

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕНСИВНОГО РЕЖИМА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНЫМ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ВНУТРИЧЕРЕПНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ATACH-2 (ACUTE CEREBRAL HEMORRHAGE ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT OF ACUTE CEREBRAL HEMORRHAGE II)

Источник: Qureshi A.I., Palesch Y.Y., Barsan W.G., et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1033–1043.

Предпосылки к проведению исследования

Острое повышение артериального давления (АД) как ответная реакция на развитие внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) отмечается часто и может быть связано с распространением гематомы и увеличением смертности. В исследовании *INTERACT2 (The second Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial)*, включавшем больных со спонтанным ВЧК, у которых уровень систолического артериального давления (САД) в течение 6 ч после развития клинических проявлений был в диапазоне от 150 до 220 мм рт.ст. Смертность и частота развития инвалидности у больных, рандомизированно распределенных в группу интенсивного снижения САД до целевого уровня менее 140 мм рт.ст. в течение 1 ч, была статистически незначимо ниже по сравнению с группой больных, распределенных в группу тактики лечения, соответствующей клиническим рекомендациям, при котором целевой уровень САД составлял менее 180 мм рт.ст., с возможностью применения различных антигипертензивных препаратов — АГП (абсолютное различие 3,6%; $p=0,06$).

Исследование *ATACH-2* было разработано для оценки эффективности быстрого снижения САД у больных с ВЧК в более ранние сроки после развития клинических проявлений по сравнению с ранее выполненными исследованиями. Исследование основывалось на данных о том, что распространение гематомы, а также смертность и частота развития инвалидности могут быть снижены при очень раннем и более интенсивном снижении уровня САД у больных с высоким риском развития таких исходов вследствие высокого уровня САД (от 170 до 200 мм рт.ст. и более) в момент обращения за медицинской помощью.

Цель исследования

Оценить относительную эффективность применения более интенсивного режима антигипертензивной терапии по сравнению с менее интенсивным у больных со спонтанным внутричерепным супратенториальным кровоизлиянием в течение первых 4,5 ч после развития его клинических проявлений с продолжением исследуемой терапии в течение последующих 24 ч.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное открытое исследование; продолжительность наблюдения 3 мес после выписки из стационара.

Больные

В исследование включали больных 18 лет и старше со спонтанным внутричерепным супратенториальным кровоизлиянием при оценке по шкале *Glasgow Coma Scale (GCS)* 5 баллов и более (диапазон оценки по шкале от 3 до 15 баллов; более низкой оценке по шкале соответствует более тяжелое состояние) в момент доставки в отделение неотложной помощи и при объеме внутриматочной гематомы менее

60 см³ по данным первой компьютерной томографии (КТ), если антигипертензивная терапия у них могла быть начата в течение 4,5 ч после развития клинических проявлений. Для включения в исследование требовалось, чтобы в период между развитием клинических проявлений и началом внутривенного введения АГП хотя бы одно значение САД достигало 180 мм рт.ст. или более. Терапия могла начинаться до рандомизации с целью снижения САД менее 180 мм рт.ст., что соответствует рекомендациям Американской ассоциации специалистов по лечению инсульта, но больные не могли быть включены в исследование, если САД снижалось до уровня менее 140 мм рт.ст. до рандомизации. Подробно исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в таблице.

Вмешательство

Вначале предполагалось включение больных в исследование в течение первых 3 ч после развития клинических проявлений, но затем продолжительность этого периода была увеличена до 4,5 ч. Такое увеличение основывалось на получении новых данных, позволявших предполагать, что частота распространения гематомы, снижение которой было основной целью снижения САД, будет одинакова у больных, которые обращаются за медицинской помощью в течение 0–3 ч и в период от 3 до 4,5 ч после развития клинических проявлений. Кроме того, результаты предварительного исследования подтверждали возможность уменьшения распространения гематомы и снижения смертности или развития инвалидности в случае снижения САД в течение 4,5 ч после развития клинических проявлений ВЧК.

Таким образом, начало внутривенного введения АГП в соответствии с протоколом исследования и рандомизация должны были быть в течение 4,5 ч после развития клинических проявлений ВЧК.

Рандомизация выполнялась централизованно с помощью сайта, расположенного в Интернете, с использованием алгоритма минимизации в сочетании с методом несимметричной монеты для обеспечения равномерного распределения больных в группы определенной тактики в разных исследовательских центрах, с разной оценкой по шкале *GCS*, разного возраста (больные были разделены по возрасту на 7 страт), а также в зависимости от наличия или отсутствия внутрижелудочкового кровоизлияния при включении в исследование. Члены независимого комитета подтверждали клинические исходы, включенные в показатели безопасности, а также оценивали степень соблюдения протокола исследования в исследовательских центрах с помощью обзора кратких отчетов о полученных данных и записей в медицинской документации, которые предоставлялись в отсутствие идентифицирующей информации.

