти или нефатальных кардиальных событий, связанных с СН (что наступит раньше).

#### Характеристика пациентов,

#### методы и организация исследования

С 22 декабря 2004 г. по 23 апреля 2008 г. в 110 центрах США, Канады и Европы было отобрано 1820 участников исследования. Критерии включения: возраст 21 год и старше; ишемическая кардиомиопатия с СН I-II ФК по NYHA или кардиомиопатия неишемического генеза с СН II класса по NYHA; синусовый ритм; ФВ ЛЖ $\leq$ 30%; QRS $\geq$ 130 мс. Основными критериями исключения были: имплантированный пейсмейкер, ИКД или устройство для ресинхронизации; симптомы СН III-IV ФК; перенесенные в течение предшествующих 3 месяцев коронарное шунтирование, коронарная ангиопластика или инфаркт миокарда; фибрилляция предсердий в течение месяца до включения.

Пациенты, получавшие оптимальную консервативную терапию, рандомизировались в соотношении 3:2 для имплантации ИКД+КРТ или только ИКД. В группе ИКД+КРТ был запрограммирован режим кардиостимуляции DDD без гистерезиса, включающийся при ЧСС 40 уд/мин. В группе ИКД для однокамерных устройств был выбран режим стимуляции VVI, для двухкамерных – DDI также с ЧСС «по требованию» 40 уд/мин и без гистерезиса.

Первичной конечной точкой исследования была смертность от любой причины или нефатальные события, связанные с СН (что наступит раньше). Критериями таких событий были: симптомы и признаки застойной СН, потребовавшей внутривенной «разгрузочной» терапии при амбулаторном лечении, либо внутривенной или пероральной «разгрузочной» терапии в стационаре. Они диагностировались лечащими врачами, информированными о виде имплантированных устройств,

но утверждались независимым комитетом, не осведомленным относительно группы рандомизации пациента.

### Результаты

Из 1089 пациентов группы ИКД+КРТ устройства не были установлены 11 больным (1,0%). В группе ИКД таких пациентов было 19 (2,6%). Отмечены также случаи «перекреста» между группами: в группе ИКД+КРТ 82 больных (7,5%) из-за технических трудностей получили только ИКД; за время исследования в группе ИКД 91 пациент (12,4%) также получил ресинхронизирующий кардиостимулятор, в том числе 61 больной – после достижения первичной конечной точки.

За время наблюдения (в среднем – 2,4 года) первичная конечная точка значительно реже возникала в группе ИКД+КРТ: 17,2% против 25,3% в группе ИКД (отношение рисков (ОР) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,52-0,84;  $p=0,001$ ). При этом кривые выживаемости без событий начали расходиться через 2 месяца и продолжали – до окончания 4-летнего наблюдения ( $p<0,001$ ). Успех комбинированного вмешательства произошел прежде всего за счет снижения частоты развития застойной СН: 13,9% против 22,8% в группе ИКД (ОР 0,59; 95% ДИ 0,47-0,74;  $p<0,001$ ). Смертность от любой причины между группами не различалась: 6,8% против 7,3% соответственно (ОР 1,00;  $p=0,99$ ).

Анализ подгрупп показал, что снижение риска первичной конечной точки было примерно одинаковым у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатиями: ОР 0,67 ( $p=0,003$ ) и ОР 0,62 ( $p=0,01$ ) соответственно, также за счет снижения развития застойной СН на 42% и 41% соответственно. Большая эффективность ИКД+КРТ отмечена у женщин (ОР 0,37; 95% ДИ 0,22-0,61), чем у мужчин (ОР 0,76; 95% ДИ 0,59-0,97;  $p=0,01$ ) и у больных с  $QRS\geq 150$  мс (ОР 0,48; 95% ДИ 0,37-0,64), чем при  $QRS<150$  мс (ОР 1,06; 95% ДИ 0,74-1,52;  $p=0,001$ ).

У 746 пациентов группы ИКД+КРТ и у 620 больных группы ИКД через год было выполнено повторное эхокардиографическое исследование. У пациентов с имплантацией обоих устройств отмечено более значительное снижение конечных систолического и диастолического объемов ЛЖ, чем в группе только ИКД (на 57 и 52 мл против 18 и 15 мл соответственно; оба  $p<0,001$ ), а также большее увеличение ФВ ЛЖ (на 11% против 3% в группе ИКД;  $p<0,001$ ).

