

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ TOPCAT:

ДОСТИЖИМА ЛИ АБСОЛЮТНАЯ ОБЪЕКТИВНОСТЬ?

В настоящий момент в медицинском сообществе развернулась активная дискуссия по поводу результатов исследования TOPCAT, проведенного Национальным институтом здоровья США и опубликованного в 2014 г. Исследование показало, что спиронолактон не улучшает клинический исход у больных с сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Однако ретроспективный анализ исследования продемонстрировал географические различия: спиронолактон показал достоверно лучшие результаты в сравнении с плацебо у пациентов Северной и Южной Америки, в то время как у пациентов из России и Грузии достоверных различий между группами выявлено не было. Эти результаты подняли вопрос о планировании клинических испытаний по СН в будущем, качестве проведения исследований и учете региональных различий. С вопросами на эту животрепещущую тему мы обратились к члену президиумов правления Российского кардиологического общества, общества специалистов по СН РФ, Ассоциации по СН Европейского общества кардиологов, заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета Юрию Михайловичу Лопатину.

– Юрий Михайлович, в августе 2017 г. Вы опубликовали интервью в журнале «Кардиология», в котором прокомментировали результаты исследования TOPCAT. Мы также хотели бы услышать Ваше мнение относительно результатов этого исследования – с чем связана разница в результатах у пациентов из разных стран?

– Действительно, результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического испытания (РКИ) TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial) [1] вызвали дискуссию, связанную с существенными региональными различиями в клинических профилях пациентов с сердечной недостаточностью (СН), которые были включены в это исследование. Обсуждение также затрагивает частоту развития клинических событий и приверженность к проводимому лечению изучаемым препаратом. Как известно, РКИ 3 фазы TOPCAT было посвящено изучению возможности антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона улучшить клинические исходы у пациентов с СН с относительно сохраненной фракцией выброса (ФВ) $\geq 45\%$. Оно было спонсировано Национальным Институтом Сердца, Легких и Крови США и проводилось в трех регионах: Северная Америка (США, Канада), Восточная Европа (Россия, Грузия) и Южная Америка (Аргентина, Бразилия). Около половины больных с СН в РКИ TOPCAT ($n = 1678$; 49%) были включены 45 центрами России и Грузии. Остальные пациенты с СН ($n = 1767$; 51%) были включены 188 центрами Северной или Южной Америки. При этом темп включения пациентов в России и Грузии в 4 раза превышал таковой в других регионах мира. Включение преобладающего числа больных с СН в



России и Грузии проводилось на основании критерия анамнеза госпитализации по поводу СН в течение предыдущих 12 месяцев ($n = 1488$; 89%), в то время как включение в исследование по второму критерию – уровню мозгового натрийуретического пептида (BNP) ≥ 100 пг/мл или N-концевого про-B тип натрийуретического пептида (NTproBNP) ≥ 360 пг/мл – было осуществлено всего у 190 (11%) пациентов с СН. В свою очередь, соотношение числа пациентов с СН, включенных центрами Северной или Южной Америки по критериям госпитализации по поводу СН или уровням BNP или NTproBNP, составило, соответственно, 972 (55%) и 795 (45%). Последующий анализ [2] пока-

зал, что включение пациентов в исследование на основании анамнеза госпитализации пациентов по поводу СН в России и Грузии, в отличие от центров Северной или Южной Америки, не ассоциируется с повышенным риском смерти по всем причинам или сердечно-сосудистым причинам. Более того, оказалось, что пациенты с СН из России и Грузии, по сравнению с больными из Северной или Южной Америки, были достоверно более молодыми, реже страдали фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом, но при этом чаще имели анамнез перенесенного инфаркта миокарда. К тому же у пациентов с СН из России и Грузии отмечались достоверно более низкие значения ФВ и уровня креатинина, а также более высокий уровень диастолического АД. Развитие гиперкалиемии и удвоение уровня креатинина было более вероятным у пациентов с СН, принимающих спиронолактон в Северной или Южной Америке, но не в России и Грузии.

