

## Безопасность и эффективность далцетрапиба при атеросклерозе: результаты рандомизированного исследования dal-PLAQUE

В рандомизированном клиническом исследовании IIb фазы под названием dal-PLAQUE был подтвержден хороший профиль безопасности далцетрапиба – нового исследуемого представителя класса ингибиторов белка-переносчика эфира холестерина (СЕТР), действие которых направлено на повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

В 2006 г. было досрочно остановлено проведение испытания первого ингибитора СЕТР торцетрапиба. Решение о прекращении исследования было принято после установления факта, что применение данного препарата значительно повышает риск развития инфаркта миокарда и смертельного исхода. Однако полагают, что негативное влияние оказывают не все препараты этого класса. В настоящее время инициированы активные испытания с целью оценки эффективности и безопасности новых ингибиторов СЕТР – далцетрапиба и анацетрапиба. В частности, на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) в августе нынешнего года были представлены результаты исследования dal-VESSEL, подтвердившего безопасность далцетрапиба. В настоящее время продолжается проведение масштабного испытания dal-OUTCOMES, в котором изучают влияние далцетрапиба на сердечно-сосудистые конечные точки у 15 600 пациентов. Результаты ожидают в начале 2013 г.

Исследование dal-PLAQUE проводилось в 11 центрах США и Канады. Для определения эффективности препарата использовали два метода диагностики – магнитно-резонансную томографию (МРТ, с целью выявления структурных изменений сосудов) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ с применением <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы для оценки выраженности воспалительного процесса в артериях). В испытание были включены 130 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с высоким риском развития или уже установленным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС). Больных рандомизировали на две группы: получения далцетрапиба в дозе 600 мг/сут или плацебо на протяжении 24 мес. В качестве первичной конечной точки были выбраны следующие показатели:

- по данным МРТ: общая площадь сосудов, общая площадь и толщина сосудистой стенки, нормированный индекс сократимости через 24 мес лечения;
- по данным ПЭТ: состояние энергетического метаболизма для оценки выраженности воспалительного процесса в артериях (сонных артериях, восходящем отделе грудной аорты) через 6 мес.

Спустя 2 года терапии у пациентов, принимавших далцетрапиб, уровень ХС ЛПВП повысился в среднем на 31%, тогда как в группе плацебо – на 4%. Показатели ХС ЛПВП и триглицеридов у всех участников остались на прежнем уровне. По отношению ко всем первичным конечным точкам исследуемый препарат оказывал благоприятное воздействие, однако статистически значимо улучшился только показатель общей площади сосудов: через 2 года терапии он уменьшился в среднем на 4,01 мм<sup>2</sup> (p=0,04).

Лечение далцетрапибом не оказывало существенного влияния на уровень артериального давления больных и не вызывало тяжелых побочных эффектов. Изучаемые сердечно-сосудистые события реже встречались у пациентов в группе активной терапии по сравнению с таковыми в группе плацебо (3 против 11%). Была выявлена корреляционная связь между увеличением уровня ХС ЛПВП и уменьшением выраженности воспаления в артериях по данным ПЭТ, а также между последним и уменьшением общей площади сосудов по данным МРТ. Это подтверждает гипотезу, что препараты, повышающие уровень ХС ЛПВП путем воздействия на СЕТР, могут оказывать противовоспалительное действие, что способствует улучшению структурного состояния сосудов.

И все же ученые считают, что эффективность и безопасность применения препарата требуют дальнейшего изучения. Кроме того, на сегодняшний день еще не доказано влияние повышения уровня ХС ЛПВП на улучшение клинических исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Z. Fayad et al.

Lancet 2011; DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61383-61384.

## Выявлен еще один «парадокс ожирения»

Греческие ученые из медицинской школы Университета г. Афин установили, что метаболический синдром (МС) является более важным фактором риска развития сердечной недостаточности (СН), чем ожирение. В рамках исследования люди с избыточной массой тела, которые не страдали МС, были отнесены к группе низкого риска СН.

В испытании принимали участие 550 пациентов без сахарного диабета или макрососудистых заболеваний, за которыми наблюдали в среднем в течение 6 лет. Согласно классификации АТР III (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III), выделяющей в качестве критериев диагностики МС окружность талии, повышение артериального давления, уровень триглицеридов, глюкозы натощак и ХС ЛПВП, наличие 3 и более критериев было выявлено у 271 пациента.

В исследовании было показано, что пациенты с повышенным индексом массы тела (ИМТ) чаще имели МС (у 38,4% участников при ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> и у 69% – при ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>). Однако ИМТ не являлся главным фактором риска СН. Так, заболеваемость СН была наиболее высокой у лиц с нормальным ИМТ (15,6%), несколько ниже у пациентов с избыточной массой тела (14,2%) и минимальной – у лиц, страдающих ожирением (9,3%). Участники с ожирением имели относительно низкий риск развития СН по сравнению с таковым у пациентов с нормальным ИМТ, но страдающих МС (p<0,001). В то же время у больных с МС относительный риск СН не зависел от ИМТ и составил 2,33; 2,66 и 2,13 у лиц с нормальным ИМТ, избыточной массой тела и ожирением соответственно (по сравнению с пациентами с нормальным весом, не имеющими МС). Эта зависимость сохранялась даже после поправки на возраст, пол, курение, уровень физической активности, содержание липидов, глюкозы и воспалительных маркеров в крови.

