

# Клинические испытания 2012 года: европейский опыт

**На конгрессе Европейского общества кардиологов (25-29 августа 2012 года, г. Мюнхен, Германия) были обнародованы результаты наиболее важных рандомизированных клинических испытаний (РКИ), проведенных в 2012 г. Представляем вниманию читателей краткий обзор соответствующих докладов.**

## РКИ PARAMOUNT

Доклад S. Solomon (Женская больница Бригхэма, США)

Примерно у половины пациентов с сердечной недостаточностью (СН) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не изменена либо лишь слегка снижена. Несмотря на это, прогноз у данной категории пациентов неблагоприятен. Результаты II фазы РКИ PARAMOUNT показали, что вещество LCZ696 – первый препарат, принадлежащий к новому классу ARNI (ингибиторы неприлизина и ангиотензиновых рецепторов), – обладает благоприятным действием при СН с сохраненной ФВ ЛЖ. В частности, LCZ696 снижает как плазменную концентрацию N-концевого предшественника натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP), так и размер левого предсердия, т. е. влияет на 2 мощных прогностических предиктора СН. Данное средство, ингибируя неприлизин, блокирует ренин-ангиотензиновую систему и одновременно повышает активность натрийуретических пептидов.

РКИ PARAMOUNT включало 308 больных, которых рандомизировали на 2 группы: принимавших LCZ696 (50 мг 2 р/сут в течение 1 нед, далее 100 мг 2 р/сут в течение 1 нед, а потом по 200 мг 2 р/сут); получавших блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартан (40 мг 2 р/сут в течение 1 нед, далее 80 мг 2 р/сут в течение 1 нед, а потом по 160 мг 2 р/сут). Первичной конечной точкой (ПКТ) служила динамика плазменной концентрации NT-proBNP к 12-й неделе терапии. Вторичными конечными точками были эхокардиографические размеры левого предсердия и ЛЖ, показатели систолической и диастолической функции последнего, профиль безопасности препарата и толерантность к нему. К 12-й неделе лечения оба лекарственных средства уменьшали концентрацию NT-proBNP. Однако по сравнению с таковым в группе валсартана снижение этого пептида в группе LCZ696 оказалось более выраженным (от 862 до 835 пг/мл и от 783 до 605 пг/мл соответственно; относительный риск (ОР) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64-0,92;  $p=0,005$ ). Данное отличие появлялось начиная с 4 нед лечения и сохранялось на протяжении последующих 8 нед. Концентрация NT-proBNP продолжала уменьшаться вплоть до 36-й недели, хотя межгрупповые отличия к этому времени исчезали ( $p=0,20$ ).

Описанная закономерность наблюдалась во всех анализируемых подгруппах, сформированных по возрастному ( $\geq 65$  vs  $< 65$  лет) и половому принципам; уровню артериального давления (АД;  $> 140$  vs  $\leq 140$  мм рт. ст.); медиане концентрации NT-proBNP ( $>$  медианы vs  $\leq$  медианы); величине ФВ ЛЖ ( $\geq 50$  vs  $< 50\%$ ); наличию/отсутствию в анамнезе сахарного диабета (СД), фибрилляции предсердий (ФП), госпитализации, обусловленной СН; функциональному классу (ФК) СН (II vs III).

Через 36 нед от начала приема LCZ696 отмечалось значимое уменьшение объема ( $p=0,003$ ) и размеров ( $p=0,034$ ) левого предсердия. Положительная динамика ФК СН, регистрируемая к 12-й и 36-й неделе, наблюдалась чаще среди пациентов, получавших LCZ696; при

этом данное отличие становилось достоверным ( $p=0,05$ ) на более поздних этапах. Частота серьезных побочных эффектов в обеих группах оказалась сопоставимой: 15% у больных, принимавших LCZ696, и 20% у пациентов группы валсартана. Между группами не было отличий по частоте случаев артериальной гипотензии, почечной дисфункции и гиперкалиемии. Для того чтобы выяснить, способны ли указанные эффекты LCZ696 улучшать прогноз СН с сохраненной ФВ ЛЖ, необходимы проспективные исследования.

## РКИ TRILOGY ACS

Доклад M. Roe (Медицинский центр университета Дьюка, США)

РКИ TRILOGY ACS на сегодня является наиболее масштабным исследованием, в котором оценивалась эффективность консервативного лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), не подвергавшихся реваскуляризации. Оказалось, что у больных  $< 75$  лет прасугрель, принимаемый на протяжении 2,5 лет, по своему влиянию на прогноз превосходит перед клопидогрелем не имеет. Важность результатов, полученных в РКИ TRILOGY ACS, объясняется тем, что у 40-60% пациентов с ОКС реваскуляризацию не проводят. Такие больные находятся в группе высокого риска отдаленных осложнений. В частности, если сопоставить их с пациентами, которым реваскуляризация выполнялась, то частота ишемических событий окажется вдвое большей.

