

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-036.886-084:001.8

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ: ПРИНЦИПЫ И ИТоговые Показатели

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, О. Н. Кислицина*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

По данным S. Hohnloser [14], внезапная сердечная смерть (ВСС) составляет 15–20% всех случаев ненасильственной смерти среди жителей промышленно развитых стран. Согласно приводимым в последнее время результатам исследований, примерно в 60% случаев ишемическая болезнь сердца (ИБС) клинически проявляется острым коронарным синдромом, еще в 24% – стабильной стенокардией, в остальных 16% случаев – внезапной сердечной смертью. Важные данные, касающиеся внезапной смерти, были получены в 1970-е гг. по программе «Регистр инфаркта миокарда» (ВОЗ). Однако за последние 20 лет, несмотря на прилагаемые усилия, достичь значительных успехов в вопросах прогноза, терапии и профилактики ВСС так и не удалось. В последние годы большое внимание уделяется технике реанимации и поддержанию жизни больных с кардиальной патологией, однако острый инфаркт миокарда (ИМ) все еще связан с высокой смертностью: около 15% пациентов, доставленных в больницу с острым ИМ, умирают в стенах больницы.

Взаимосвязь между ВСС и ИМ анализировали на протяжении многих лет в многочисленных исследованиях. По данным различных авторов, при ВСС инфаркт миокарда встречается у значительной части пациентов: от 5 до 40% случаев. Частота регистрации ишемических миокардиальных повреждений нередко определялась тщательностью и корректностью используемых методов, различными сроками исследования как от начала клинических проявлений, так и от момента смерти. Есть данные, что ишемия предшествует терминальным аритмиям в 60% случаев. У 75% внезапно умерших имелись признаки ИБС, у 80% погибших ВСС была связана либо с острым ИМ, либо с ишемией миокарда. По данным L. Carpenberger, примерно

у 1/7 всех больных с ИБС смертельные аритмии являются первым признаком заболевания, половина больных с распознанной ИБС умирает внезапно, причем этой ВСС очень редко предшествует болевой приступ. По меньшей мере у 2/3 больных с ВСС обнаружены значительные изменения коронарных сосудов. Опубликованы данные, согласно которым желудочковая тахикардия (ЖТ), возникающая в разные сроки ИМ (острый период и отдаленные сроки), имеет различные электрофизиологические механизмы.

Большая часть случаев ИМ, желудочковой тахикардии и ВСС происходит в утренние и ночные часы. Полагают, что суточный ритм ВСС в утренние часы связан с повышением концентрации в крови норадреналина и увеличением вследствие этого частоты сердечных сокращений и артериального давления. Эти изменения также обусловлены повышением агрегации тромбоцитов и снижением фибринолитической активности крови. Имеются данные о зависимости циркадных вариаций ВСС от возраста и пола. Примерно у 20% успешно реанимированных больных отсутствуют признаки ишемии миокарда и почти всегда имеется выраженная дисфункция желудочков, возникающая вследствие перенесенных ранее ИМ. У этих больных предсказывающим фактором в отношении как общей, так и внезапной смерти является степень снижения насосной функции левого желудочка (ЛЖ), а не сопутствующие аритмии. Механизм ВСС у таких больных более сложен и менее изучен. Предполагается, что ВСС может наступить без предшествующей ишемии миокарда, а ее механизм у больных с интактным и пораженным миокардом различен. Ухудшение функции левого желудочка способствует возникновению аритмии. Субстратом для возникновения

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

фибрилляции желудочков (ФЖ) у больных с дисфункцией желудочков является некротизированный миокард с измененными электрофизиологическими свойствами. При недостаточности насосной функции экстрасистолия наблюдается у 80% больных и коррелирует со степенью ее снижения.

Проблема ВСС является чрезвычайно актуальной для гипертрофической кардиомиопатии, среди потенциальных механизмов развития которой рассматриваются электрический, ишемический и гемодинамический. Имеются данные о важности для прогноза ВСС дисфункции апикального сегмента и характера желудочковой аритмии.

У лиц молодого возраста достаточно частой причиной ВСС является аритмогенная дисплазия правого желудочка. Согласно приведенным данным обследования, среди 60 больных с ангиографически документированной аритмогенной дисплазией у 27 отмечена устойчивая ЖТ, у 20 – спонтанная неустойчивая ЖТ, у 13 – ФЖ. Причем только у больных с ФЖ и устойчивой ЖТ выявлены изменение объема и фракции выброса правого желудочка, структурные изменения. С помощью ангиографии удалось обнаружить сопутствующее нарушение сократимости левого желудочка у 20% больных. По данным М. D’Onofrio, в ряде случаев только с помощью метода ядерного магнитного резонанса удавалось выявить аритмогенную дисплазию правого желудочка, проявляющуюся блокадой правой ножки пучка Гиса и преходящими изменениями сегмента ST в правых грудных отведениях. В структуре общей летальности догоспитальная составляет от 48 до 64%. В ранних фундаментальных исследованиях, выполненных в Сиэтле, в которых был проведен анализ характера аритмии при ВСС на догоспитальном этапе, приводятся данные, согласно которым ФЖ/ЖТ отмечена в 75% случаев, электромеханическая диссоциация – в 5% и асистолия – в 20%. В настоящее время приводятся и другие результаты, которые показывают, что на долю ФЖ/ЖТ приходится значительно меньшее число случаев. Во время сердечно-легочной реанимации (СЛР) 4548 больных при остановке сердца, произошедшей вне лечебных учреждений, в 25% случаев отмечена ФЖ, в 65% – асистолия и в 10% – электромеханическая диссоциация. Эффективная сердечно-легочная реанимация с положительным отдаленным результатом составила 77, 4 и 3% соответственно. При интоксикации или метаболических причинах остановки сердца выживание свыше 2 нед после реанимации отмечено у 21% больных, а при травме, кровотечении и сепсисе – лишь в 3% случаев.