### Выводы

Комбинация ИКД и КРТ у бессимптомных и малосимптомных пациентов с ишемической

и неишемической кардиомиопатией (I-II ФК по NYHA) с низкой ФВ ЛЖ ( $\leq 30\%$ ) и широким QRS ( $\geq 130$  мс) приводит к 41% сокращению риска развития застойной СН, значительному улучшению систолической функции ЛЖ, но без снижения риска смерти в сравнении с применением только ИКД.

### Комментарий

КРТ получила одобрение Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США для использования у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ еще в 2001 г. С этого момента КРТ начала применяться с целью достижения клинического улучшения у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ при сохранении симптоматики, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. Был проведен ряд рандомизированных исследований (наиболее крупное CARE-HF, 2005) и многочисленные изучения безопасности и эффективности, которые показали, что КРТ улучшает ФВ ЛЖ, качество жизни и функциональный статус симптомных пациентов с ФВ ЛЖ менее 35% и широким QRS (в среднем 155-209 мс). Кроме того, систематический обзор (F.A. McAlister et al., 2007) показал, что КРТ снижает частоту госпитализации на 37%, а общую смертность на 22%. Несмотря на установленные преимущества КРТ, минимум у 30% пациентов, имеющих показания для нее, ожидаемый эффект не достигается (J.J. Vax, J. III Gorcsan, 2009).

Гипотеза, что КРТ может замедлять прогрессирование заболевания у пациентов с менее выраженной клиникой, вызывая регресс морфологических изменений миокарда, привела к проведению ряда исследований с участием пациентов с СН I или II ФК по NYHA, в том числе исследования REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction). Однако результаты этих исследований не показали значительного улучшения функциональной активности пациентов, но отмечено снижение конечных систолического и диастолического объемов ЛЖ и повышение ФВ ЛЖ. Результаты MADIT-CRT стали подтверждением данных предыдущих исследований. Кроме того, как в REVERSE, так и в MADIT-CRT показано, что наблюдаемые клинические преимущества относительно частоты нефатальных событий характерны прежде всего для подгруппы больных с длительностью  $QRS\geq 150$  мс.

Поскольку КРТ довольно затратный метод лечения, то расширение показаний для ее применения в настоящее время предлагается ограничить малосимптомными больными с длительностью  $QRS\geq 150$  мс.



**Дабигатран в сравнении с варфарином  
у пациентов с фибрилляцией предсердий:  
результаты исследования RE-LY**

**Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al.**  
*N Engl J Med.* September 17, 2009; 361(12):  
1139-1151

**Обоснование и цель исследования**

Варфарин снижает риск инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Однако из-за трудностей применения врачи часто избегают его назначения у больных, имеющих показания к длительной антикоагулянтной терапии. Более того, многие пациенты, принимающие варфарин, не достигают адекватного уровня антикоагуляции. Поэтому продолжается поиск препарата, способного эффективно и безопасно заменить варфарин в данной клинической ситуации.

Одной из таких альтернатив может стать пероральный антикоагулянт дабигатран. Дабигатрана этексилат — пролекарство, которое сывороточной эстеразой быстро трансформируется в дабигатран — сильный прямой ингибитор тромбина. Биодоступность дабигатрана составляет 6,5%, период полувыведения — от 12 до 17 часов. 80% принятой дозы экскретируется почками.

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) сравнивалась эффективность и безопасность варфарина и дабигатрана в профилактике инсульта у пациентов ФП.

**Характеристика пациентов, методы и организация  
исследования**

Исследование было проведено в 951 центре 44 стран мира. Включались пациенты с документированной при скрининге или в течение предшествующих 6 месяцев ФП при наличии одного из следующих факторов риска инсульта: перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА); ФВ ЛЖ <0%; с СН II ФК и выше по NYHA; возраст ≥75 лет или возраст от 65 до 74 лет в сочетании с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца. Критерии исключения — тяжелый клапанный порок сердца; инсульт за предшествующие 14 сут или тяжелый инсульт за предшествующие 6 месяцев; клиренс креатинина <30 мл/мин; тяжелое поражение печени и беременность.