Цель терапии состояла в снижении и поддержании минимального уровня САД в течение каждого часа в диапазоне от 140 до 179 мм рт.ст. в группе стандартного режима терапии (СРТ) и в диапазоне от 110 до 139 мм рт.ст. в группе интенсивного режима терапии (ИРТ) в течение 24 ч после рандомизации. До рандомизации допускалось внутривенное введение АГП, включая нитраты, с целью снижения САД менее 180 мм рт.ст., но больные не включались в исследование, если САД было ниже 140 мм рт.ст. После рандомизации нитраты, вводимый внутривенно, считался АГП первого ряда и его введение начинали с дозы 5 мг/ч, а затем при необходимости увеличивали скорость введения на 2,5 мг/ч каждые 15 мин до достижения максимальной скорости введения 15 мг/ч. Если уровень САД оставался выше целевого, несмотря на применение нитратов в максимальной дозе в течение 30 мин, применяли второй заранее определенный АГП лабеталол, который также вводили внутривенно. В странах, где лабеталол был недоступен, в таких случаях внутривенно вводили дилтиазем или урапидил. Дополнительную терапию проводили на основании наилучших имеющихся доказательств и в соответствии с клиническими рекомендациями Американской ассоциации специалистов по лечению инсульта и рекомендациями европейских экспертов по лечению ВЧК.

В ходе выполнения исследования оценивали преимущества или отсутствие таковых при снижении САД. Терапия считалась неуспешной, если в течение 2 ч после рандомизации в группе ИРТ не достигался целевой уровень САД менее 140 мм рт.ст., а в группе СРТ уровень САД был менее 180 мм рт.ст. Кроме того, терапия считалась неуспешной, если минимальный уровень САД в течение каждого часа был выше верхней границы целевого диапазона для 2 последовательных часов в течение периода от 2 до 24 ч после рандомизации. Не предпринимались попытки для того, чтобы скрыть от больных или лечащих врачей информацию о результатах распределения больных в группу определенной тактики.

Через 24 ч после начала применения АГП выполняли КТ головы без использования какого-либо контрастного вещества. Изображение, полученное при исходной КТ и КТ, выполненной через 24 ч после начала антигипертензивной терапии, отправляли в основной центр анализа изображений. Специалист анализировал изображения в отсутствие информации о результатах распределения больных в группы определенной тактики, а также информации о времени получения изображения, с помощью которого определялась локализация кровоизлияния, наличие или отсутствие крови в желудочках и объем паренхиматозной гематомы. Граница гематомы определялась с помощью компьютерной программы для обработки изображений с использованием пороговой плотности в каждом срезе с последующей ручной коррекцией, которая выполнялась в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики. С помощью компьютерного анализа получали данные об общем объеме гематомы путем суммирования всех объемов (произведение площади и толщины срезов) для всех срезов, содержащих гематому. О развитии тяжелых нежелательных явлений (НЯ) сообщали систематически, вплоть до 3 мес после рандомизации. О развитии нетяжелых НЯ также сообщали системати-

чески вплоть до 7-х сут и до выписки из стационара (в зависимости от того, что наступит раньше).

Наблюдение за больными после выписки из стационара включало телефонный контакт через 1 мес и обследование во время посещения исследовательского центра через 3 мес. С помощью интервью по телефону персонал исследовательского центра получал информацию о развитии тяжелых НЯ и смерти. Данные, получаемые при посещении больным исследовательского центра через 3 мес после выписки, включали оценку по модифицированной шкале Ранкина — мШР, с помощью которой определяют степень инвалидности или зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни — шкала от 0 (отсутствие ограничений) до 6 (смерть); оценку качества жизни с помощью опросника *EQ-5D (European Quality of Life-5 Dimensions)*; а также получение данных о развитии тяжелых НЯ и о результатах физического и неврологического исследования. Оценка выполнялась квалифицированным исследователем, который не участвовал в рандомизации, лечении, а также ведении больного во время пребывания в стационаре.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: доля больных, у которых отмечались такие неблагоприятные исходы как развитие инвалидности, соответствующей средней или тяжелой степени, или смерть (оценка по мШР от 4 до 6 баллов; далее такая оценка будет обозначаться как «смерть или развитие инвалидности») через 3 мес после рандомизации. Дополнительные показатели: оценка качества жизни по шкале *EQ-5D* и визуальной аналоговой шкале через 3 мес после рандомизации, а также доля больных с увеличением объема гематомы на 33% и более по данным КТ, выполненной через 24 ч после рандомизации, по сравнению с ее объемом по данным первой КТ.