Внутригоспитальная остановка кровообращения имеет лучший прогноз (18%) по сравнению с

внегоспитальной (7%). D. Tresh и соавт. проанализировали 381 случай внебольничной остановки сердца (187 человек старше 70 лет – 1-я группа и 194 человека моложе 70 лет – 2-я группа). Успешно реанимированы 24% больных 2-й группы и 10% больных 1-й группы. Фибрилляция желудочков отмечена у 68% больных со стенокардитическими болями и у 21% больных с одышкой. По данным S. Goldstein и соавт., у 71% больных из 227 успешно реанимированных вне больницы внезапной сердечной смерти не предшествовали никакие симптомы либо эти симптомы возникли менее чем за 1 час, без всяких симптомов ВСС возникла у 38% больных, причем как первое проявление ИБС – у 4%. О неудовлетворительных результатах СЛР сообщает в своей работе T. Hodgetts – из ста больных с ВСС во внегоспитальных условиях удалось реанимировать только четверых, причем ФЖ отмечена в качестве первого регистрируемого ритма у 51,7% пациентов, но у 85,7% – с переходом в асистию или электромеханическую диссоциацию.

Приводятся данные о 3434 случаях ВСС во внегоспитальных условиях, в 748 (22%) из них наблюдалась электромеханическая диссоциация. Живыми удалось госпитализировать 96 (13%) больных, однако только 16 (2%) было успешно выписаны из госпиталя. Отмечено, что у мужчин выше догоспитальная смертность при ИМ. В настоящее время нет эффективной общепринятой тактики лечения таких больных. Вопрос об эффективности антиаритмических препаратов для предупреждения ВСС у больных ИБС остается открытым. Чаще выбор делают на основании данных холтеровского мониторирования по трем ортогональным отведениям или электрофизиологического исследования. Ретроспективный анализ данных 1960–1970-х годов показал, что подавление желудочковой эктопии является существенным механизмом предотвращения ВСС у больных, перенесших ИМ.

Среди этих исследований наиболее крупными были работы по изучению эффективности мексилетина: препарат подавлял желудочковые экстрасистолы, но не снижал летальность. Можно также отметить, что в работах 1970–1980-х годов по использованию для профилактики внезапной смерти мексилетина, токаионида, апридина, дифенина не было получено достоверных различий в показателях летальности в сравниваемых группах. По данным J. Bourke и соавт., которые приводят результаты программируемой стимуляции у 502 больных в остром периоде ИМ (11 ± 4 дня), лишь устойчивая мономорфная ЖТ с длительностью цикла 230 мс выявляет пациентов с электрической нестабильностью (даже не ФЖ). Только индукция мономорфной ЖТ служит основанием для профилактической антиаритмической терапии.

В объединенном исследовании TIBET, проведенном в 69 центрах девяти стран Европы, было оценено влияние длительной антиангинальной терапии на прогноз стабильной стенокардии напряжения (ССН) и общие ишемические проявления. Авторы считают нецелесообразной комбинированную терапию бета-блокаторами и дигидропиридиновыми антагонистами кальция у больных с ССН умеренной тяжести. Полученные данные согласовывались с результатами стокгольмского исследования прогноза стенокардии (ASPIS). Систематический обзор данных, полученных во время 32 рандомизированных контрольных испытаний ингибиторов АПФ у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, показал повышенную выживаемость при снижении заболеваемости при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Результаты 49 проспективных рандомизированных контролируемых исследований по использованию бета-блокаторов при остром ИМ, которые выполнены в течение последних 10–15 лет, приводятся в статье S. Hohnloser и T. Klingenhoben, где делается вывод о важности их применения. Бета-блокаторы считаются показанными больным с постинфарктным кардиосклерозом в терапии злокачественных желудочковых аритмий, особенно после выявления значимого проаритмогенного эффекта препаратов I класса.

Значительное число аналогичных по методическому уровню исследований выполнено для анализа возможностей амиодарона, но однозначных результатов и рекомендаций на сегодняшний день не получено. У пациентов с сердечной недостаточностью амиодарон был эффективен в подавлении желудочковых аритмий, но не снижал число случаев внезапной смерти. По данным рандомизированного контролируемого проспективного многоцентрового исследования EPASMO лечение амиодароном позволяет значительно снизить смертность в течение первого года среди пациентов с дисфункцией левого желудочка. Авторы считают, что вопрос о независимом прогностическом значении желудочковой экстрасистолии (2–4-й класс по Лауну) остается спорным. У больных, получавших амиодарон по поводу ФЖ/ЖТ, индуцируемость ФЖ, но не мономорфной ЖТ, свидетельствует о высоком риске внезапной смерти. Отмечено, что амиодарон снижает летальность у больных с неишемической кардиомиопатией, оказывает эффект на желудочковую экстрасистолию и неустойчивую желудочковую тахикардию. Однако по данным H. Middlekauff и соавт., в течение первого года заметно увеличилось число внезапных смертей у пациентов с первичной ЖТ типа «пируэт». Все большее внимание уделяется анализу проарит-

могенного эффекта антиаритмических препаратов, к основным механизмам которого относят раннюю постдеполяризацию, дисперсию реполяризации, эффект замедления проведения с механизмом риентри, взаимовлияние антиаритмических препаратов и ишемии. На этом основании подчеркивается целесообразность дифференцированной терапии, например, ЖТ в течение первых 6 нед острого ИМ и спустя 6–8 нед после него [14].