Участники были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для слепого приема дабигатрана в двух дозировках (по 110 и 150 мг дважды в сутки) и открытого приема варфарина с целью поддержания международного нормализованного отношения

(МНО) от 2,0 до 3,0. Разрешалось сопутствующее применение ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе <100 мг. Также в первые два года исследования разрешалось использование хинидина, однако затем его применение было запрещено из-за возможного взаимодействия с дабигатраном. Оценка функции печени проводилась ежемесячно в течение первого года наблюдения у первых 6 тыс. участников, затем частота лабораторных тестов была уменьшена и выполнялась только при плановых визитах (через 1 и далее каждые 3 месяца в течение первого года, далее каждые 4 месяца).

Первичными конечными точками исследования были инсульт или системная эмболия, основными вторичными точками — инсульт, системная эмболия и смерть, дополнительными — инфаркт миокарда (ИМ), легочная эмболия (ЛЭ), ТИА и госпитализация. Первичной конечной точкой безопасности служили массивные кровотечения. Последние определялись как снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более, переливание 2 и более доз крови, симптомное кровотечение в жизненно важном регионе или органе. Жизнеугрожающими считались: кровотечения, приведшие к смерти; внутричерепные кровоизлияния; падение гемоглобина на 50 г/л и более; кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии не менее 4 доз крови или применения вазопрессоров, или хирургического вмешательства.

Статистический анализ был запланирован для оценки не меньшей эффективности (noninferiority) дабигатрана в сравнении с варфарином. Длительность исследования составила в среднем 2,0 года.

**Результаты**

С декабря 2005 г. по декабрь 2007 г. было включено 18 113 больных. Характеристики участников всех трех групп были сопоставимыми. Средний возраст пациентов составил 71 год, мужчины — 63,6%, сумма баллов по шкале CHADS2 — 2,1. Около 20% участников перенесли инсульт или ТИА в анамнезе, около трети имели СН, 23% — сахарный диабет, 79% — артериальную гипертензию. Половина больных уже получала длительную терапию антагонистами витамина К. Постоянная, персистирующая и пароксизмальная форма ФП отмечена примерно в равных пропорциях во всех группах исследования.

Прекращение приема препаратов исследования отмечено у 14,5% и 15,5% пациентов в группах дабигатрана 110 и 150 мг соответственно и у 10,2% в группе варфарина в течение первого года исследования и у 20,7%, 21,2% и 16,6% соответственно — за два года исследования. За время наблюдения

ацетилсалициловую кислоту принимали 21,1%, 19,6% и 20,8% больных в группах дабигатрана 110 и 150 мг и варфарина соответственно.

Первичная конечная точка отмечена у 182 больных группы дабигатрана 110 мг (1,53% в год), у 134 пациентов группы дабигатрана 150 мг (1,11% в год) и у 199 больных группы варфарина (1,69% в год). Дабигатран в обеих дозировках оказался не менее эффективным, чем варфарин ( $p < 0,001$ ). Прямой ингибитор тромбина в дозе 150 мг был более эффективным, чем непрямой антикоагулянт (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53-0,82;  $p < 0,001$ ), однако препарат в дозе 110 мг – нет (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74-1,11;  $p = 0,34$ ). Частота геморрагического инсульта составила 0,38% в год в группе варфарина, но значительно ниже в группах дабигатрана: 0,12% при дозе 110 мг (ОР 0,31;  $p < 0,001$ ) и 0,10% при дозе 150 мг (ОР 0,26;  $p < 0,001$ ).

Смертность от всех причин между группами не различалась: 4,13% – в группе варфарина, 3,75% – в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,91;  $p = 0,13$ ) и 3,64% – в группе дабигатрана 150 мг (ОР 0,88;  $p = 0,051$ ). Частота ИМ была несколько выше в группах дабигатрана 110 и 150 мг: 0,72% в год (ОР 1,32;  $p = 0,07$ ) и 0,74% в год (ОР 1,38;  $p = 0,048$ ) соответственно против 0,53% в год при приеме варфарина.

