Эффективность применения антагониста рецепторов минералокортикоидных рецепторов спиронолактона у больных с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией сердца: результаты рандомизированного исследования TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist)

Источники: Stiles S. Aldo-Antagonist Falls Short but Impresses in Preserved-EF Heart Failure: TOPCAT. Available at: www.medscape.com/viewarticle/814622. TOPCAT: Spironolactone failed to improve clinical outcomes in HFpEF. Available at: www.healio.com/cardiology/highlights-from-aha-2013. *Shah S.J., Heitner J.F., Sweitzer N.K., et al.* Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. Circ Heart Fail 2013;6:184—192. *Desai A.S., Lewis E.F., Li R., Solomon S.D., et al.* Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. Am Heart J 2011;162:966—972.

Предпосылки к проведению исследования

Несмотря на увеличение распространенности сердечной недостаточности (СН) у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СФВЛЖ), для лечения таких больных отсутствует терапия, применение которой приводило бы к доказанному снижению смертности и частоты развития осложнений. Известно, что альдостерон оказывает существенное влияние на развитие фиброза в сердце и сосудах, и может становиться ключевым фактором прогрессирования СН у таких больных. Следовательно, применение антагониста рецепторов альдостерона у больных с СН и СФВЛЖ может быть важным подходом к лечению.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что прием спиронолактона по сравнению с плацебо приведет к снижению частоты развития осложнений и смертности у больных с СН и ССФЛЖ.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование: средняя продолжительность наблюдения 3,3 года.

Больные

В исследование включали больных мужчин и женщин в возрасте 50 лет или старше с СН и СФВЛЖ (при наличии субъективных симптомов и объективных признаков СН в сочетании с указаниями в анамнезе на госпитализацию и/или повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида в крови), у которых фракция выброса левого желудочка была более 45% в отсутствие повышенного уровня систолического артериального давления и при уровне калия в крови менее 5,0 ммоль/л.

Вмешательство

Больных распределили в группу приема спиронолактона в начальной дозе 15 мг/сут с возможностью увеличения ее до 30—45 мг/сут в зависимости от переносимости, показателей безопасности и выраженности клинических проявлений или в группу плацебо. Через 1 нед после каждого изменения дозы исследуемого препарата у больных брали образцы крови для оценки показателей безопасности. Больные должны были принимать исследуемый препарат ежедневно. Допускалось применение других препаратов в соответствии со стандартами лечения определенных заболеваний. Все больные должны были наблюдаться до конца исследования даже при досрочном прекращении приема исследуемого препарата, за исключением тех случаев, когда больной отказывался от продолжения участия в исследовании.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), частоты развития остановки кровообращения с успешной реанимацией и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН. Главные дополнительные показатели: общая смертность; частота госпитализаций, обусловленных любыми причинами; изменение показателей качества жизни; частота развития сахарного диабета; частота впервые развившейся фибрилляции предсердий, а также частота развития смертельного и несмертельного инфаркта миокарда, смертельного и несмертельного инсульта, ухудшения функции почек и гиперкалиемии.

Основные результаты

В период между августом 2006 г. и январем 2012 г. в 270 исследовательских центрах, расположенных в 6 странах, в целом в исследование были включены 3445 больных: в группу спиронолактона и группу плацебо 1722 и 1723 больных соответственно. Средний возраст больных достигал 68,6±9,6 года (52% женщин, средний индекс массы тела 32 кг/м^2). Отмечалась высокая распространенность сопутствующих заболеваний; в том числе артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, хронические болезни почек и сахарный диабет были в анамнезе у 91, 57, 35, 38 и 32% больных соответственно. Средняя доза спиронолактона через 8 мес после рандомизации достигала 28 мг.

Неблагоприятные исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития остановки кровообращения с

успешной реанимацией и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, в группе спиронолактона и группе плацебо развились у 18,6 и 20,4% соответственно (отношение риска 0,89 при 95% ДИ от 0,77 до 1,04; p=0,138), а частота развития таких исходов достигала 6,6 и 5,9 случая на 100 человеко-лет соответственно.

Однако в группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимое снижение частоты госпитализаций, обусловленных утяжелением СН (компонент основного показателя): по этой причине были госпитализированы 12 и 14,2% больных соответственно (отношение риска 0,83 при 95% ДИ от 0,69 до 0,99; p=0,042). Другие компоненты основного показателя статистически значимо не различались между группами.

Группа спиронолактона и группа плацебо статистически значимо не различались по частоте госпитализаций, обусловленных любой причиной (отношение риска 0,94 при 95% ДИ от 0,85 до 1,04), а также по общей смертности (отношение риска 0,91 при 95% ДИ от 0,77 до 1,08). Не отмечено статистически значимых различий между группами и по частоте развития тяжелых нежелательных явлений в целом. Однако в группе спиронолактона сравнению с группой плацебо установлено статистически значимое увеличение частоты развития гиперкалиемии, которая отмечалась у 18,7 и 9,1% больных соответственно (p< 0,001), что указывает на необходимость тщательного наблюдения за уровнем калия в крови при использовании спиронолактона. Кроме того, при применении спиронолактона по сравнению с плацебо отмечалось статистически значимое увеличение примерно на 50% риска повышения концентрации креатинина в крови более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы (p<0,001). Однако не отмечено статистически значимых различий между группами по числу больных с уровнем креатинина в крови, превышающим верхнюю границу нормы в 3 раза и более, а также по числу больных, у которых требовалось выполнения гемодиализа.

В ходе выполнения анализа в 22 подгруппах больных с определенными характеристиками было установлено только одно статистически значимое взаимодействие с исходной концентрацией мозгового натрийуретического пептида в крови.

Результаты поискового вторичного анализа свидетельствовали о том, что частота развития неблагоприятных клинических исходов существенно варьировала в зависимости от региона проживания. Так, неблагоприятные кинические исходы, клоченные в основной показатель, в США, Аргентине, Бразилии и Канаде развились у 31,8% больных (отношение риска 0,82 при 5% ДИ от 0,69 до 0,98), в то время как в России и Грузии — лишь у 8,4% (отношение риска 1,1 при 95% ДИ от 0,79 до 1,51).

Выводы

У больных с СН и СФВЛЖ прием спиронолактона по сравнению с плацебо не приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ, остановки кровообращения с успешной реанимацией и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН.

Комментарий

При обсуждении результатов исследования его авторы подчеркнули несколько аспектов. Во-первых, что отрицательные результаты исследования TOPCAT, в ходе выполнения которого не удалось установить статистически значимое влияние приема спиронолактона по сравнению с плацебо на частоту развития неблагоприятных клинических исходов у больных с СН и СФВЛЖ, возможно, было обусловлено очень большой вариабельностью результатов, полученных в исследовательских центрах, которые расположены в США, Аргентина, Бразилии и Канаде и в исследовательских центрах, расположенных в России и Грузии. Однако, как, подчеркнул профессор M.A. Pfeffer, результаты вторичного анализа не могут считаться основанием для изменения результатов исследования, которые должны основываться только на данных анализа основного показателя у всех больных, включенных в исследование. Во-вторых, авторы подчеркнули проблемы безопасности применения спиронолактона, учитывая статистически значимое увеличение частоты развития гиперкалиемии и ухудшение функции почек при приеме спиронолактона по сравнению с плацебо.

Следует отметить, что пока состоялось лишь представление результатов исследования TOPCAT. После опубликования таких результатов, по-видимому, целесообразно будет представить их на страницах журнала подробнее.