Вопросы, касающиеся профилактики внезапной сердечной смерти, могут быть решены с помощью обзорных исследований, с применением метода «случай–контроль» и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Обзорные слепые исследования нередко способствуют появлению новых идей относительно получаемых данных; однако эти данные часто являются неточными в силу бесконтрольного назначения терапии, хотя иногда они могут являться единственно возможным методом изучения проблемы. В настоящее время рандомизированные контролируемые исследования признаны наиболее эффективным способом точного сравнения представленных терапевтических методов; именно такие исследования создают фундамент доказательной медицины [5, 12]. В ходе РКИ проводится контрольное наблюдение предполагаемых эффектов лечения пациентов; РКИ позволяют сравнить два или более вида лечения, одним из которых может являться применение плацебо или общепринятая терапия. К участию в РКИ должны привлекаться отобранные по определенному принципу пациенты во избежание возможности сознательного или бессознательного отбора. Отличительной особенностью РКИ является то, что лечение назначается не по выбору врача, как в случае перспективного обзорного исследования, а случайно, согласно рандомизации.

При помощи рандомизации создаются терапевтические группы, основанные на критериях сопоставимости в отношении как зарегистрированных, так и незарегистрированных характеристик пациентов; кроме того, рандомизация помогает избежать попадания пациента в какую-либо из групп по собственному желанию, а также исключить стремление исследователей закрепить в отношении пациента определенный вид терапии. Таким образом, устраняются возможные неточности, связанные с назначением лечения. Другими словами, рандомизация пациентов в группы лечения обеспечивает качество эксперимента: выбор терапии перестает зависеть от сведений, которыми обладают пациент или лечащий врач.

В идеале вид назначенного лечения должен быть неизвестен как пациентам, так и медицинскому персоналу, назначающему терапию. Такой подход известен как двойной слепой метод, или метод

двойного маскирования, и зачастую неэффективен во всех группах пациентов, принимающих участие в исследованиях, связанных с предотвращением внезапной сердечной смерти, поскольку в качестве одного из компонентов исследования часто используются медицинские приборы. В клиническом исследовании SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial – внезапная сердечная смерть при сердечной недостаточности) пациенты получали плацебо или амиодарон двойным слепым методом; при этом пациентам также была назначена имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), лечение, которое по объективным причинам не должно быть слепым [2].

Рандомизация в многоцентровых клинических исследованиях должна быть распределена по центрам, причем должна быть гарантия, что все виды лечения будут активно применяться в каждом из этих учреждений. Правила рандомизации не должны быть известны лицам, ответственным за отбор пациентов для участия в исследовании. Для проверки соответствия пациента критериям включения для участия в исследовании, а также для назначения терапии может действовать специальный телефонный центр. В менее масштабных исследованиях назначение терапии может осуществляться независимым статистическим центром (в этом случае решения центра поставляются в запечатанных конвертах), однако такой подход менее надежен, чем использование телефонного центра. Важно начать назначенное лечение сразу после рандомизации: это поможет избежать неточности, возникающей в результате событий, которые могут быть в период между рандомизацией и началом применения назначенной терапии. Другими словами, рандомизация должна проводиться непосредственно перед началом терапевтического периода исследования. Например, в исследовании SCD-HeFT применение терапии (амиодарон или плацебо) было начато сразу после рандомизации. В этом случае немедленная имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов была невозможна, однако период времени между рандомизацией и имплантацией ИКД был очень небольшим (в среднем около трех дней) [2].

Необходимо прилагать максимум усилий по минимизации количества пациентов, контроль над которыми невозможно осуществить до окончания исследования. Если итоговым показателем исследования является летальность вне зависимости от ее причин, для определения того, жив ли потерянный пациент, можно использовать общегосударственные базы данных – например, Национальный реестр умерших (США) [4]. В случае исчезновения большого числа пациентов по каким-либо причинам до окончания периода контрольного

наблюдения значительно увеличивается вероятность неточности, поскольку потеря связи с пациентом может быть вызвана исходом лечения в рамках исследования. Таким образом, потеря контакта с определенным числом пациентов до окончания периода контрольного наблюдения может сказаться самым негативным образом на известных преимуществах рандомизации. Недостаточное соблюдение пациентами правил предписанного режима лечения также может снизить ценность метода рандомизации; необходимо прилагать все усилия для того, чтобы лечение проводилось в полном соответствии с протоколом исследования.

Рандомизация, как правило, – это не лечебный процесс в чистой форме, а начальная стратегия лечения. Пациентам, определенным в группу терапии только фармацевтическими средствами, в отличие от пациентов, которым назначаются как фармацевтические средства, так и лечение с помощью медицинских приборов, также может проводиться установка прибора во время периода контрольного наблюдения – в случае, если врач посчитает, что это является необходимой мерой согласно действующим стандартам здравоохранения. Первичный анализ такого исследования проводится на основе ИТТ-анализа (intention to treat – по изначально назначенной терапии), согласно принципам которого пациенты рассматриваются по терапевтическим группам, в которые они были рандомизированы, вне зависимости от того, какое лечение они получили в действительности.