Массивные кровотечения чаще встречались в группе варфарина, чем в группе дабигатрана 110 мг, но не 150 мг: 3,36% против 2,71% (ОР 0,80;  $p = 0,003$ ) и 3,11% в год (ОР 0,93;  $p = 0,31$ ) соответственно. Частота жизнеугрожающих геморрагий, внутричерепных кровоизлияний и больших и малых кровотечений оказалась меньше в обеих группах дабигатрана: соответственно 1,80%, 0,74% и 18,15% в группе варфарина против 1,22%, 0,23% и 14,62% в группе дабигатрана 110 мг и 1,45%, 0,30% и 16,42% в группе дабигатрана (все  $p < 0,05$ ). Однако при терапии дабигатраном в дозе 150 мг отмечено больше массивных желудочно-кишечных кровотечений, чем при терапии варфарином: 1,51% против 1,02% в год (ОР 1,50;  $p < 0,001$ ). Общий клинический эффект, рассчитанный как комбинация основных сосудистых исходов, «больших» кровотечений и смерти, составил 7,64% в год в группе варфарина, 7,09% в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,92;  $p = 0,1$ ) и 6,91% в группе дабигатрана 150 мг (ОР 0,91;  $p = 0,04$ ).

При сравнении эффективности и безопасности двух доз дабигатрана оказалось, что при использовании препарата в дозе 150 мг отмечено меньше инсультов и системных эмболий ( $p = 0,005$ ) прежде всего за счет снижения риска ишемических

инсультов или инсультов неустановленной природы. Не было межгрупповых различий в частоте смерти от сосудистых причин и общей смертности. Однако дабигатран в дозе 150 мг чаще, чем в дозе 110 мг, вызывал массивные геморрагии ( $p = 0,052$ ), желудочно-кишечные ( $p = 0,007$ ), малые ( $p < 0,001$ ) и любые кровотечения ( $p < 0,001$ ).

Единственным нежелательным явлением, которое чаще отмечалось в группах дабигатрана, оказалась диспепсия: около 11% в обеих группах против 5,8% в группе варфарина ( $p < 0,001$ ). Частота увеличения трансаминаз выше 3 раз от верхней границы нормы между тремя группами исследования не различалась.

#### Выводы

У больных с ФП и риском инсульта применение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в сутки сопровождалось сходным с варфарином уровнем инсульта и системной эмболии, но реже вызывало массивные кровотечения. Дабигатран, назначенный в дозе 150 мг два раза в сутки, снижал частоту инсульта и системной эмболии в сравнении с варфарином, но с одинаковой частотой вызывал «большие» (клинически значимые) кровотечения.

#### Комментарий

У пациентов с мерцательной аритмией применение варфарина предупреждает 64% инсультов, поэтому он рекомендован для применения у больных с мерцательной аритмией с одним или более факторами риска. Несмотря на четкие однозначные рекомендации, варфарин применяется не более чем у двух третей из числа тех, кому он показан (В.Ф. Gage, 2009).

Одним из кандидатов на замещение варфарина является дабигатран – прямой пероральный ингибитор тромбина. Он лишен многих нежелательных свойств первого. Метаболизм дабигатрана не связан с системой цитохрома Р-450, его эффективность менее подвержена влиянию принимаемой пищи и не зависит от генотипа больного. Наконец, применение дабигатрана не требует мониторинга коагулограммы и титрования доз, как в случае с варфарином. Несмотря на сложность подбора и контроля дозы варфарина, пациенты с низкой приверженностью к терапии могут не получить эффекта от перевода на дабигатран из-за его более короткого времени полувыведения. Более того, пациентов с хорошо контролируемым МНО нецелесообразно переводить на дабигатран из-за необходимости двукратного приема и более высокого риска негеморрагических побочных эффектов последнего. Однако у значительной части больных с ФП

и хотя бы одним фактором риска дабигатран может оказаться предпочтительным средством.

### **Коронарное шунтирование в монотерапии или в комбинации с хирургической реконструкцией левого желудочка: данные исследования STICH**

**Jones R.H., Velazquez E.J., Michler R.E. et al.**  
*N Engl J Med. April 23, 2009; 360(17): 1705-17*

#### **Обоснование и цель исследования**

Обширная региональная дисфункция ЛЖ после ИМ приводит к его ремоделированию, развитию и прогрессированию СН. Хотя в эру реперфузии большие постинфарктные аневризмы ЛЖ стали встречаться значительно реже, зоны нарушения локальной сократимости наблюдаются часто. В ряде небольших исследований показано, что у больных с постинфарктной СН хирургическое иссечение дисфункциональных участков в дополнение к операции коронарного шунтирования (КШ) не только уменьшает объемы ЛЖ и увеличивает его ФВ, но и приводит к меньшему риску повторных госпитализаций в сравнении со стандартной хирургической реваскуляризацией.

