

Применение низкомолекулярного гепарина в качестве дополнительного средства для лечения хронической сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией: результаты рандомизированного клинического испытания

Источник: Wojnicz R., Nowak J., Szygula-Jurkiewicz B., et al. Adjunctive therapy with low-molecular-weight heparin in patients with chronic heart failure secondary to dilated cardiomyopathy: one-year follow-up results of the randomized trial. Am Heart J 2006;152:713. e1—7

Предпосылки к проведению исследования Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), развивающаяся на фоне нарушения систолической функции сердца, считается прогрессирующим заболеванием, в развитии которого участвуют несколько механизмов. ХСН прогрессирует независимо от причины, вызвавшей развитие заболевания, а также несмотря на применение оптимальной терапии. Среди механизмов, за счет которых поддерживается миокардиальная недостаточность, рассматриваются патологические изменения гомеостаза и нарушение функции эндотелия. Кроме того, снижение систолической функции желудочков может приводить к застою крови в расширенных полостях сердца, усиливая нарушения кровотока. Таким образом, можно предположить, что применение гепарина при ХСН позволит за счет противотромботического и противовоспалительного действия уменьшить выраженность ишемии миокарда, обусловленной изменениями микроциркуляции, а также улучшить клиническое состояние больных.

Цель исследования Оценить безопасность, переносимость и клиническую эффективность длительного применения терапевтических доз эноксапарина у больных со стабильным течением ХСН, развившейся на фоне дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

Структура исследования Предварительное рандомизированное контролируемое (в качестве контроля — стандартная терапия) открытое исследование; продолжительность наблюдения 12 мес.

Больные С января 2003 г. по апрель 2004 г. в исследование были включены 102 больных с ХСН, развившейся на фоне ДКМП и соответствующей II или III функционального класса по классификации NYHA, а также с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 40% и менее. Критерии исключения: нарушения свертывания крови; внутренние кровотечения; наличие в анамнезе тромбоцитопении, связанной с применением гепарина; число тромбоцитов в периферической крови менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$; улучшение клинического состояния за счет применения стандартной терапии на амбулаторном этапе лечения, предшествующем госпитализации; сужение эпикардиальных коронарных артерий по данным ангиографии; сахарный диабет 1-го типа и другие эндокринные заболевания; наличие в анамнезе артериальной гипертензии или клапанного порока сердца (за исключением относительной недостаточности митрального клапана). В исследование также не включали больных с выраженными заболеваниями почек и печени или злоупотребляющих алкоголем, а также больных, у которых в течение 3 мес до первого обследования применялись гепарин или кортикостероидные препараты. По данным, полученным при эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с выполнением гистологического и иммуногистологического анализа, признаки пограничного миокардита в группе применения эноксапарина и контроля отмечались у 2 и 1 больного соотв.

Вмешательство Больные были рандомизированно распределены (в соотношении 1:1) в группы применения низкомолекулярного гепарина (НМГ) эноксапарина (подкожное введение по 1,5 мг на 1 кг массы тела через 12 ч в течение 14 дней с последующим ежедневным применением на протяжении 3 мес) или стандартной терапии. В течение 3 мес до включения в исследование клиническое состояние больных должно было оставаться стабильным, а применяемая терапия

включать ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл по 75—150 мг/сут) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (у 2,5% больных), β -блокаторы (метопролол с контролируемым высвобождением активного вещества по 50—100 мг/сут или карведилол по 50—75 мг/сут) и диуретики (спиронолактон по 50 мг/сут и фуросемид по 40 мг/сут). Применение дигоксина (у 71% больных), антиаритмических препаратов (амиодарон по 200—400 мг/сут у 8% больных) и антиагрегантов допускалось, но не являлось обязательным. Кроме того, в ходе выполнения исследования допускались лишь небольшие изменения лекарственной терапии.

Критерии оценки/Клинические исходы Основной комбинированный показатель общей смертности, частоты выполнения неотложной трансплантации сердца и частоты повторных госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН в течение 12 мес наблюдения. Дополнительные показатели изменения выраженности ХСН (концентрация в плазме крови N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида — N-ПМНУП, ФВЛЖ по данным радионуклидной вентрикулографии), размеры ЛЖ и конечный диастолический объем ЛЖ по данным эхокардиографии), переносимость физических нагрузок (изменения функционального класса NYHA, максимального потребления кислорода) и изменения по шкале Миннесотского вопросника для оценки качества жизни при сердечной недостаточности (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Улучшение состояния больных констатировали в тех случаях, когда концентрация N-ПМНУП снижалась не менее чем на 50% по сравнению с исходной при одновременном увеличении абсолютного значения ФВЛЖ более чем на 5%.

Методы статистического анализа Анализ выживаемости без развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, выполняли с помощью лог-рангового критерия исхода из допущения, что все больные получили назначенное лечение (за исключением выбывших больных). Запланированный анализ дополнительных показателей предполагалось выполнять только у больных, которые продолжали наблюдаться через 6 и 12 мес. Качественные показатели анализировали с помощью критерия χ^2 , а непрерывные данные — с помощью *t*-критерия Стьюдента для сравнения между группами и двустороннего (эффект в зависимости от распределения в группу определенного вмешательства или от времени применения такого вмешательства) дисперсионного анализа для повторных измерений. Данные, имеющие нормальное распределение, выражали в виде среднего \pm стандартное отклонение, а данные, распределение которых отличалось от нормального, представляли в виде медианы и межквартильного диапазона (25 и 75% процентиля). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ the SPSS версия 13.0 (SPSS, Inc, Чикаго, штат Иллинойс).

Основные результаты Между группами не отмечено статистически значимых различий в исходных демографических и клинических характеристиках, а также результатах ЭМБ. В группе НМГ и контроля умерли 1 и 4 больных соотв. В группе НМГ по сравнению с группой контроля не отмечено статистически значимых различий в основном комбинированном показателе общей смертности, частоты выполнения неотложной трансплантации сердца и частоты повторных госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН

(выживаемость без развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, достигала 90 и 94% соотв.). Применение эноксапарина приводило к статистически значимому снижению уровня N-ПМНУП через 6 и 12 мес лечения, в то время как в контрольной группе его концентрация не изменялась. В группе применения НМГ ФВЛЖ увеличивалась с $27,8 \pm 7,2$ до $34,3 \pm 8,7\%$, а в группе контроля отмечалась тенденция к снижению этого показателя с $29,8 \pm 6,8$ до $28,9 \pm 5,9\%$; причем через 12 мес отмечалось статистически значимое различие между группами по ФВЛЖ ($p=0,023$). По другим дополнительным показателям не отмечено статистически значимых различий между группами. Однако только в группе применения эноксапарина отмечено

статистически значимое снижение концентрации в крови комплекса тромбин—антитромбин III ($p=0,001$); через 12 мес различие между группами по этому показателю достигало уровня статистической значимости ($p=0,003$). Побочные эффекты при использовании эноксапарина были слабо выраженными и преходящими.

Выводы У больных с ХСН вследствие ДКМП длительное применение эноксапарина в качестве дополнительной терапии по сравнению со стандартным лечением может приводить к уменьшению выраженности ХСН, что проявляется в статистически значимом снижении концентрации N-ПМНУП в крови и увеличении ФВЛЖ. При этом в случае использования НМГ тяжелые побочные эффекты не отмечаются.