При проведении РКИ обязательно следует придерживаться принципов медицинской этики. Протоколы исследования должны содержать подробные описания исследовательских задач и дизайна; при проведении многоцентрового исследования все исследователи должны соблюдать протокол. Кроме того, врачи, участвующие в проведении клинического исследования, должны предлагать пациентам пройти рандомизацию лишь в случае, если не подтверждена польза определенного типа лечения. Перед началом исследования врачи должны убедиться, что данные о предпочтительных видах лечения отсутствуют. В противном случае возникает этическая проблема, которая ставит под угрозу набор пациентов. До включения пациентов все предложенные исследования должны быть изучены экспертным советом организации (ЭСО). Потенциальные участники исследования должны понимать, как и зачем проводится исследование, в чем состоят его риски и возможная польза, что документально подтверждается информированным согласием. Пациенты также должны знать о том, что они имеют право отказаться от участия в исследовании в любой момент. Все РКИ должны контролироваться DSMB (Data

Safety Monitoring Board) – Комиссией по проверке и безопасности данных, состоящей из экспертов в определенной области исследований; кроме того, желательнее, чтобы в комиссию входил специалист по биостатистике. Экспертная комиссия DSMB (также известная как DSMC (Data Safety Monitoring Committee – Комитет по проверке и безопасности данных), DMB (Data Monitoring Board – Совет по мониторингу данных), IDMC (Independent Data Monitoring Committee – Независимый комитет по мониторингу данных) и др.) должна быть полностью независима как от исследователей, так и от спонсоров исследования. Задачей комиссий является наблюдение за безопасностью пациентов; также комиссии могут вынести рекомендации о преждевременном прекращении исследования из соображений безопасности или в связи с данными итоговых показателей исследования.

Нельзя переоценить важность правильного определения клинически значимого первичного итогового показателя исследования (способа оценки результатов лечения). Зачастую оценка предварительных исследований проводится по косвенным показателям; однако такая оценка может привести к утверждению проведения РКИ, не отвечающего требованиям, как это случилось с исследованием CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial). Это исследование является классическим примером ненадежности косвенных критериев оценки – использования такого показателя, как снижение частоты желудочковой экстрасистолии, вместо снижения сердечно-сосудистой смертности. Наличие желудочковой аритмии почти в четыре раза повышает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, в частности риск внезапной смерти [10, 22]. Было высказано предположение, что подавление желудочковых аритмий после инфаркта миокарда уменьшит уровень смертности. Показано, что три новых препарата (энкаинид, флекаинид, морицизин) эффективны для подавления аритмии; Администрация США по контролю за продовольствием и лекарственными препаратами (FDA) разрешила применять их у больных с тяжелыми или опасными для жизни нарушениями сердечного ритма. До проведения исследований по изучению влияния аритмий на уровень смертности в США более 200 000 человек в год принимали эти препараты. В исследовании CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [10, 11] оценивалось, как эти три препарата влияют на выживаемость у больных с инфарктом миокарда при наличии как минимум 10 желудочковых экстрасистол в минуту. Первые результаты CAST были ошеломляющими. Испытание энкаинида и флекаинида было прекращено на ранних этапах после того, как у больных, получавших эти препараты, было зарегистрировано 33 слу-

чая внезапной смерти, в то время как в группах, получавших плацебо, таких случаев было всего 9. Всего умерли 56 больных, принимавших энкаинид и флекаинид, и 22 больных, принимавших плацебо. После получения окончательных данных оказалось, что число случаев внезапной смерти равнялось соответственно 43 и 16, а общее число летальных случаев – соответственно 63 и 26. Последующие результаты CAST свидетельствовали об увеличении уровня смертности и у больных, получавших морицизин [11]. Два других примера имеют отношение к профилактике возникновения аритмий. Для поддержания синусового ритма после кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий использовался хинидин [7]. Метаанализ результатов шести испытаний показал, что прием хинидина способствовал сохранению синусового ритма в течение одного года у 50% больных по сравнению с 25% больных, не получавших его. Однако уровень смертности на фоне приема хинидина увеличился с 0,8 до 2,9%. Предотвращение рецидивов фибрилляции предсердий – ценное качество препарата, но оно явно проигрывает на фоне повышения уровня смертности. Такой же недостаток был выявлен у лидокаина; метаанализ показал, что уменьшение риска возникновения желудочковой тахикардии на одну треть сопровождается повышением риска смерти в такой же степени [13, 15].

Широко распространенная ошибка заключается в том, что исход, представляющий собой результат корреляции (то есть коррелирующий с истинным клиническим исходом), можно использовать в качестве достоверного косвенного критерия оценки (то есть заменять им истинный клинический исход). Однако такая замена обоснована только в том случае, если влияние изучаемого вмешательства на косвенный критерий позволяет предсказать его влияние на клинический исход, а это более жесткое требование, чем наличие корреляции. R. L. Prentice [23] разработал принципы определения достоверности косвенного критерия оценки в клинических испытаниях в 3 фазы. В соответствии с этими принципами косвенный критерий должен коррелировать с истинным клиническим исходом и полностью отражать влияние терапии на клинический исход. Первое требование обычно легко выполнить, а второе – нет. Ряд факторов может объяснить неудачу при использовании косвенных критериев оценки. Косвенный критерий может коррелировать с прогрессированием заболевания (рис. 1, а), но не быть вовлеченным в тот патофизиологический процесс, который приводит к определенному клиническому исходу. Некоторые патогенетические пути могут иметь причинную связь с клиническим исходом и не иметь такой связи с косвенным критерием. Из всех