Согласно исходной гипотезе у больных, получавших консервативную терапию ОКС, прасугрель должен был превосходить клопидогрель. Данная гипотеза основывалась на результатах РКИ TRITON-TIMI 38, показавшем, что при ОКС, в связи с которым выполняли перкутанную реваскуляризацию, клопидогрель по своей эффективности уступал прасугрелю.

В международное РКИ TRILOGY вошли 9326 больных, получавших консервативное лечение в связи с нестабильной стенокардией либо острым инфарктом миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST (NSTEMI). Пациентов рандомизировали на группы прасугреля (10 мг/сут) и клопидогреля (75 мг/сут). У лиц, масса тела которых составляла  $< 60$  кг, дозу прасугреля снижали до 5 мг/сут. Все больные принимали аспирин. Первичный анализ включал результаты, полученные у 7243 пациентов, возраст которых был  $< 75$  лет. Вторичный анализ основывался на данных о 2083 больных возрастом  $\geq 75$  лет, рандомизированных на группы прасугреля (5 мг/сут) либо клопидогреля (75 мг/сут). ПКТ была комбинация сердечно-сосудистой смерти, ОИМ и мозгового инсульта. Максимальная длительность наблюдения достигала 30 мес. У пациентов  $< 75$  лет медиана продолжительности наблюдения составляла 17 мес, при этом частота ПКТ в группе прасугреля была равна 13,9%, тогда как в группе клопидогреля – 16,0% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,79-1,05;  $p=0,21$ ).

Сходные результаты получены и для всей популяции обследованных в целом: 18,7 vs 20,3% соответственно (ОР 0,96; 95% ДИ 0,86-1,07;  $p=0,45$ ). У больных  $< 75$  лет частоту кровотечений оценивали

по критериям GUSTO и TIMI. Частота геморрагических осложнений была низкой и в обеих группах одинаковой. Единственным исключением оказалась распространенность больших и малых кровотечений по критериям TIMI (1,8% в группе прасугреля vs 1,3% в группе клопидогреля;  $p=0,02$ ). Во всей популяции частота больших кровотечений между группами не отличалась (2,5% на фоне прасугреля vs 1,8% на фоне клопидогреля; ОР 1,23; 95% ДИ 0,84-1,81;  $p=0,29$ ). Несмотря на отсутствие преимуществ прасугреля перед клопидогрелем по влиянию на ПКТ, исследуемый препарат существенно снижал риск, в первую очередь, повторного (но не первого!) ишемического события (ОР 0,85; 95% ДИ 0,72-1,00;  $p=0,04$ ), а во-вторых, ишемического события, наступавшего через 12 мес от начала лечения (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48-0,86;  $p=0,02$ ). Более полное представление о роли прасугреля в терапии NSTEMI будет получено в ходе дальнейшего анализа результатов.

## РКИ ALTITUDE

Доклад H.-H. Parving (Копенгагенский университет и Университет Ааруса, Дания)

РКИ ALTITUDE показало, что добавление к стандартной терапии (ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или БРА) алискирена – прямого ингибитора ренина, снижающего плазменную активность последнего, – не приводит к улучшению исходов при СД 2 типа и нефропатии, наличие которых определяет высокий сердечно-сосудистый риск и ухудшает «почечное выживание». Вследствие этого, а также из-за большого числа побочных эффектов, присущих алискирену, исследование было досрочно прекращено. Соответственно, комбинированная терапия алискиреном и ИАПФ либо БРА у данной категории пациентов признана нецелесообразной и даже опасной.

Пациентов ( $n=8561$ ), получавших стандартное лечение (ИАПФ или БРА), рандомизировали на группы плацебо ( $n=4285$ ) и алискирена ( $n=4272$ ), который назначали по 150 мг/сут в течение 1 мес с последующим приемом 300 мг/сут. В качестве ПКТ была выбрана комбинация сердечно-сосудистых и почечных событий, в частности сердечно-сосудистая смерть; незапланированная госпитализация, обусловленная СН; возникновение терминальной почечной недостаточности; летальный исход, вызванный поражением почек; удвоение концентрации сывороточного креатинина, сохраняющегося в течение  $\geq 1$  мес. Медиана наблюдения составила 32 мес. Частота ПКТ в группе алискирена была равна 17,9%, в группе плацебо – 16,8% (ОР 1,08; 95% ДИ 0,98-1,20;  $p=0,14$ ).

