## Эффективность применения ресинхронизирующей терапии у больных с сердечной недостаточностью и узкими комплексами QRS: результаты рандомизированного исследования EchoCRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy)

Источник: *Ruschitzka F., Abraham W.T., Singh J.P., et al.* Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. N Engl J Med 2013;369:1395—1405.

*Предпосылки к проведению исследования*

Применение ресинхронизирующей терапии (РСТ) приводит к снижению частоты развития осложнений и смертности больных с хронической сердечной недостаточностью (СН) и сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), у которых регистрируются уширенные комплексы QRS. Механическая десинхронизация сердца также отмечается и у больных с узкими комплексами QRS, что позволяло предполагать эффективность применения РСТ и в таких случаях.

*Цель исследования*

Оценить влияние применения РСТ на частоту развития осложнений и смертность больных с клиническими проявлениями СН, узкими комплексами QRS и эхокардиографическими признаками десинхронизации ЛЖ.

*Структура исследования*

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование; средняя продолжительность наблюдения 19,4 мес.

*Больные*

В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше с СН, соответствующей III или IV функциональному классу по классификации New York Heart Association (NYHA), у которых имелось снижение фракции выброса ЛЖ до 35% или менее, при наличии стандартных показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КВД), при стабильном применении лекарственной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями, ширине комплекса QRS менее 130 мс, а также при конечном диастолическом размере ЛЖ 55 мм или более и эхокардиографических признаках десинхронизации ЛЖ.

Десинхронизацию определяли с помощью цветового допплеровского исследования тканей при отсрочке достижения максимальной систолической скорости движения миокарда по сравнению с противоположной стенкой ЛЖ 80 мс и более (при размещении датчика в апикальной 4-камерной позиции или из апикального доступа по длинной оси) или с помощью метода оценки поперечной деформации по задержке деформации в направлении от переднеперегородочной к задней стенке 130 мс или более при получении изображения средних сегментов ЛЖ по короткой оси.

Критерии исключения: острое развитие декомпенсации СН; потребность во внутривенном введении инотропных препаратов; развитие фибрилляции предсердий в течение предшествующего месяца; брадикардия, при которой требуется электрокардиостимуляция.

*Вмешательство*

Всем больным, характеристики которых удовлетворяли критериям включения и исключения, имплантировали комбинированное устройство для РСТ и кардиоверсии-дефибрилляции. Использовали только устройства Biotronik Lumax HF-T CRT-D. У всех больных устанавливали электроды в предсердие, а также в правый и левый желудочек. Применяли только трансвенозные катетеры, которые официально продаются в соответствующих странах (независимо от производителя). В случае неэффективной попытки имплантации устройства, которая позволяла использование в основном лишь функции кардиоверсии-дефибрилляции, а не РСТ, больные исключались из исследования после включения в регистр безопасности с продолжительностью периода наблюдения через 30 дней.

Рандомизацию выполняли после успешной имплантации устройства для РСТ. Лекарственную терапию для лечения СН подбирали в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Больных с использованием электронной рандомизационной системы с доступом через интернет в соотношении 1:1 с помощью блоковой рандомизации (по 4 больных в каждом блоке со стратификацией в зависимости от страны проживания больных) с использованием перемещенных блоков распределяли в группу активированного устройства для РСТ (группа РСТ) или группу выключенного устройства для РСТ (группа контроля). После рандомизации устройства для кардиоверсии-дефибрилляции программировали у всех больных, в группе РСТ выполняли программирование для обеспечения максимального эффекта РСТ, а в контрольной группе — с целью минимизации электрокардиостимуляции правого желудочка.

После рандомизации больных обследовали через 1 и 3 мес, а затем каждые 3 мес до окончания исследования. При каждом обследовании проводили клиническую оценку и проверяли эффективность работы устройства, в том числе через 6 и 12 мес после рандомизации с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Врачи, имплантировавшие устройство, знали о результатах распределения больных в группу определенной тактики, но сами больные, а также врач, специализирующийся на лечении СН, и персонал, который обследовал больных в ходе наблюдения, не имели информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики лечения.

*Критерии оценки/Клинические исходы*

Основной показатель эффективности: комбинированный показатель общей смертности и частоты первой госпитализации по поводу утяжеления СН. Основной показатель безопасности: частота функционирования устройства для РСТ без развития осложнений, связанных с его имплантацией в течение 6 мес наблюдения, при ее оценке у всех больных, которым пытались имплантировать устройство.

Дополнительные показатели: частота всех госпитализаций по поводу утяжеления СН в ходе выполнения исследования; изменения функционального состояния по данным оценки функционального класса по классификации NYHA после 6 мес наблюдения; изменение качества жизни, которое оценивали с помощью шкалы Minnesota Living with Heart Failure questionnaire (диапазон оценок от 0 до 105 баллов; при этом более высокой оценке по шкале соответствовали более выраженные нарушения функционального состояния, а клинически значимыми считались различия примерно 5 баллов) после 6 мес наблюдения, а также изменения по шкале, специально разработанной для данного исследования, в которой учитывалось развитие таких неблагоприятных исходов, как смерть, первая госпитализация по поводу утяжеления СН (в течение 24 мес наблюдения), а также изменения оценки по шкале Minnesota Living with Heart Failure questionnaire после 6 мес наблюдения; кроме того отдельно оценивали общую смертность.