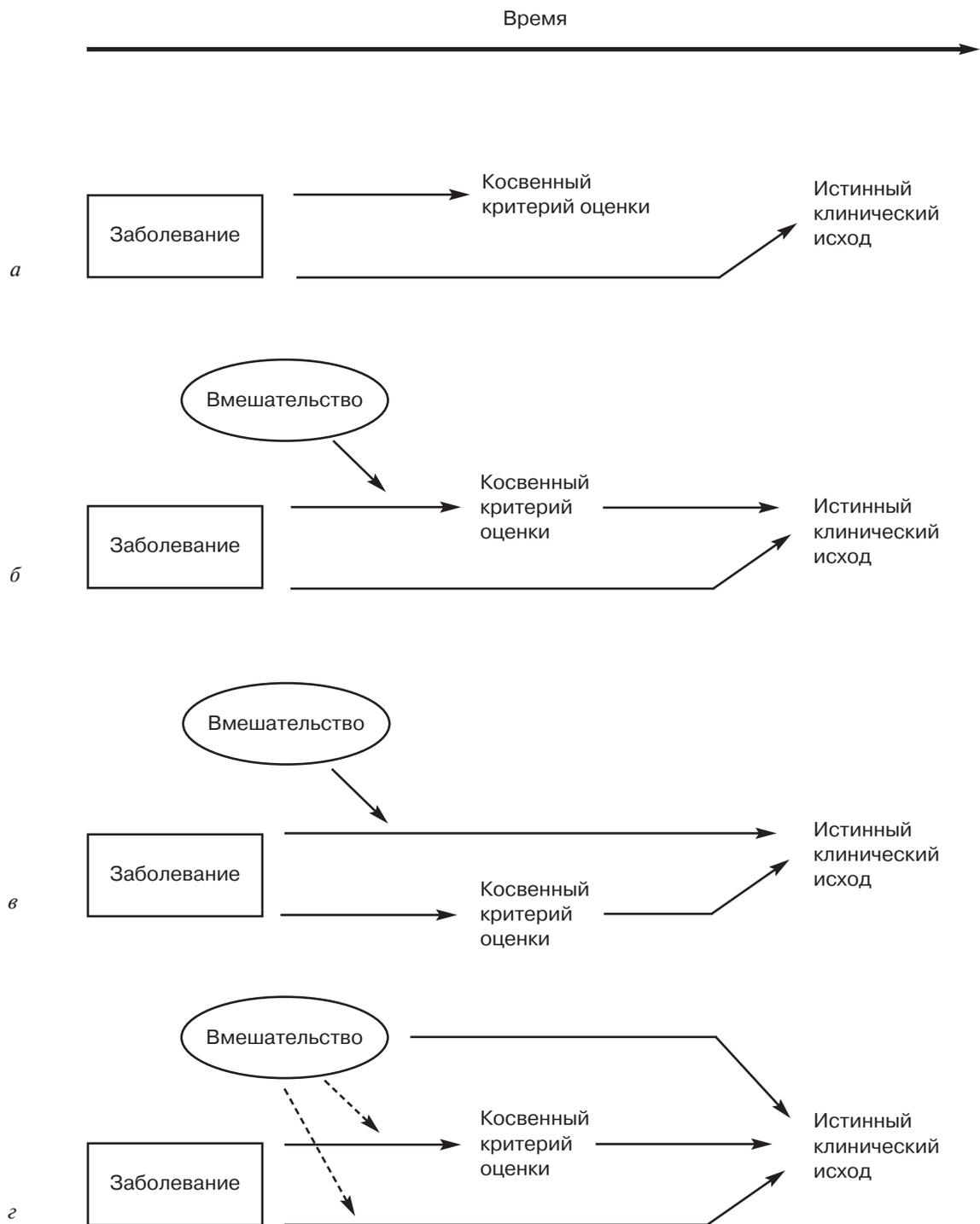


Рис. 1. Схематическое изображение факторов, влияющих на рандомизацию исследований

патогенетических звеньев заболевания, влияющих на истинный клинический исход, вмешательство может влиять только на путь, связанный с косвенным критерием (рис. 1, б), или на путь или пути, не связанные с ним (рис. 1, в). Очень важно, что вмешательство может также влиять на истинный клинический исход посредством неизвестных механизмов, не связанных с патогенезом заболевания

(рис. 1, г). Эффекты, обусловленные известными механизмами вмешательства, могут в значительной степени сводиться к нулю непредусмотренными, неожиданными или нераспознанными механизмами [3].

На рисунке 2 представлена схема, отражающая ситуацию, при которой использование косвенного критерия наиболее обосновано. Характерно то,