При раздельном анализе составляющих ПКТ выяснилось, что частота некоторых из них оказалась выше у пациентов, получавших алискирен, хотя это отличие и не достигало уровня статистической значимости. Так, в группе алискирена мозговой инсульт возник в 3,4% случаев, а внезапная смерть с успешной реанимацией – в 0,4% случаев. Соответствующие показатели в группе плацебо были равны 2,8% (ОР 1,25; 95% ДИ 0,98-1,60;  $p=0,07$ ) и 0,2% (ОР 2,28; 95% ДИ 0,99-5,23;  $p=0,053$ ).

Наиболее частым побочным эффектом алискирена оказалась гиперкалиемия, которая у лиц, получавших плацебо, встречалась реже (38,7 vs 28,6%). Примечательно, что в группе алискирена уровни сывороточного калия, равные 5,5-5,9 и  $\geq 6$  ммоль/л, регистрировали у 21,0 и 8,8% больных соответственно. Аналогичные концентрации в группе плацебо были у 16,0 и 5,6% пациентов. С гиперкалиемией был связан 1 летальный исход. К другим частым побочным эффектам алискирена относились артериальная гипотензия (12,1 vs 8,0%), диарея (9,6 vs 7,2%) и потеря равновесия (2,8 vs 2,6%).

В ходе обсуждения результатов РКИ ALTITUDE J. Mann (Университет Фридриха Александра, Германия, и Университет МакМастера, Канада) отметил, что причина повышенного риска мозгового инсульта у пациентов, принимавших алискирен, не ясна. В частности, в РКИ ONTARGET, оценивавшем комбинированный прием ИАПФ рамиприла и БРА телмисартана, двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы по сравнению с монотерапией не приводила к повышению такого риска; поэтому нельзя исключить, что данная находка – всего лишь артефакт.

## РКИ WOEST

Доклад W. Dewilde (Больница Тви Сведен, Нидерланды)

РКИ WOEST было посвящено оценке оптимальной антитромбоцитарной терапии после коронарного стентирования у пациентов высокого риска, принимающих пероральные антикоагулянты (ПАК). Согласно полученным результатам, двойная антитромботическая терапия (ПАК + клопидогрель), приводя к геморрагическим осложнениям реже, чем тройная терапия (ПАК + аспирин + клопидогрель), не ассоциируется с более высокой частотой тромботических/тромбоэмболических событий и обуславливает меньшую смертность от всех причин. Длительный прием ПАК обязателен у большинства больных как с ФП, так и с искусственными клапанами сердца. Если таким пациентам проводят чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), то им показано назначение аспирина и клопидогреля. В то же время одновременный прием всех 3 препаратов существенно повышает риск больших кровотечений.

Проспективное РКИ WOEST проводили в 15 датских и бельгийских центрах. Включенные пациенты ( $n=279$ ) принимали ПАК в связи с ФП (69%), наличием искусственного клапана сердца (10%) или другими причинами (например, тромбоэмболиями либо тяжелой систолической СН). Больных рандомизировали на группы двойной (варфарин + клопидогрель в дозе 75 мг/сут;  $n=279$ ) и тройной (варфарин + клопидогрель в дозе 75 мг/сут + аспирин в дозе 80 мг/сут;  $n=284$ ) терапии. Прием клопидогреля продолжался в течение по меньшей мере 1 мес после имплантации непокрытого стента (примерно 30% больных) и 1 года после имплантации покрытого стента (примерно 65%).

Оценку проводили спустя год от начала терапии. ПКТ служил случай кровотечения (согласно большому или малому критерию TIMI). В первичной когорте ожидаемая ежегодная частота кровотечений составила 12%, при этом статистической мощности анализа хватало, чтобы констатировать снижение геморрагических осложнений на 60%. Вторичными конечными точками были ишемические события: комбинация мозгового

инсульта, смерти и ОИМ; тромбоз стенки с последующим вмешательством на вовлеченном сосуде. Анализировались также отдельные компоненты вторичных конечных точек. Средний возраст больных составлял 70 лет. На долю лиц мужского пола приходилось около 80%. У 70% участников отмечалась артериальная гипертензия (АГ), у 70% – гиперхолестеринемия, у 25-30% – СД, ОИМ, СН. Ингибиторы протонной помпы принимали примерно 35% обследованных.