Оценка качества жизни *EQ-5D* с помощью утилитарного индекса (диапазон оценки по шкале от -0,109, которая соответствует наименее благоприятному состоянию здоровья, до 1, которая соответствует наиболее благоприятному состоянию здоровья; в случае смерти оценка составляет 0), была выведена с использованием предложенного *J.W. Shaw* метода взвешивания значений, полученных с помощью оценки ответов на 5 вопросов о способности к передвижению, способности к самообслуживанию, боли или ощущениях дискомфорта, тревоги и депрессии. Оценка по визуальной аналоговой шкале *EQ-5D* получали на основании указаний больными восприятия своего состояния здоровья на шкале с диапазоном значений от 0 (значение 0 соответствовало смерти как наихудшему состоянию здоровья) до 100 (наилучшее состояние здоровья). Показатели безопасности включали: 1) данные об ухудшении неврологических симптомов, которые оценивали как снижение оценки по шкале *GCS* на 2 балла или более по сравнению с исходной оценкой или увеличение оценки по шкале *National Institutes of Health Stroke Scale* (диапазон оценки по шкале от 2 до 42 баллов; более высокой оценке по шкале соответствует более тяжелый инсульт), которое не было обусловлено применением седативных или снотворных средств, а продолжительность которого было не менее 8 ч в течение 24 ч после рандомизации; 2) частоту развития тяжелых НЯ в течение 72 ч после рандомизации, которые, по мнению исследователя,

были связаны с применением исследуемой терапии; 3) смертность в течение 3 мес после рандомизации.

Результаты

Первый больной был включен в исследование в мае 2011 г., а последний — в сентябре 2015 г. Исследование выполнялось в 100 исследовательских центрах, расположенных в США, Японии, Китае, на Тайване, в Южной Корее и Германии. В целом были обследованы 8532 больных, из которых 1000 были рандомизированы: по 500 больных в группу ИРТ и группу СРТ. Средний возраст включенных в исследование больных достигал 61,9 года; 38% женщины; 56,2% представители монголоидной расы. Средний уровень САД при включении в исследование составлял $200,6 \pm 27$ мм рт.ст. Исходные демографические и клинические данные больных, включенных в исследование, были сходными в обеих группах.

Средняя продолжительность периода между развитием клинических проявлений ВЧК и рандомизацией в группе ИРТ достигала $182,2 \pm 57,2$ мин, а в группе СРТ — $184,7 \pm 56,7$ мин. Средний уровень минимального САД в течение первых 2 ч после рандомизации в группе ИРТ составлял $128,9 \pm 16$ мм рт.ст., а в группе СРТ — $141,1 \pm 14,8$ мм рт.ст.

В группе ИРТ и группе СРТ основная цель терапии не была достигнута у 12,2% и 0,8% больных соответственно ($p < 0,001$), а дополнительная цель лечения не была достигнута у 15,6% и 1,4% больных соответственно ($p < 0,001$). Среди умерших больных частота стойкого прекращения применения исследуемой терапии в группе ИРТ и группе СРТ отмечалась в 61% и 75% случаев соответственно.

При оценке основного показателя у 961 больного такие неблагоприятные клинические исходы, как смерть или развитие инвалидности в группе ИРТ и группе СРТ отмечались у 38,7% и 37,7% больных соответственно. Результаты анализа основного показателя, при котором использовали метод множественного восстановления данных для 39 больных, у которых были пропущены данные об исходах, и который выполняли с учетом возраста, исходной оценки по шкале GCS и наличия или отсутствия внутрижелудочкового кровоизлияния, свидетельствовали о том,

что $OR = 1,04$ (при 95% ДИ от 0,85 до 1,27). По результатам запланированного анализа чувствительности, при котором подставляли данные, соответствующие наименее благоприятному исходу, $OR = 1,04$ (при 95% ДИ от 0,85 до 1,26). Не было отмечено статистически значимых различий между группами по порядковому распределению оценки по мШР через 3 мес. По данным вторичного регрессионного логистического анализа пропорциональных шансов, общее $OШ = 1,07$ ($p = 0,56$) в отсутствие нарушения допущения о пропорциональности шансов. Результаты анализа основного показателя в подгруппах больных с определенными характеристиками свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий. Кроме того, ни показатели, оцениваемые по шкале EQ-5D, ни доля больных в процентах, у которых отмечалось увеличение объема гематомы, статистически значимо не различались между группами.