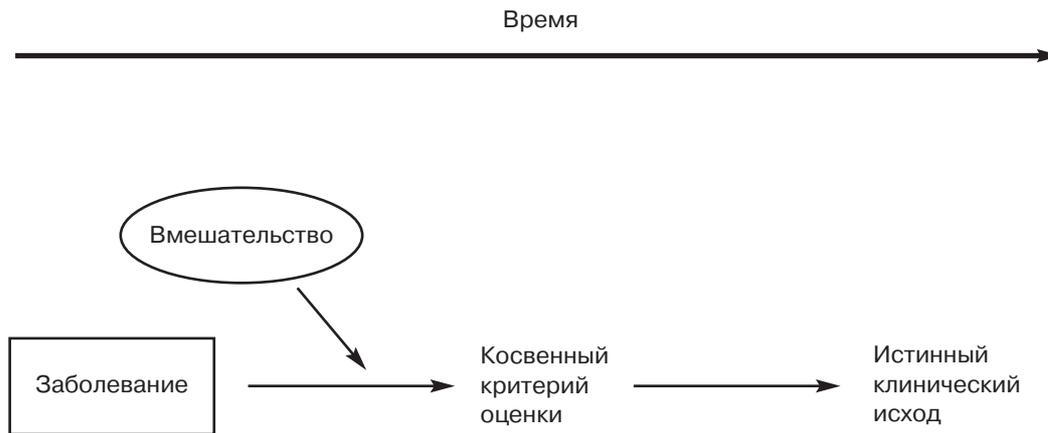


Рис. 2. Схематическое изображение косвенных факторов, влияющих на исследование

что косвенный критерий связан с одним из патогенетических путей заболевания и воздействие вмешательства на истинный клинический исход опосредовано его воздействием на косвенный критерий. Даже при такой идеальной ситуации использование косвенного критерия оценки может привести к неверным выводам. Воздействие вмешательства на истинный клинический исход может быть недооценено, если имеются существенные помехи при определении его воздействия на косвенный критерий. С другой стороны, воздействие на истинный исход может быть переоценено, если воздействие на косвенный критерий статистически значимо, но по выраженности и по продолжительности недостаточно, чтобы повлиять на истинный клинический исход.

Анализ недавних испытаний с использованием косвенных критериев действует отрезвляюще, поскольку выявлено множество случаев, когда биологические показатели коррелировали с клиническими исходами, но не позволяли прогнозировать воздействие лечения на клинический исход. Можно только высказывать предположения о причинах данных неудач, поскольку даже при ретроспективном анализе наши представления о патогенетических путях и о механизмах воздействия вмешательства являются неполными.

Наиболее качественным итоговым показателем доказательного исследования может быть итоговый показатель летальности вне зависимости от вызвавших ее причин; общая летальность являлась первичным итоговым показателем в большинстве крупных исследований ИКД-терапии. Первые исследования по изучению эффективности ИКД-терапии были инициированы М. Mirowski, результаты которых, опубликованные в 1983 г., продемонстрировали первые успехи [17]. Анализ данных, полученных после первых 52 имплантаций, показал снижение смертности против ожидаемой

на 52%. Общая смертность в течение года составила 22,9%, а внезапная — 8,5%. В дальнейшем было проведено много более или менее хорошо организованных исследований, подавляющее большинство которых показало полезность и эффективность ИКД-систем. Поскольку в то время пациентов с высоким риском ВСС идентифицировали в основном по наличию в анамнезе эпизодов желудочковых тахикардий, исследования были направлены на изучение эффективности ИКД во вторичной профилактике ВСС и сравнение результатов их применения с лекарственными препаратами и другими методами лечения.

Как известно, мероприятия, направленные на предупреждение внезапной сердечной смерти, подразделяются на первичные и вторичные, в зависимости от наличия подобных эпизодов в анамнезе.

Первичная профилактика внезапной сердечной смерти подразумевает проведение профилактических мероприятий у пациентов с выявленными предикторами развития ВСС, без наличия спонтанных гемодинамически значимых эпизодов аритмий и ВСС в анамнезе.

Вторичная профилактика внезапной сердечной смерти проводится у больных, имевших хотя бы один спонтанный эпизод гемодинамически значимой аритмии и/или ВСС.

Основными исследованиями по изучению эффективности ИКД во вторичной профилактике ВСС явились AVID, CASH, CIDS. В проспективное рандомизированное исследование CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg) были включены 346 пациентов после зарегистрированных эпизодов ВСС. На начальном этапе, по истечении 11 мес, обнаружили слишком большие различия по случаям внезапной смерти между пациентами с ИКД (0%) и получавшими пропafenон (17%, $p=0,0009$), после чего использование последнего было

прекращено. В дальнейшем изучались группы, получающие амиодарон и метопролол, где двухлетняя общая смертность составила 19,6% против 12,1% у больных с ИКД, а внезапная – 11 и 2% ($p=0,001$) соответственно [24, 25]. Почти в два раза больше пациентов (659 человек) объединило исследование CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study). Среди них внезапная смерть зарегистрирована у 314 человек, ЖТ, сопровождавшиеся синкопе, – у 87, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% была у 167 пациентов. Все больные были рандомизированы на две группы: 1-я группа – получающие амиодарон (331 пациент), 2-я – с имплантированием ИКД (328 пациентов). При наблюдении в течение 3 лет показатели смертности составили 30 и 25% соответственно, при этом достоверность в различиях ($p=0,07$) была близка к статистической [6]. В исследование AVID (Amiodarone Versus Implantable Defibrillator Study) вошли 1016 человек, имевшие эпизоды внезапной смерти, связанные с ЖТ/ФЖ, и симптоматические ЖТ при ФВ ЛЖ менее 40%. В контрольной группе кроме амиодарона у 10% больных использовался соталол. Период наблюдения составил 3 года. При оценке результатов смертность в группе лекарственной терапии составила 35,9%, в то время как у пациентов с ИКД – 24,6% ($p<0,001$), при преимуществе в снижении летальности у последних на 31% [1, 9]. Эффективность ИКД в первичной профилактике ВСС изучалась во многих исследованиях, основными из которых явились CABG-Patch, MADIT, MADIT II, MUSTT, SCD-HeFT.