Несмотря на то что критерием исключения было наличие в анамнезе большого кровотечения, язвенной болезни, а также прочих больших факторов риска, геморагические осложнения регистрировались чаще, чем это ожидалось (в течение 1 года у 44,9% больных, получавших тройную терапию). В то же время у пациентов, которые принимали двойную терапию, кровотечения развивались достоверно реже (у 19,5%; ОР 0,36; 95% ДИ 0,26-0,50;  $p < 0,001$ ). Если пороговым считали 75-летний возраст, то такие же результаты получали и во всех основных подгруппах, сформированных по полу, наличию в анамнезе ОКС, показаниям к приему ПАК, установленному стенту. Отличия, найденные между 2 группами, касались только тех минимальных и малых кровотечений, которые были доступны наблюдению (желудочно-кишечные и поверхностные). Межгрупповые отличия по большему (3,3 vs 5,8%;  $p = 0,159$ ) и внутригрупповым (по 3 случая в каждой группе) кровотечениям отсутствовали. У пациентов, получавших двойную терапию, по сравнению с больными, находившимися на тройной терапии, отмечалась меньшая частота комбинированных ишемических событий (11,3 vs 17,7%; ОР 0,60; 95% ДИ 0,38-0,94;  $p = 0,025$ ), и каждый компонент, из которого складывался данный показатель, у больных, принимавших двойную терапию, регистрировался реже (единственным исключением была реваскуляризация, выполняемая в связи с тромбозом стента). По мнению исследователей, у пациентов высокого риска, принимающих ПАК, аспирин после коронарного стентирования назначать не следует. Хотя РКИ WOEST по своему дизайну относится к категории открытых, его результаты обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований, посвященных поиску терапевтической стратегии, поддерживающей у больных высокого риска оптимальный баланс между вероятностью ишемических событий и геморагических осложнений.

#### РКИ Aldo-DHF

Доклад В. Pieske (Медицинский университет Граца, Австрия)

По данным РКИ Aldo-DHF, спиронолактон у больных с диастолической СН достоверно улучшает диастолическую функцию ЛЖ и оптимизирует контроль АД, не влияя при этом на толерантность к физической нагрузке. На долю диастолической СН, которой свойствен плохой прогноз, приходится >50% всех случаев данного заболевания. Доказано, что у больных с систолической СН антагонисты альдостерона обладают благоприятным действием. При диастолической СН, для которой общепринятая терапия до сих пор не разработана, альдостерон также является патогенетически значимым фактором, поскольку, воздействуя на специфические рецепторы, способствует развитию миокардиального фиброза, гипертрофии и повышению сосудистой жесткости.

РКИ Aldo-DHF представляло собой многоцентровое, двойное слепое исследование, в ходе которого были сформированы параллельные группы. Цель

РКИ состояла в оценке безопасности и эффективности антагониста альдостероновых рецепторов спиронолактона; в частности, изучалось влияние годичного приема данного препарата на диастолическую функцию ЛЖ и толерантность к физической нагрузке у больных с диастолической СН. Критериями включения служили документированная СН II-III ФК, эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ хотя бы 1 степени либо ФП, ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , пиковое  $VO_2 < 25$  мл/кг/мин. В качестве ПКТ выбрали 12-месячную динамику диастолической функции ЛЖ (по показателю E/e') и максимальной толерантности к физической нагрузке (по показателю пикового  $VO_2$ ). Средний возраст обследованных составлял 67 лет. Среди больных было 52% женщин, доля пациентов со II ФК равнялась 85%. Больных рандомизировали на группы спиронолактона ( $n = 213$ ) и плацебо ( $n = 209$ ). Исходно в указанных группах показатель E/e' составлял  $12,7 \pm 3,6$  и  $12,8 \pm 4,4$ ; пиковое  $VO_2$  –  $16,3 \pm 3,6$  и  $16,4 \pm 3,5$  мл/кг/мин соответственно. Медиана NT-proBNP у больных, принимавших спиронолактон, была равна 179 нг/л (81-276 нг/л), а у пациентов, получавших плацебо, – 148 нг/л (80-276 нг/л). На момент включения примерно у 92% лиц отмечалась контролируемая АГ. Среднее значение расчетной скорости клубочковой фильтрации составляло 78 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Спинолактон в дозе 25 мг/сут достоверно ( $p < 0,001$ ) улучшал диастолическую функцию ЛЖ, не оказывая при этом влияния на толерантность к физической нагрузке. Указанный эффект прослеживался во всех основных подгруппах.