Однако самым главным открытием РКИ TOPCAT [1, 3] стало отсутствие достоверных изменений по первич-

ной комбинированной конечной точке (смерть по сердечно-сосудистой причине, реанимация после остановки сердца или госпитализации по поводу СН) у больных с СН, получавших спиронолактон, по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,04; $p = 0,14$), при достоверном снижении риска госпитализаций по поводу СН в группе спиронолактона против плацебо (ОР 0,83, 95% ДИ 0,69–0,9; $p = 0,04$). Более того, было установлено снижение риска развития первичной конечной точки у пациентов, получавших спиронолактон, в Северной или Южной Америке (ОР 0,82, 95% ДИ 0,69–0,98; $p = 0,26$), но не в России и Грузии (ОР 1,10, 95% ДИ 0,79–1,51; взаимодействие $p = 0,12$). Позже измерение концентрации канренона, активного метаболита спиронолактона, у 366 пациентов с СН, принимавших участие в РКИ TOPCAT (206 и 160 больных из центров США/Канады и России соответственно), показало его отсутствие у 30% больных из России против 3% больных из США и Канады ($p < 0,001$) [4].

На самом деле определенные расхождения в характеристиках пациентов с СН, включенных в РКИ при СН как с низкой, так и сохраненной ФВ (СНнФВ, СНсФВ), отмечались и ранее [5]. Действительно, в различных географических регионах закономерно могут быть отличия по расовой и этнической принадлежности, диете, воздействию факторов окружающей среды, а также особенностям ведения больных с СН. Поэтому сложившаяся ситуация со столь значительными региональными различиями, полученными в РКИ TOPCAT, на мой взгляд, определила формирование новой задачи организации и проведения РКИ – поиск путей оптимизации контроля за проведением РКИ, посвященным СН.

– Какие пути оптимизации контроля над проведением клинических испытаний при СН Вы видите в будущем?

– Безусловно, при планировании международных многоцентровых РКИ, посвященных СН, будет учитываться опыт исследования TOPCAT. Скорее всего, в последующих РКИ более жестко будут обговариваться квоты для отдельных

регионов, в т. ч. и для России, на включение пациентов с СН в исследование. Это позволит на этапе включения ограничить возможность преобладания в исследовании больных с СН из одного региона, более тщательно контролировать их исходные характеристики и только при отсутствии замечаний рассматривать вопрос об увеличении квоты для региона. По-видимому, комитеты по оценке результатов и безопасности исследований будут более тщательно следить за темпами развития клинических событий в РКИ, особенно при условии более низкой скорости их появления по сравнению с другими регионами мира. Очевидно, что эта позиция будет реализована четким планом мониторингирования региональных различий в характеристиках пациентов с СН и развития клинических событий со стороны Комитета по оценке результатов и безопасности исследования.

И НЕВАЖНО
СКОЛЬКО
СТУПЕНЕК...





Верошпирон
СПИРОНОЛАКТОН
Калийсберегающий диуретик

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
тел. +7 (495) 987 1555, www.g-richter.ru

Рег. уд. – капсулы 25 мг ПНР011953/01 от 5.11.2013,
таблетки 50 и 100 мг ПНР012681/01 от 18.02.2015





Выявление различий в концентрации метаболита спиронолактона у пациентов с СН в разных регионах, принимавших участие в РКИ TOPCAT, по-видимому, будет стимулировать лабораторное мониторирование региональной приверженности к изучаемым в исследованиях препаратам. Нет сомнений в том, что такой подход, несмотря на более высокие затраты, позволит своевременно идентифицировать проблемные центры, данные которых реально не могут отражать популяцию пациентов в других центрах и регионах. Естественно, такой подход будет возможен лишь при условии, что концентрация препарата или его метаболита может точно отразить приверженность к изучаемому в исследовании препарату.

– С чем предстоит столкнуться российским исследователям, которые будут принимать участие в клинических испытаниях, посвященных СН?