Основной задачей исследования CABG-Patch (Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial) явилась оценка необходимости профилактической имплантации ИКД пациентам с ИБС после выполнения операций прямой реваскуляризации миокарда. В исследование были включены 900 пациентов, страдающих ИБС, со сниженной ФВ ЛЖ (в среднем $27 \pm 6\%$), неустойчивыми ЖТ и наличием поздних потенциалов на ЭКГ высокого разрешения (ВР). После рандомизации пациентов на две группы больным в первой группе выполнялось шунтирование коронарных артерий и имплантация ИКД с эпикардиальными электродами. Пациентам второй группы проводилась только реваскуляризация миокарда. Операционная летальность составила в группе больных с ИКД 5,4%, а среди пациентов без ИКД – 4,4% ($p>0,1$). Пациентам обеих групп была назначена профилактическая антиаритмическая терапия препаратами III класса и бета-адреноблокаторами. На четвертый год исследования смертность пациентов в группе с ИКД составила 27% и среди больных без такового – 24%. Исследование продемонстрировало нецелесообразность профилактического применения ИКД после выполнения

прямой реваскуляризации миокарда у данной категории пациентов; кроме того, адекватное восстановление коронарного кровотока явилось фактором, влияющим на устранение аномальных показателей ЭКГ ВР и снижающим риск внезапной аритмической смерти.

Рандомизированное мультицентровое исследование MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) [16] включило 196 пациентов, перенесших инфаркт, с ФВ ЛЖ не более 35%, имеющих спонтанные неустойчивые пароксизмы ЖТ и индуцируемые устойчивые ЖТ, не купируемые прокаинамидом. В группе лекарственной терапии 74% пациентов получали амиодарон. За два года наблюдений смертность среди этих больных составила 38,6% и у пациентов с ИКД – 15,8%, а к 4-му году этот показатель достиг 49 и 29% соответственно. Смертность в группе пациентов с ИКД снизилась на 54%. Помимо того что исследование показало преимущество ИКД как средства первичной профилактики ВСС, его основным выводом стало заключение о непригодности применения амиодарона у пациентов с устойчивыми к прокаинамиду ЖТ.

В исследование MADIT II вошли 1232 пациента в возрасте старше 20 лет, перенесшие один и более инфарктов, с ФВ ЛЖ 30% и менее при наличии желудочковой экстрасистолии (10 и более экстрасистол в час). Пациенты были рандомизированы на две группы: с ИКД и без такового, в отношении 3:2. Исследование MADIT II продемонстрировало уменьшение общей летальности на 31% в группе больных с ИКД относительно пациентов, получающих традиционную лекарственную терапию. За 20 мес (от 6 дней до 53 мес) наблюдения смертность в первой группе составила 14,2% против 19,8% во второй [16].

В исследование SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) вошли пациенты, находящиеся во II–III ФК по NYHA, с ФВ ЛЖ 35% и менее. Все пациенты получали традиционную лекарственную терапию сердечной недостаточности. Была проведена рандомизация пациентов на три группы: 1-я группа – назначение кордарона, 2-я – имплантация ИКД, 3-я – плацебо. В сравнении с плацебо терапия амиодароном ассоциировалась с аналогичным риском смерти. Применение ИКД продемонстрировало 23% снижения смертности в сравнении с плацебо [19].

Метаанализ данных всех исследований показал снижение смертности на 25%. Только два исследования – CABG-Patch и DINAMIT не продемонстрировали успеха ИКД-терапии. Трудно удержаться от критики данных исследований, но если с их выводами полностью согласиться и не имплантировать ИКД непосредственно после острого инфаркта

миокарда (DINAMIT) и во время операций по реваскуляризации миокарда, или аортокоронарного шунтирования (CABG-Patch), то суммарное снижение смертности среди участников остальных исследований возрастет до 37%. Подавляющее большинство исследований, спланированных для изучения эффективности ИКД в первичной и вторичной профилактике ВСС, продемонстрировали значительное преимущество ИКД, причем его значимость существенно возрастает в результатах исследований по первичной профилактике ВСС, то есть в последних снижении смертности было более значимым, чем в исследованиях по вторичной профилактике ВСС. Однако общая летальность может быть низкой; в этом случае для достижения достаточной статистической достоверности требуется участие в исследовании большого числа пациентов. Поэтому в таких случаях в исследовании могут оцениваться дополнительные клинически значимые показатели (например частота госпитализаций). В небольших исследованиях по изучению ресинхронизирующей терапии (CRT) помимо летальности оценивались следующие первичные итоговые показатели: расстояние, которое пациент проходил за 6 мин, способность переносить физическую нагрузку, измеренная по показателям пикового потребления кислорода, качество жизни по соответствующей шкале, класс состояния по классификации NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркской ассоциации сердца) и/или количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности с застойными явлениями [6]. Выбор подходящего первичного итогового показателя крайне важен для успеха и принятия исследования, а также для развития практической медицины.

В настоящее время проблема ВСС далека от своего окончательного решения, что обусловлено целым комплексом факторов теоретического, методического и практического характера. Остаются нереализованными многочисленные призывы к стандартизации вскрытий и выполнению в полном объеме патоморфологических исследований случаев ВСС, анализа как морфологического субстрата, так и всех возможных пусковых факторов. Научно-обоснованная медицинская практика отдает приоритет первичной, прямой и сильной информации в качестве основы для принятия клинических решений, формируется под влиянием различных научных испытаний. В настоящее время наибольшее распространение получили широкие, несложные исследования (мегаиспытания), охватывающие десятки тысяч пациентов без ограничительных условий в отношении их проведения. Считается, что системной погрешности удастся избежать случайной выборкой больных с последующим беспристрастным анализом результатов, а

случайных ошибок – большим числом исследуемых. Однако опыт показывает, что при мегаиспытаниях происходит ошибочное смещение результатов. Так, получены неожиданные результаты мегаиспытаний ISIS-4, которые вступили в вопиющее противоречие с результатами других испытаний, проведенных по обычной четкой схеме и показавших неэффективность применения нитратов, ингибиторов АПФ и магния при остром инфаркте миокарда. Скорее всего, мегаиспытания не годятся для глубокой научной оценки методов лечения, они могут ввести в заблуждение и воспрепятствовать не только применению уже зарекомендовавших себя методов, но и дальнейшим научным исследованиям.