В исследовании STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) проверялась гипотеза о том, что у пациентов с ИБС и СН проведение КШ, дополненное хирургической реконструкцией (ХР) ЛЖ, приведет к лучшим отдаленным клиническим результатам, чем одно традиционное КШ.

#### **Характеристика пациентов, методы и организация исследования**

STICH – рандомизированное открытое исследование, проведенное в 127 центрах 26 стран при спонсорской поддержке Национального института сердца, легких и крови США.

Включались пациенты с ИБС, служащей показанием для операции КШ, и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ . На основании визуализационных методов все больные имели зоны акинезии и дискинезии преимущественно передней локализации. Исключались пациенты с недавно перенесенным ИМ, необходимостью протезирования аортального клапана, запланированным чрескожным коронарным вмешательством, тяжелой сопутствующей патологией при предполагаемой продолжительности жизни менее 3 лет.

Отобранные участники разделялись на группы только консервативной терапии, только КШ или КШ в сочетании с ХР ЛЖ. При этом больные со стенозом ствола левой коронарной артерии  $\geq 50\%$  или при сохраняющейся на фоне терапии стенокардии напряжения III-IV ФК включались только в группы хирургического лечения.

Пациенты, намеченные для хирургического вмешательства, рандомизировались в группу КШ и группу КШ плюс ХР. ХР ЛЖ выполнялась после наложения коронарных шунтов (с обязательным артериальным шунтированием передней нисходящей артерии и рекомендованным артериальным шунтированием всех крупных стенозированных коронарных артерий) обычно во время кардиоплегии. Однако процедура реконструкции могла выполняться и на работающем сердце для более точной дифференцировки несокращающегося рубцово измененного миокарда. После вентрикулотомии и иссечения дисфункциональной ткани на границе между акинетичным и жизнеспособным миокардом накладывался кисетный шов, который затягивался для соединения здоровых стенок ЛЖ. При необходимости (для оптимизации размера ЛЖ и исключения его видимой деформации) в место иссечения вставлялась заплатка.

Первичной конечной точкой исследования было время до смерти от любой причины или госпитализации по кардиальной причине. Вторичные конечные точки включали общую смертность за 30 сут, госпитализацию по любой причине и по сердечно-сосудистой, ИМ и инсульт. Среднее время наблюдения составило 48 мес, минимум – 30 мес.

Исследователи доложили результаты сравнения групп хирургического лечения. Наблюдение участников групп медикаментозной терапии и КШ продолжается.

#### **Результаты**

С сентября 2002 г. по январь 2006 г. в 96 центрах 1000 испытуемых рандомизировали в группу КШ (499) и КШ+ХР ЛЖ (501). Наблюдение завершили 31 декабря 2008 г.

Все исходные характеристики больных в группах были сопоставимы. Средний возраст участников составил 62 года, женщины – 14,7%, ФВ ЛЖ – 28%, средний конечный систолический объем (КСО) ЛЖ – 82 мл на м<sup>2</sup> поверхности тела. Много-сосудистая ИБС выявлена у 913 пациентов. 197 больных имели стеноз ствола левой коронарной артерии.

В группе КШ у 9 пациентов операция не выполнена, у 27 больных она проведена в сочетании с ХР ЛЖ. В группе КШ+ХР у 12 пациентов операция не выполнена, у 35 больных проведено только КШ. Плановое хирургическое лечение выполнено в 84% случаев, неотложное – в 13%, экстренное (в критической ситуации) – в 1%, на текущей ишемии – в 2% случаев. Протезирование митрального клапана проведено у 178 больных (18%). Процедура ХР увеличила время искусственного кровообращения

в среднем на 27 мин, также как и длительность пережатия аорты, эндотрахеальной интубации и послеоперационного периода в стационаре ( $p < 0,001$  в сравнении с КШ).