Препарат вызывал обратное развитие структурного ремоделирования сердечной мышцы (об этом судили по индексу массы миокарда ЛЖ;  $p = 0,009$ ) и достоверное снижение плазменной концентрации NT-proBNP ( $p = 0,03$ ). В то же время положительной динамики ФК СН, индекса объема левого предсердия и качества жизни не наблюдалось. Кроме того, спиронолактон начиная с 3-го месяца приема снижал как систолическое, так и диастолическое АД, причем влияние препарата на структуру и функцию ЛЖ сохранялось и после введения поправки на его гипотензивный эффект. Побочные реакции регистрировались значительно чаще среди пациентов, принимавших спиронолактон. В частности, отмечали небольшое снижение почечной функции (у 36% больных в группе активной терапии vs 21% участников группы плацебо;  $p < 0,001$ ); возникновение либо прогрессирование анемии (16 vs 9%;  $p = 0,03$ ); гинекомастию (4 vs <1%;  $p = 0,02$ ); небольшой прирост сывороточного калия, концентрация которого не достигала уровня гиперкалиемии (21 vs 11%;  $p = 0,005$ ). В группе спиронолактона наблюдался 1 летальный исход, тогда как в группе плацебо случаи смерти отсутствовали. Межгрупповых отличий по частоте госпитализаций не было.

Дополнительная информация об отдаленных эффектах терапии спиронолактоном будет получена в многоцентровом международном двойном слепом РКИ TOPSAT, результаты которого планируется обнародовать в 2013 г. Данное исследование включает 3515 пациентов с СН, ФВ ЛЖ которых  $\geq 45\%$ . РКИ длится около 6 лет, ожидаемая средняя продолжительность наблюдения за больными составит  $\geq 3,45$  года. ПКТ служит комбинация сердечно-сосудистой смерти, остановки сердца с успешной реанимацией и госпитализация, обусловленная СН.

Продолжение следует.

Подготовил Глеб Данин



## АНОНС

### ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

повідомляє,

що у 2013 р.

будуть проведені такі заходи:

- науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної кардіології», присвячена пам'яті академіка М.Д. Стражеска (5-6 березня, м. Київ)
- ревматологічна конференція «Коморбідність і системність уражень органів у разі ревматичних хвороб» (14-15 березня, м. Київ)
- міжнародна науково-практична конференція національних асоціацій кардіологів, фахівців з невідкладної кардіології, Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу, Середземноморської ліги з тромбоемболічних захворювань «Тромбози і протитромботична терапія у випадку серцево-судинних захворювань» (4-6 квітня, м. Київ)
- науково-практична конференція Асоціації з інтервенційної кардіології «XII квітневий курс з коронарних реваскуляризацій» (17-19 квітня, м. Київ)
- III Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Сучасні досягнення в попередженні та лікуванні серцевої недостатності: шляхи впровадження в Україні» (25-26 квітня, м. Київ)
- III Науково-практична конференція «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих із порушеннями серцевого ритму» (16-17 травня, м. Київ)
- науково-практична конференція Асоціації протиартеріальної гіпертензії «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні» (29-30 травня, м. Київ)
- XIV Національний конгрес кардіологів України (18-20 вересня, м. Київ)
- науково-практична конференція Асоціації аритмологів України «Новітні досягнення в аритмології» (4 жовтня, м. Алушта, АР Крим)
- VI Національний конгрес ревматологів України (23-25 жовтня, м. Київ)
- науково-практична конференція Українського товариства з атеросклерозу «Новітні методи профілактики, діагностики та лікування атеросклерозу» (14 листопада, м. Київ)
- науково-практична конференція «Українські та міжнародні консенсуси щодо профілактики та лікування серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань» (11-12 квітня, м. Дніпропетровськ; 21-22 травня, м. Херсон; 31 жовтня – листопада, м. Львів; 8-9 листопада, м. Івано-Франківськ; 28-29 листопада, м. Житомир)

## АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України  
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю

### Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дванадцяті Данилевські читання)

14-15 березня, м. Харків

Місце проведення:

Харківський національний медичний університет (пр-т Леніна, 4, корпус Б)

#### Пріоритетні програмні питання

- Чинники і механізми формування ендокринопатій
- Епідеміологія ендокринних захворювань: тенденції та прогнози
- Сучасні технології діагностики, терапії і реабілітації хворих з ендокринною патологією
- Удосконалення спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню

У рамках конференції буде проведено семінар «Нові здобутки експериментальної ендокринології як підґрунтя для розробки перспективних шляхів корекції ендокринопатій».

Оргкомітет забезпечує видання тез і рекламних матеріалів, а також надання доповідей на технічних засобах для демонстрації матеріалів.

#### Оргкомітет

Тел.: +38 (057) 700-45-39

+38 (057) 700-45-42

Тел./факс: +38 (057) 700-45-38