– В свете последних рекомендаций по диагностике и лечению СН [6, 7] российским исследователям потребуются применить большие усилия по идентификации СН с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ. В данном случае речь идет о выявлении повышенного уровня натрийуретических пептидов, а также структурных и функциональных изменений со стороны сердца. Вполне очевидно, что госпитализация по поводу СН в анамнезе, как один из критериев включения пациентов с СН в РКИ, сохранит свое значение. Вместе с тем следует ожидать увеличения числа признаков для объективизации этого критерия, а также его использования в случаях, когда СН является первичной причиной для госпитализации. Не исключено, что в ближайшем будущем российские исследователи столкнутся с вопросом возможности использования электронных баз данных больных с СН, новых методов скрининга и участия в РКИ с адаптивным дизайном. Нет сомнений в том, что российские исследователи как традиционно активные участники крупных международных многоцентровых РКИ при СН успешно справятся с задачами, которые перед ними будут стоять.

– Как можно обозначить позицию спиронолактона в лечении больных с СН?

Замечу сразу, что та дискуссия, которая развернулась вокруг исследования TOPCAT, никак не повлияла на

позицию спиронолактона в лечении больных с СН. Согласно современным рекомендациям по ведению больных с СН [6, 7], антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон относится к тем лекарственным средствам, которые доказали свою способность снижать риск смерти и госпитализаций у больных со сниженной ФВЛЖ (СНнФВ). Терапия этим классом препаратов, в частности спиронолактоном, с самым высоким уровнем доказательности (IA) рекомендована для больных с СНнФВ (II–IV функциональные классы по NYHA), у которых сохраняется симптоматика, несмотря на лечение ингибиторами АПФ и бета-блокаторами. Ведущую позицию спиронолактона в лечении пациентов с СНнФВ определили результаты РКИ RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [8]. В этом исследовании было показано, что назначение спиронолактона больным с ХСН III–IV функциональных классов по NYHA, находящихся не терапии иАПФ и петлевыми диуретиками, приводит к значительному снижению риска смерти по всем причинам, риска смерти по поводу прогрессирования СН, а также снижению риска госпитализаций. Более того, спиронолактон оказался одним из немногих препаратов, которые упоминаются в рекомендациях как средства, способные снизить число повторных госпитализаций у больных с СН с сохраненной ФВЛЖ. С практической точки зрения, следует подчеркнуть необходимость соблюдения всех правил при использовании антагонистов минералокортикоидных рецепторов, особенно у пациентов с нарушением функции почек и у больных с уровнем калия в сыворотке крови >5 ммоль/л, для чего должен проводиться регулярный контроль в зависимости от клинического статуса пациента.

Спиронолактон хорошо известен российским врачам по торговому наименованию Верошпирон® (фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер», Венгрия). Многие врачи имеют большой практический опыт применения этого препарата, причем не только при СН, но и при рефрактерной гипертензии, гиперальдостеронизме, в том числе при циррозе печени, сопровождающемся асцитом и/или отеками, нефротическом синдроме, а также других состояниях, сопровождающихся отечным синдромом. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1383–92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
2. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*, 2015, 131(1): 34–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
3. Bristow MR, Enciso JS, Gersh BJ, Grady C, Rice MM, Singh S, et al. Detection and management of geographic disparities in the TOPCAT trial: lessons learned and derivative recommendations. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(3): 180–9. doi: 10.1016/j.jacbs.2016.03.001.
4. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, et al. Spironolactone metabolites in TOPCAT-new insights into regional variation. *N Engl J Med*, 2017, 376(17): 1690–2. doi: 10.1056/NEJMc1612601.
5. Ferreira JP, Girerd N, Rossignol P, Zannad F. Geographic differences in heart failure trials. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(9): 893–905. doi: 10.1002/ejhf.326.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2016 Aug, 18(8): 891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.
7. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*, 2017, 18(1): 3–40 DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
8. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999, 341(10): 709–717.