По данным повторного эхокардиографического исследования, проведенного через 4 месяца после операции у 373 участников (212 из группы КШ, 161 – КШ+ХР), КСО ЛЖ достоверно уменьшился на 6% (с 82 до 77 мл/м<sup>2</sup>) и на 19% (с 83 до 67 мл/м<sup>2</sup>) соответственно. За время всего наблюдения пропорция пациентов без стенокардии увеличилась, а пациентов со стенокардией III-IV ФК уменьшилась в равной степени в обеих группах. В среднем ФК стенокардии улучшился на 1,7 в обеих группах ( $p=0,84$ ). Аналогично доля больных с СН I ФК по NYHA увеличилась, а доля пациентов с СН III-IV ФК уменьшилась в обеих группах в среднем на 1 ФК ( $p=0,70$ ). По данным теста 6-минутной ходьбы, выполненного исходно у трех четвертей участников, средняя дистанция через 4 мес после операции увеличилась в обеих группах в одинаковой степени: с 350 м до 398 м в группе КШ и с 358 м до 410 м в группе КШ+ХР (между группами  $p=0,80$ ).

Частота первичной конечной точки в обеих группах оказалась одинаковой: 292 события из 499 больных в группе КШ против 289 событий из 501 пациента в группе КШ+ХР (59% против 58% соответственно; ОР 0,99; 95% ДИ 0,84-1,17;  $p=0,90$ ). Смерть зафиксирована у 141 больного группы КШ против 138 больных группы КШ+ХР (28% против 28%; ОР 1,00;  $p=0,98$ ). Госпитализации по кардиальной причине отмечены у 42% и 41% пациентов соответственно ( $p=0,73$ ). Частота вторичных конечных точек (операционная смертность, повторные вмешательства, ИМ и инсульт) между группами также не различалась.

#### Выводы

У больных ИБС с коронарными поражениями, служащими показаниями для КШ, и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ $\leq$ 35%) проведение ХР ЛЖ в дополнение к КШ приводит к дополнительному снижению объемов ЛЖ. Однако изменение анатомии ЛЖ не сопровождается более существенным улучшением симптомов, толерантности к физической нагрузке и меньшей частотой общей смертности и госпитализаций по кардиальной причине.

#### Комментарий

Это крупное исследование имеет ряд ограничений, в частности из-за различий между группами по медикаментозной терапии и применению

устройств. Эти различия могут сказываться на возможности выделить специфические группы пациентов, которые, возможно, извлекли бы выгоду от комбинации изучаемых вмешательств. Наконец, более полная информация относительно показателей КСО и их динамики могла бы сообщить о том, продолжалось ли ремоделирование желудочка, которое могло нивелировать или снижать разницу, наблюдаемую в раннем послеоперационном периоде.

По результатам этого исследования рутинное использование ХР ЛЖ в дополнение к КШ не может быть оправдано. Потенциальным объяснением отсутствия дополнительной эффективности комбинации вмешательств является тот факт, что современная консервативная терапия СН достаточно эффективна в ограничении ремоделирования. Возможно, в лечении СН найдется место и для интервенционной медицины, коим может стать применение КШ. Ответом могут быть ожидаемые результаты наблюдения за участниками групп консервативной терапии и КШ.

Также очевидно, что ХР ЛЖ отличается от ремоделирования, обусловленного медикаментозной или ресинхронизирующей терапией, и резкое изменение геометрических параметров ЛЖ при ХР не приносит таких же результатов, как нейрогормональная блокада и, возможно, реваскуляризация. Размер сокращения объема ЛЖ вследствие ХР также не всегда соответствующий. Возможно, существуют специфические подгруппы пациентов, у которых применение комбинированного вмешательства было бы эффективно. Однако по результатам исследования STICH они не были выделены, и сделать это трудно, учитывая различия между группами.

#### Эффективность небиволола у пожилых пациентов с СН при сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ: данные исследования SENIORS

*Veldhuisen D.J., Cohen-Solal A., Bohm M. et al. J Am Coll Cardiol. June 9, 2009; 53(23): 2150-8*

#### Обоснование и цель исследования

Специфическое лечение больных с сохраненной ФВ ЛЖ в достаточной мере не разработано, а прогноз остается столь же плохим, как и у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. Бета-адреноблокаторы (БАБ) являются группой препаратов с клинической эффективностью, доказанной только при систолической ХСН. Их значение при ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ остается невыясненным. Поскольку одна треть участников испытания SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention



on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) имела относительно сохраненную ФВ ЛЖ (>5%), исследователи выполнили запланированный анализ эффективности небиволола у лиц с сохраненной и сниженной с ФВ ЛЖ.

#### Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Исследование SENIORS было многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым испытанием  $\beta_1$ -адреноблокатора с вазодилаторными свойствами небиволола у больных ХСН пожилого и старческого возраста. Включались пациенты в возрасте  $\geq 70$  лет с анамнезом госпитализации в связи с ХСН за предшествующие 12 месяцев или ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  за предшествующие 6 мес. Исключались больные с недавно измененной терапией ХСН, непереносимостью БАБ и выраженной дисфункцией печени. Препарат исследования титровался в течение не менее 16 недель с начальной дозы 1,25 мг/сут до целевой дозы 10 мг/сут. Первичной конечной точкой исследования была комбинация общей смертности и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой причины. Основной вторичной конечной точкой служила общая смертность.

Исходная ФВ ЛЖ оценивалась с помощью эхокардиографии (94% участников), радионуклидных (4%) или магниторезонансных (2%) методов.

#### Результаты

Всего включено 2128 участников со стабильной ХСН. ФВ ЛЖ была измерена у 2111 пациентов. В среднем она составила 36% (медиана – 33%). Около трети ( $n=752$ ) пациентов имели ФВ  $>35\%$ .

Как и предполагалось, относительно сохраненная ФВ ЛЖ чаще наблюдалась у женщин (49,9% против 29,8% при систолической дисфункции ЛЖ). Эти больные чаще имели артериальную гипертензию (77,7% против 53,1%), более высокое артериальное давление, несколько лучший ФК по NYHA, но реже переносили ИМ в анамнезе (34,4% против 48,7%) (все  $p<0,001$ ). Терапия ХСН между группами также имела различия. Если применение ИАПФ было высоким в обеих группах ( $>80\%$ ), у больных с относительно сохраненной ФВ ЛЖ реже использовались блокаторы рецепторов ангиотензина II (5,6% против 9,9%) и, особенно, антагонисты альдостерона (5,6% против 32,1% соответственно). Исследователи не отметили существенных межгрупповых различий в достигнутых дозах БАБ:  $7,6 \pm 3,7$  мг в группе с относительно сохраненной ФВ против  $7,4 \pm 3,5$  мг в группе со сниженной ФВ ( $p=0,398$ ).

За время наблюдения первичная конечная точка зафиксирована у 465 (34,2%) больных с нарушенной ФВ ЛЖ и у 235 (31,2%) пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Небиволол оказался одинаково эффективен в сравнении с плацебо в обеих группах: ОР составил 0,86 (0,72-1,04;  $p=0,117$ ) при ФВ  $\leq 35\%$  и 0,81 (0,63-1,04;  $p=0,104$ ) при ФВ  $> 35\%$  ( $p$  для взаимодействия между группами = 0,720). Не отмечено межгрупповых различий и в отношении вторичных конечных точек исследования (все  $p>0,48$ ). Результаты сравнений в подгруппах участников с различной ФВ ЛЖ ( $\leq 30$ ; 31-35%; 36-46%;  $>46\%$ ) не выявили значимого взаимодействия ФВ и терапевтической эффективности небиволола, также как и анализ ФВ как непрерывной переменной ( $p=0,720$ ). При дополнительном вторичном анализе сходная эффективность БАБ отмечена у пациентов с ФВ  $<40\%$  и  $\geq 40\%$  ( $n=643$ ).

#### Выводы

Впервые анализ данных крупного рандомизированного исследования показал, что БАБ небиволол одинаково эффективен у пациентов ХСН пожилого и старческого возраста со сниженной и относительно сохраненной систолической функцией ЛЖ.

#### Комментарий

Исследование SENIORS принесло важные результаты, поскольку его участники лучше отображают общую популяцию пациентов с СН, чем предыдущие. Несмотря на то что результаты субанализа свидетельствуют, что преимущества небиволола наблюдаются у пациентов с различными показателями ФВ ЛЖ, изменять существующую практику было бы преждевременно. Авторы предусмотрительно признают, что необходимо проведение более глубоких исследований, прежде чем мы сможем твердо сказать, что БАБ эффективны у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. В проводимом ныне исследовании Japanese Diastolic Heart Failure изучают эффекты карведилола у 800 больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. По его завершении мы сможем получить более взвешенные данные. ■