Таким образом, риск развития СН у пациентов с нормальной массой тела, страдающих МС, в 2,33 раза выше такового у лиц без МС (p=0,007). Результаты данного

исследования были опубликованы 20 сентября в Journal of the American College of Cardiology.

Причина подобного «парадокса ожирения» может заключаться в том, что каждый из компонентов МС является значимым фактором риска развития СН, а их комбинация более прогностически значима, чем влияние одного компонента.

C. Voulgari et al.

J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1343–1350.

## Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска способствует улучшению эректильной функции

Во многих работах подтверждается существование тесной взаимосвязи между эректильной дисфункцией (ЭД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, доказано, что ЭД является независимым модифицируемым фактором риска развития ИБС.

Практически одновременно в медицинских изданиях были опубликованы результаты двух метаанализов, посвященных взаимосвязи ЭД и сердечно-сосудистой патологии. В одном из них китайские ученые обобщили данные 12 проспективных когортных исследований и показали, что у мужчин с ЭД риск сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС и инсульта, возрастал на 35–48%. Результаты данного исследования были представлены 20 сентября в Journal of the American College of Cardiology.

В анализ включили данные проспективных когортных исследований, в которых изучалась связь между ЭД и риском фатальных и нефатальных сердечных событий, в том числе СН, заболеваний периферических артерий, инсульта, внезапной смерти, а также смертности от всех причин. Требованиям отбора соответствовали 12 испытаний, включивших более 36 тыс. больных. По результатам метаанализа было отмечено, что относительный риск неблагоприятных исходов у пациентов с ЭД составляет: для сердечно-сосудистых заболеваний – 1,48; ИБС – 1,46; инсульта – 1,35; смертности от всех причин – 1,19.

В онлайн-версии журнала Archives of Internal Medicine были опубликованы результаты второго метаанализа, проведенного учеными из Клиники Мейо (США). В него включили данные 6 рандомизированных исследований, проведенных с 2004 г.: в 4 изучались подходы, направленные на модификацию образа жизни, в том числе диета и физическая активность, в 2 оценивалась эффективность терапии аторвастатином. В испытаниях приняли участие 740 пациентов.

Анализ показал, что модификация образа жизни, а также гиполипидемическая терапия, предназначенные для снижения сердечно-сосудистого риска, способствуют улучшению эректильной функции. Общее улучшение, оцениваемое по Международному индексу эректильной функции (International Index of Erectile Function scores), составило 2,66 балла.

Какое влияние на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности оказывает лечение ЭД, пока не известно.

J.-Y. Dong et al.

J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1378–1386.

## Комбинация ИАПФ и БРА снижает риск фибрилляции предсердий и уменьшает размеры сердца у пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Сочетанное применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) считается нерациональным. Однако результаты исследования, представленные в августе на ежегодном конгрессе ESC, противостоят этому утверждению.

В данном исследовании принимали участие 93 пациента с легкой и умеренной артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, гипертрофией левого желудочка и дилатацией левого предсердия. В испытание были включены только больные с нормальным синусовым ритмом, которые за последние 12 мес имели, по крайней мере, четыре задокументированных эпизода ФП. Участники исследования были рандомизированы на три группы: терапии валсартаном в дозе 80 мг/сут (16 мужчин и 15 женщин), периндоприлом 10 мг/сут (14 мужчин и 17 женщин) или их комбинацией в аналогичных дозах (17 мужчин и 14 женщин). Кроме того, всем пациентам было назначено лечение амиодароном.

Спустя 12 мес лечения у больных, принимавших валсартан, уровень систолического артериального давления (АД) снизился в среднем на 32,2 мм рт. ст., диастолического – на 21,6 мм рт. ст. Антигипертензивный эффект периндоприла оказался сопоставимым (наблюдалось снижение систолического и диастолического АД в среднем на 30,1 и 23,3 мм рт. ст. соответственно), тогда как комбинированная терапия привела к снижению систолического и диастолического АД на 34,8 и 24,6 мм рт. ст. соответственно. Различия в антигипертензивном эффекте трех схем лечения не достигли статистической значимости.

Размер левого предсердия уменьшился у 48,4% пациентов в группе валсартана и у 45,2% больных в группе периндоприла, тогда как при использовании комбинированной терапии такой эффект терапии обнаружился у 61,3% участников (p<0,001). Индекс массы миокарда левого желудочка снизился у 54,8 и 58,1% пациентов, принимавших валсартан и периндоприл соответственно. В группе сочетанного применения периндоприла и валсартана значимое уменьшение размеров левого предсердия было отмечено у 71% больных (p<0,001). Комбинированная терапия позволила существенно снизить риск пароксизмов ФП: они были выявлены у 22,6% участников, принимавших валсартан, у 25,8% пациентов в группе монотерапии периндоприлом и лишь у 12,9% больных, которые получали оба средства (p<0,05).

В данном исследовании комбинация амиодарона, периндоприла и валсартана оказалась более эффективной в предотвращении пароксизмов ФП у пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмальной формой ФП, чем проведение монотерапии этими препаратами. Кроме того, сочетанное применение ИАПФ и БРА является безопасным и хорошо переносится больными.

Однако, учитывая небольшое количество участников исследования, полученные результаты требуют подтверждения в больших рандомизированных контролируемых клинических испытаниях.

S. Vatinian et al.

ESC 2011; Abstract 1058.

Подготовила Ольга Татаренко