Не отмечалось статистически значимых различий между группами по смертности в течение 3 мес или по выраженности ухудшения неврологических симптомов через 24 ч после рандомизации. Частота развития НЯ, связанных с исследуемой терапией, в течение 72 ч после рандомизации в группе ИРТ и группе СРТ составляла 1,6% и 1,2% соответственно. Однако число больных, у которых в течение 3 мес после рандомизации развились любые тяжелые НЯ, была выше в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ (такие НЯ развились у 25,6% и 20% больных соответственно; стандартизованный $OR = 1,30$ при 95% ДИ от 1,00 до 1,69; $p = 0,05$).

Частота развития НЯ, обусловленных поражением почек, в течение 7 сут после рандомизации статистически значимо чаще отмечалась в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ (такие НЯ развились у 9% и 4% больных соответственно; $p = 0,002$). Не было отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития любых других НЯ.

Выводы

Лечение больных с ВЧК с целью достижения целевого уровня САД от 110 до 139 мм рт.ст. не приводит к снижению смертности и частоты развития инвалидности по сравнению с лечением до целевого уровня САД от 140 до 179 мм рт.ст.

ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЯТОРА У БОЛЬНЫХ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НЕИШЕМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ DANISH (A DANISH RANDOMIZED, CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR IN PATIENTS WITH NON-ISCHEMIC SYSTOLIC HEART FAILURE ON MORTALITY)

Источник: Kober L., Thune JJ., Nielsen J.C., et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1221–1230.

Предпосылки к проведению исследования

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, у больных с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) профилактическая установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) относится к рекомендациям I класса. Однако имеются гораздо более убедительные доказательства эффективности такой тактики при СН у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению с СН, вызванной другими причинами. В течение последних 20 лет были получены данные о том, что установка ИКД сопровождается существенным снижением частоты внезапной смерти и общей смертности у больных с ИБС. У больных с СН, не имеющих ИБС, в ходе выполнения одного исследования отмечалась связь между установкой ИКД и снижением смертности, обусловленной аритмиями, но не было ни одного исследования, результаты которого убедительно подтверждали бы влияние такого вмешательства на общую смертность. Результаты исследования *COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure)*, включавшего 1520 больных с СН, соответствующей или определенному функциональному классу (ФК) по классификации *NYHA (New York Heart Association)*, которых распределяли в группу применения оптимальной лекарственной терапии, группу имплантации устройства для ресинхронизирующей терапии и внутрисердечной кардиоверсии-дефибрилляции (РСТ-ВСД) или группу имплантации комбинированного устройства для ресинхронизирующей терапии и внутрисердечной кардиоверсии-дефибрилляции (РСТ-ВСД), свидетельствовали о статистически значимом снижении общей смертности в группе РСТ-ВСД, но применение устройства для РСТ-ВСД не имело преимуществ перед изолированным применением РСТ. Было выполнено только одно рандомизированное клиническое исследование (РКИ) *SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)*, включавшее больных с сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка (СНснСФЛЖ), в ходе выполнения которого отмечалось статистически значимое преимущество установки ИКД. В это исследование был включен 2521 больной, и 50% из них были со СНснСФЛЖ. Следует, однако, отметить, что положительный эффект установки ИКД был подтвержден только у больных с СН, относящихся ко II ФК по классификации *NYHA*, и в исследовании не было больных, у которых применялась РСТ. Кроме того, с момента окончания исследования *SCD-HeFT* изменилась лекарственная терапия больных с СН.

Цель исследования

Проверить гипотезу об эффективности установки ИКД у больных с клиническими проявлениями хронической СН, сниженной ФВ ЛЖ и повышенной концентрацией натрийуретического пептида в крови, которые

находятся в стабильном состоянии, как при наличии потребности в РСТ, так и в ее отсутствие.

Структура исследования

Предпринятое по инициативе исследователей многоцентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование, выполненное во всех центрах Дании, в которых устанавливают ИКД.