*Основные результаты*

Исследование было прекращено 13 марта 2013 г. по рекомендации членов комитета по наблюдению за данными и безопасностью в связи с отсутствием предполагаемых результатов. К моменту прекращения исследования средняя продолжительность наблюдения за 809 больными, включенными в исследование, достигала 19,4 мес. Частота развития таких неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показа-

тель эффективности, как смерть от любой причины и первая госпитализация по поводу утяжеления СН, в группе РСТ и группе контроля достигала 28,7 и 25,2% соответственно (отношение риска 1,20 при 95% ДИ от 0,92 до 1,57; p=0,15). В группе РСТ и группе контроля умерли 11,1 и 6,4% больных соответственно (отношение риска 1,81 при 95% ДИ от 1,11 до 2,93; p=0,02). Основной показатель безопасности (частота функционирования устройства для РСТ без развития осложнений, связанных с его имплантацией в течение 6 мес наблюдения) в целом у всех больных, которым пытались имплантировать устройство, составляла 89,6% (биномиальная пропорция 0,90 при 95% ДИ от 0,87 до 0,92; p<0,001 для исключения частоты, достигающей 70% и менее). Осложнения, связанные с имплантацией устройства, в группе РСТ и группе контроля развились у 12,4 и 8,9% больных соответственно (p=0,11).

*Выводы*

У больных с СН и систолической дисфункцией ЛЖ, а также шириной комплекса QRS менее 130 мс применение РСТ не приводит к снижению смертности или частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, но возможно, сопровождается увеличением смертности.

## Сравнительная эффективность и безопасность применения низкомолекулярного гепарина в сочетании эдоксабаном или варфарином для лечения больных с клинически проявляющимися тромбозом глубоких вен и/или эмболией легочной артерии: результаты рандомизированного исследования Edoxaban Hokusai-VTE Study

Источник: *Büller H.R., Décousus H., Grosso M.A., et al.* Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:1406—1415.

Предпосылки к выполнению исследования

Венозные тромбоэмболии (ВТЭ) остаются третьим после инфаркта миокарда и инсульта по частоте развития осложнением сердечно-сосудистых заболеваний, которое только в Северной Америке диагностируется у 700 000 человек в год. Стандартная тактика лечения больных с ВТЭ включает применение низкомолекулярного гепарина с последующим приемом антагонистов витамина К. В ходе выполнения нескольких РКИ была подтверждена эффективность приема новых пероральных антикоагулянтов (как в сочетании с начальной терапией гепарином, так и в ее отсутствие) в качестве альтернативного подхода к лечению таких больных.

Эдоксабан представляет собой прямой ингибитор активированного X фактора (Xa фактора) с быстрым началом действия, который принимают один раз в сутки. До последнего времени оставалось неизвестным, может ли применение ингибитора Xa фактора эдоксабана быть альтернативой приему варфарина у больных с ВТЭ.

*Схема исследования*

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое двойное плацебо-контролируемое исследование; продолжительность наблюдения 12 мес.

*Цель исследования*

Оценить эффективность применения низкомолекулярного гепарина (НМГ) в сочетании эдоксабаном тозилатом (DU-176b) или варфарином для лечения больных с клинически проявляющимися тромбозом глубоких вен (ТГВ) и/или эмболией легочной артерии (ЭЛА).

*Больные*

В исследование включали больных мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше с клиническими проявлениями проксимального ТГВ (с локализацией в подколенной, бедренной или подвздошной венах) или остро развившейся ЭЛА (как в сочетании с ТГВ, так и в его отсутствие), диагноз которых был подтвержден с помощью объективных методов. Критерии исключения: наличие противопоказаний к применению гепарина или варфарина; введение гепарина в терапевтических дозах течение более 48 ч или прием более одной дозы антагониста витамина К; наличие рака, при котором предполагается длительное применение НМГ; другие показания к приему варфарина; продолжение приема аспирина в дозе 100 мг/сут или двухкомпонентной антиагрегантной терапии; снижение клиренса креатинина менее 30 мл/мин.

*Вмешательство*

Больных распределяли в группу приема эдоксабана (группа эдоксабана) и группу приема варфарина (группа варфарина). Рандомизацию выполняли с использованием интерактивной голосовой системы с доступом через Интернет. Применяли стратификационную рандомизацию в зависимости от основного диагноза в момент первого обследования (ТГВ или ЭЛА), а также от наличия или отсутствия временно действующих факторов риска развития венозных тромбоэмболий и от дозы эдоксабана. Все больные получали начальную терапию эноксапарином или нефракционированным гепарином в течение не менее 5 дней. Эдоксабан и варфарин назначался с использованием двойного слепого двойного плацебо-контролируемого протокола. Прием эдоксабана или плацебо к эдоксабану начинали после прекращения начальной терапии гепарином. Больные принимали эдоксабан независимо от приема пиши в дозе 60 мг один раз в сутки или по 30 мг один раз в сутки при снижении клиренса креатинина до 30—50 мл/мин, массе тела 60 кг или менее или сопутствующем приеме мощных ингибиторов P-гликопротеина. Прием варфарина или плацебо к варфарину начинали одновременно с началом введения гепарина, режим применения которого определялся протоколом исследования; дозу варфарина подбирали для достижения международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне от 2,0 до 3,0. Все измерения МНО выполняли с использованием слепого метода с помощью шифрующего результаты анализов портативного устройства для измерения МНО, которые предоставляли истинные результаты для больных, принимавших варфарин, и имитацию результатов МНО для больных, принимавших эдоксабан. Определение МНО требовалось не реже одного раза в месяц. У всех больных прием эдоксабана или варфарина должен был продолжаться не менее 3 мес при максимальной продолжительности применения 12 мес. Продолжительность приема исследуемого препарата определялась лечащим врачом на основании клинических характеристик больного и его предпочтений.

*Критерии оценки/клинические исходы*

Основной показатель эффективности: частота развития повторных подтвержденных ВТЭ, которые диагностировали при развитии ТГВ, а также как смертельной, так и несмертельный ЭЛА. Дополнительные показатели эффективности: комби-