Больные

В исследование включали больных с клиническими проявлениями СНснСФЛЖ (ФВ ЛЖ 35% и менее), соответствующей II или III ФК по классификации *NYHA* или IV ФК по классификации в случае предполагаемой РСТ, у которых был повышенный уровень *N*-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови. ФВ ЛЖ и определенная концентрация *N*-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови, которые были критериями включения в исследование, должны были оцениваться после увеличения доз ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и β -блокаторов до целевых, которые должны были по возможности соответствовать целевым дозам, указанным в клинических рекомендациях. Неишемическая природа СН обычно подтверждалась данными коронарографии, несмотря на то, что нормальные результаты компьютерной томографической (КТ) ангиографии или оценки перфузии миокарда с помощью радиоизотопных методов также считались приемлемыми. Допускалось включение больных, у которых имелось поражение в виде 1 или 2 стенозированных коронарных артерий, если выраженность коронарной болезни сердца считалась недостаточной для развития систолической дисфункции ЛЖ. Больные с имплантированным ранее стандартным электрокардиостимулятором могли включаться в исследование, если они хотели поменять устройство или усовершенствовать его. В исследование не включали больных с фибрилляцией предсердий, у которых ЧСС превышала 100 уд/мин, и больных с почечной недостаточностью, у которых проводился гемодиализ.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу установки ИКД (группа ИКД) или группу стандартной тактики лечения (группа сравнения). Рандомизацию выполняли с помощью компьютерной программы, расположенной в Интернете, с использованием перемешанных блоков по 2–6 больных в каждом блоке, и стратификацией с учетом исследовательского центра и предполагаемой имплантации устройства для РСТ. Решение об имплантации устройства для РСТ должно было быть принято до рандомизации. Установку ИКД (или устройства для РСТ или устройства, совмещающего функции ИКД и РСТ) предполагалось выполнять не позднее, чем через 4 нед после рандомизации. Все больные должны были посещать исследовательский центр через 2 мес после рандомизации, а затем каждые 6 мес до окончания исследования. Программирование

устройства и наблюдение за работой ИКД выполняли в соответствии со стандартной клинической практикой.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: общая смертность. Дополнительные показатели: частота внезапной смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); частота остановки кровообращения с успешной реанимацией или развития устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ); изменение качества жизни (результаты оценки качества жизни не представлены в данном отчете о результатах исследования). При оценке частоты развития внезапной смерти от осложнений заболевания сердца (ВСОЗС), вероятно, в некоторых случаях учитывали случаи смерти от осложнений сосудистых заболеваний, так как при подтверждении клинических исходов стала очевидной невозможность во многих случаях разделения ВСОЗС и внезапной смерти от осложнений сосудистых заболеваний. В то же время, поскольку термин «внезапная смерть от осложнений заболевания сердца» был включен в протокол исследования и описание неблагоприятных исходов, такой термин был сохранен. Частоту развития инфекции, связанной с имплантированным устройством, оценивали с помощью запланированного показателя безопасности; другие исходы оценивались на основании сообщений об их развитии. Члены комитета по классификации клинических исходов с помощью заранее определенных критериев подтверждали все клинические исходы, которые предполагалось оценивать в ходе выполнения исследования, в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики.

Результаты

С 7 февраля 2008 г. по 30 июня 2014 г. в целом в 5 центрах в исследование были включены 1116 больных: в группе ИКД и группу сравнения 556 и 560 больных соответственно. В целом группы существенно не различались по основным характеристикам. В обеих группах у 58% больных было имплантировано устройство для РСТ. У большинства больных применялись доступные в период выполнения исследования лекарственные средства для лечения СН в целевых дозах, соответствующих клиническим рекомендациям, а у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса и уширенным комплексом QRS (продолжительность QRS 150 мс и более) в 93% случаев применялась РСТ.

В группе ИКД у 4 больных потребовались 2 попытки имплантации устройства, а 14 больным ИКД не был установлен (1 больной умер до имплантации, у 2 больных была неуспешная попытка имплантации и 11 больных отказались от продолжения участия в исследовании до попытки имплантации). Медиана продолжительности периода между рандомизацией и установкой ИКД достигала 31 сут (межквартильный диапазон — МКД от 19 до 43 сут). В группе контроля ИКД был установлен в целом у 27 больных (у 24 больных в связи с эпизодом аритмии и у 3 больных по требованию лечащего врача). В ходе выполнения исследования в группе ИКД батарея ИКД была заменена у 85 (15,3%) больных, а у 30 больных устройство было извлечено и стойко деактивировано в связи с развитием инфекции или по требованию.

Данные о частоте развития всех неблагоприятных исходов были получены до 30 июня 2016 г. Медиана продолжительности наблюдения составляла 67,6 мес (МКД — от 49 до 85 мес), и ни для одного больного не

были пропущены данные о развитии клинического исхода, включенного в основной показатель.

В группе ИКД и группе сравнения умерли от любой причины 120 больных и 131 больной соответственно, то есть основной показатель достигал 21,6% и 23,4% соответственно, что отвечало частоте развития такого исхода в группе ИКД и группе сравнения: 4,4 и 5 случаев на 100 человеко-лет соответственно. Отношение риска смерти от любой причины в группе ИКД по сравнению с группой сравнения составляло 0,87 (при 95% ДИ от 0,68 до 1,12; $p=0,28$). По данным проверки пропорциональности риска с помощью остатков Шенфельда, значение p составляло 0,054.

Смертность от осложнений ССЗ в группе ИКД и группе сравнения достигала 13,8% и 17% соответственно (отношение риска 0,77 при 95% ДИ от 0,57 до 1,05; $p=0,10$). Частота ВСОЗС в группе ИКД и группе сравнения составляла 4,3% и 8,2% соответственно (отношение риска 0,50 при 95% ДИ от 0,31 до 0,82; $p=0,005$). Группы статистически значимо не различались по частоте развития клинических исходов, включенных в комбинированный показатель частоты остановки кровообращения с успешной реанимацией или развития устойчивой ЖТ. В группе ИКД у 17,4% больных отмечалось прекращение ЖТ за счет антитахикардической стимуляции и у 11,5% обособанный разряд ИКД в связи с развитием фибрилляции желудочков или ЖТ с высокой частотой ритма.

Результаты анализа в подгруппах свидетельствовали о сходном эффекте вмешательства во всех подгруппах больных в зависимости от определенных характеристик, за исключением возраста; для этой характеристики было установлено статистически значимое взаимодействие с эффективностью вмешательства (для $p=0,009$ взаимодействия). Общая смертность была статистически значимо ниже у больных моложе 68 лет по сравнению с больными 68 лет или старше (отношение риска 0,64 при 95% ДИ от 0,45 до 0,90; $p=0,01$). Эффект установки ИКД не зависел от имплантации устройства для РСТ ($p=0,73$ для взаимодействия).

Инфекции имплантированного устройства в группе ИКД и группе сравнения отмечались у 4,9% и 3,6% больных соответственно ($p=0,29$). У больных, которым не имплантировали устройства для РСТ, риск развития инфекции устройства был выше в группе ИКД по сравнению с группой сравнения (у 5,1% и 0,8% больных соответственно; отношение риска 6,35 при 95% от 1,38 до 58,87; $p=0,006$). Необоснованный разряд ИКД в группе ИКД отмечался у 33 больных (5,9%); причем 28 таких разрядов было обусловлено фибрилляцией предсердий, 4 разряда вследствие повышенной чувствительности устройства и 1 разряд был обусловлен суправентрикулярной аритмией, отличной от фибрилляции предсердий. У 1 больного ИКД был деактивирован в связи с несколькими необоснованными разрядами. Другие осложнения в период имплантации устройства были нечастыми и развивались в обеих группах, так как у большего числа больных в группе сравнения было установлено устройство для РСТ.

Выводы

Профилактическая установка ИКД у больных с клиническими проявлениями СНсСФЛЖ, которая не обусловлена коронарной болезнью сердца, не сопровождалась статистически значимым снижением общей смертности по сравнению со стандартным лечением.

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ОМЕГА-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ФОРМЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ OMEGA-REMODEL (OMEGA-3 ACID ETHYL ESTERSON LEFT VENTRICULAR REMODELING AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION)

Источник: Heydari B., Abdullah S., Pottala J.V., et al. Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esteron Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction: The OMEGA-REMODEL Randomized Clinical Trial // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – P. 378–391.

Предпосылки к проведению исследования

Доклинические данные о положительном влиянии применения омега-3 жирных кислот (О-ЗЖК), источником которых служил рыбий жир, на сердечно-сосудистую систему, проверяли в ходе выполнения крупных клинических исследований, включавших больных острым инфарктом миокарда (ОИМ). Результаты открытого рандомизированного клинического исследования (РКИ) *GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) – Prevenzione*, включавшего 11 324 больных, которых распределяли в группу приема О-ЗЖК по 1 г в день или группу плацебо, свидетельствовали о снижении смертности на 20% при использовании О-ЗЖК. Однако с усовершенствованием подходов к лечению больных ОИМ сообщения о преимуществах применения О-ЗЖК становились противоречивыми. Известно, что выполнение изображений с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца позволяет получить серию количественных данных о структуре левого желудочка (ЛЖ) и его функции, а также о размере инфаркта и распространении внеклеточного матрикса в неинфарцированном миокарде.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что применение О-ЗЖК по 4 г в день в дополнение к оптимальной стандартной лекарственной терапии в течение 6 мес приводит к замедлению негативного ремоделирования ЛЖ у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Структура исследования

Перспективное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; продолжительность наблюдения 6 мес.

Больные

Исследование выполнялось в 3 медицинских центрах с возможностью оказания высокоспециализированной медицинской помощи, которые расположены в Бостоне, штат Массачусетс, США. В исследование включали больных старше 21 года, которых госпитализировали в связи с развитием острого инфаркта миокарда (ОИМ), диагностированного на основании: 1) клинических проявлений, соответствующих острому коронарному синдрому; 2) результатов серии тестов на тропонин Т (или I), которые соответствуют острому повреждению миокарда и при концентрации таких биомаркеров в крови более 0,5 нг/мл и 3) наличия гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий по данным ангиографии. Больных включали в исследование в период между июнем 2008 г. и августом 2012 г. Критерии исключения: ИМ, обусловленный вмешательством на сердце; предполагаемая продолжительность жизни менее 1 года; наличие клинических показаний к терапии О-ЗЖК; развивающаяся

беременность и наличие абсолютных противопоказаний к выполнению МРТ. Всем больным применяли стандартную лекарственную терапию, назначенную по усмотрению лечащего кардиолога. Протокол исследования был одобрен экспертным советом в каждом исследовательском центре и все больные подписывали информированное согласие.

Вмешательство

Исследование финансировалось только Национальным институтом здоровья США, а компания *Glaxo Smith Kline (Research Triangle Park, Северная Каролина, США)* предоставляла исследуемые препараты (О-ЗЖК или плацебо). Фармацевты, принимающие участие в исследовании, в каждом центре распределяли больных в соотношении 1:1 в группу приема О-ЗЖК или плацебо с использованием блочковой схемы рандомизации 2x2 для возраста (старше 70 лет) и передней локализации ИМ с применением двойного слепого метода. Блочковая рандомизация выполнялась участвующими в исследовании фармацевтами с помощью кодов, генерируемых компьютерной программой. Больные посещали исследовательский центр до начала применения исследуемого препарата через 14–28 сут после перенесенного ИМ, а также после завершения терапии через 6 мес после ИМ. При посещении исследовательского центра получали информацию о факторах риска (ФР) развития коронарной болезни сердца (КБС), а также о подробных характеристиках перенесенного ИМ, нежелательных явлениях. Кроме того, больные заполняли стандартизованные анкеты об образе жизни и пищевых привычках. Больным выполняли МРТ сердца и брали образцы крови. Все процедуры исследования в исследовательском центре выполнялись врачом, участвующим в исследовании, или в его присутствии.

Во время посещения исследовательского центра до начала приема исследуемого препарата включенным в исследование больным выдавался исследуемый препарат и больных инструктировали принимать его по 4 капсулы в день (каждая капсула содержала 1 г препарата) во время еды. Исследуемым препаратом была либо *Lovaza*, содержащая эйкозапентаеновую кислоту — ЭПК (около 465 мг) в форме этилового эфира и докозагексаеновую кислоту — ДГК (около 375 мг; *Glaxo Smith Kline*) или плацебо, содержащее кукурузное масло (600 мг линолевой кислоты в отсутствие О-ЗЖК и менее 0,05% трансжирных кислот). Всех больных консультировали по поводу образа жизни, включая стандартные рекомендации по поводу пищевого рациона, которые приняты для больных, перенесших ИМ, но в отсутствие специфических рекомендаций по поводу употребления О-ЗЖК с пищей. Всем больным

рекомендовали воздерживаться употреблять продукты рыбьего жира, продаваемые без рецепта.

Протокол МРТ сердца включал оценку функции сердца с помощью записи изображения, а также картирование миокарда с помощью T2-взвешенного МРТ изображения как без использования контраста, так и после контрастирования, а также анализ изображения с оценкой позднего усиления сигнала гадолинием. T1-взвешенное изображение анализировали с помощью градиент-эхо последовательности (размещение по 3 коротким осям, с центрированием в середине желудка) до введения гадолиния и через 5, 15 и 25 мин после внутривенного введения гадолиния (*Magnevist, Bracco*). Изображения анализировали с помощью специального пакета программ (*QMass, Medis Inc*, Роли, штат Северная Каролина, США) в отсутствие информации о клинических данных, времени выполнения МРТ сердца и результатах распределения больных в группу определенной тактики. Общий размер инфаркта измеряли как массу инфарктированного миокарда (в граммах) и как процент от общей массы ЛЖ (по данным изображений, полученных после усиления гадолинием). Изображения ЛЖ, полученные по короткой оси сердца после усиления гадолинием и получения T1-взвешенного изображения, анализировали по сегментам в соответствии с 16-сегментарной моделью, предложенной экспертами Американской ассоциации кардиологов.

В образцах крови измеряли уровень жирных кислот в эритроцитах и определяли концентрацию следующих биомаркеров: биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, миопероксидаза, связанная с липопротеином фосфолипаза А2, фибриноген), активации нервных и гормональных систем (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, цистатин С) и фиброза миокарда (*ST2* — стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, галектин-3). Содержание жирных кислот в эритроцитах, которое имеет связь с уровнем О-3ЖК в миокарде и не зависит от недавнего употребления их с пищей, оценивали с помощью газовой хроматографии с использованием пламенно-ионизационного детектора. Индекс омега-3 рассчитывали путем суммирования количества ЭПК и ДГК и выражали в виде процента от общего содержания жирных кислот в эритроцитах.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: выраженность обратного ремоделирования ЛЖ, которая оценивалась с помощью изменения индекса конечного систолического объема левого желудочка (ИКСОЛЖ, в мл на 1 м² площади поверхности тела) по данным МРТ сердца через 6 мес после начала приема терапии. Дополнительные показатели: 1) выраженность фиброза миокарда, которую оценивали с помощью объема внеклеточной фракции миокарда в отдаленных от ОИМ участках миокарда; 2) общий размер инфаркта; 3) фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Кроме того, в начале исследования планировали оценивать частоту внезапной смерти в ходе наблюдения, но затем от такого показателя было решено отказаться по рекомендации членов комитета по наблюдению за данными и безопасностью в связи с предположением о низкой частоте развития такого исхода.

Результаты

В целом у 91% больных был достигнут кровоток в коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, который соответствовал 3 баллам по классификации *TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)*, и у всех больных была достигнута высокая степень соблюдения предписанного режима терапии, рекомендованной для больных, перенесших ИМ. Медиана размера инфаркта (13 г и 11% от общей массы ЛЖ) была сходной в обеих группах.

У больных, принимавших О-3ЖК, отмечалось существенное увеличение уровней ЭПК и ДГК в эритроцитах, а также индекса омега-3 в дополнение к снижению уровня арахидоновой кислоты по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$ для всех сравнений). В наибольшей степени прием О-3ЖК влиял на уровень ЭПК в эритроцитах и индекс омега-3, которые увеличивались на 256 и 81% соответственно.

Прием О-3ЖК приводил к снижению ИКСОЛЖ в среднем на 5,4%, в то время как в группе плацебо ИКСОЛЖ увеличивался на 1,2% ($p = 0,0068$). В группе О-3ЖК регрессирование фиброза миокарда в неинфарктированных участках уменьшалось в среднем на 2,1%, в то время как в группе плацебо отмечалось увеличение выраженности такого фиброза на 3,4% ($p = 0,026$). Между группой О-3ЖК и группой плацебо отмечались различия по степени увеличения ФВЛЖ, которые достигали пограничного уровня статистической значимости (ФВЛЖ увеличивалась на $4,8 \pm 11,3$ и $2,1 \pm 12,2\%$ соответственно; $p = 0,073$). Несмотря на то, что в обеих группах отмечалось уменьшение зоны инфаркта, различие между группой О-3ЖК и группой плацебо по степени уменьшения зоны инфаркта не было статистически значимым (зона инфаркта уменьшалась на $8,8 \pm 39,9\%$ и $1,9 \pm 57,7\%$; $p = 0,27$). По сравнению с применением плацебо прием О-3ЖК сопровождался снижением ИКСОЛЖ на 5,8% (при 95% ДИ от $-10,3\%$ до $-1,1\%$; $p = 0,017$) по данным анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение, и на 6,6% (при 95% ДИ от $-11,3$ до $-1,8\%$; $p = 0,007$) по данным анализа в зависимости от реально применявшегося лечения. Кроме того, применение О-3ЖК сопровождалось статистически значимым снижением выраженности фиброза миокарда в неинфарктированных участках миокарда.

Наиболее частым побочным эффектом в ходе выполнения данного исследования была тошнота, которая в группах О-3ЖК и плацебо отмечалась у 5,9 и 5,4% больных соответственно ($p = 0,11$). О привкусе рыбы во рту в группах О-3ЖК и плацебо сообщили 4,8 и 1,1% больных соответственно ($p = 0,04$). Ни у одного больного не развилось кровотечение, связанное с применением исследуемого препарата.

Выводы

Применение О-3ЖК у больных, перенесших ИМ, в дополнение к рекомендуемой стандартной терапии, сопровождается уменьшением выраженности негативного ремоделирования ЛЖ, фиброза неинфарктированного миокарда и снижением концентрации в крови биомаркеров системного воспаления.