Рандомизированное клиническое исследование – это в основном спланированный статистический эксперимент, который включает такие ключевые статистические понятия, как статистика, лежащая в основе критерия первичного итогового показателя, эффект терапии, статистическая достоверность и объем исследования.

Всегда существует вероятность того, что анализ полученных в исследовании данных может выявить различия между режимами лечения даже в случае, когда таких различий на самом деле для отобранной популяции не существует. Ошибочное мнение может возникнуть в результате случайных колебаний, поскольку привлеченная к участию в данном исследовании группа пациентов является беспорядочной группой, набранной из общего ряда пациентов, соответствующих критериям включения в исследование. Такое неверное заключение может иметь серьезные последствия: например, назначение медикаментозной терапии, которая в реальности является неэффективной. Обычно максимально допустимой вероятностью возникновения такой ошибки считается 5%. В этом случае следует использовать такое понятие, как статистическая достоверность, – это вероятность предварительно определить эффект терапии в случае, если он действительно существует. Обычно доказательное исследование требует, чтобы статистическая достоверность была не менее 90%. Это зависит от числа пациентов, участвующих в исследовании, но важно помнить о том, что данный показатель является всего лишь расчетной величиной, построенной на предположениях о масштабе терапевтического эффекта.

Проведение клинического исследования является сложной задачей, в особенности в случае, когда оно многоцентровое. Для того чтобы справиться с ней, требуется развитая инфраструктура. Успех зависит от адекватного понимания и своевременного выполнения множеством людей поставленных им задач согласно протоколу исследования,

с фокусировкой на деталях. Ключевую роль играет обучение обслуживающего персонала перед проведением исследования, понимание персоналом важности своевременного и точного сбора данных во время исследования.

Согласно современным представлениям, ни один новый метод лечения, профилактики или диагностики не может быть признан без обязательной тщательной проверки в ходе рандомизированных контролируемых исследований, которые считаются «золотым стандартом». Таким образом, по мере накопления новых данных возникает ряд новых проблем, которые требуют своего решения или коррекции, казалось, уже найденных ответов. Это касается целого ряда вопросов: дальнейшей верификации структурных основ ВСС, методов ее прогнозирования и надежного выделения видоизменяющихся групп повышенного риска; проблем профилактики и лечения идиопатической фибрилляции желудочков и других злокачественных нарушений ритма, проблем подбора адекватной антиаритмической терапии и контроля ее эффективности. Острота этих проблем предопределяет необходимость поиска их корректного решения.

Таким образом, правильно спланированное и проведенное рандомизированное клиническое исследование нуждается в приложении огромных усилий, которые в дальнейшем обеспечат качественное проведение этически адекватного эксперимента, который, в свою очередь, послужит развитию медицины, поиску новых технологий и решению задач, стоящих перед врачами.

ЛИТЕРАТУРА

1. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID): rationale, design, and methods // *Amer. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 75. — P. 470–475.
2. *Bardy, G. H.* Investigators for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure / *G. H. Bardy, K. L. Lee, Mark D. B. et al.* // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 225–237.
3. *Boissel, J. P.* Surrogate endpoints: a basis for a rationale approach / *J. P. Boissel, J. P. Collet, P. Moleur, M. Haugh* // *Eur. Clin. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 43. — P. 235–244.
4. *Boyle, C. A.* National sources of vital status information extent of coverage and possible selectivity in reporting / *C. A. Boyle, P. Decoufle* // *Amer. J. Epidemiol.* — 1990. — Is 1. — P. 160–168.
5. *Chow, S. C.* Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies / *S. C. Chow, J. P. Liu.* — Hoboken, N. J.: John Wiley & Sons, Inc., 2004.
6. *Conolly, S. J.* Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone / *S. J. Conolly, M. Gent, R. S. Roberts et al.* // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 1297–1302.
7. *Coplen, S. E.* Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials / *S. E. Coplen, E. M. Antman, J. A. Berlin et al.* // *Circulation.* — 1990. — Vol. 82. — P. 1106–1116.
8. *Data monitoring in clinical trials: a case studies approach* / Eds. *D. L. De Mets, C. D. Furberg, L. M. Friedman.* — New York: Springer-Verlag, 2006.
9. *Domanski, M. J.* Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators / *M. J. Domanski, S. Saksena, A. E. Epstein et al.* // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 1090–1095.
10. *Echt, D. S.* Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial / *D. S. Echt, P. R. Liebson, L. B. Mitchell, et al.* // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 781–788.
11. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 227–233.
12. *Friedman, L.* Fundamentals of Clinical Trials / *L. Friedman, C. D. Furberg, D. L. De Mets.* — New York: Springer-Verlag, 1998.
13. *Hine, L. K.* Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction / *L. K. Hine, N. Laird, P. Hewitt, T. C. Chalmers* // *Arch. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 149. — P. 2694–2698.
14. *Hohnloser, S. H.* Der plotzliche Herztod. Diagnostik und Therapie bei Patient mit malignen ventrikularen Arrhythmien / *S. H. Hohnloser* // *Therapiwoche.* — 1988. — Bd. 38, № 43. — S. 3160–3164.
15. *MacMahon, S.* Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials / *S. MacMahon, R. Collins, R. Peto et al.* // *JAMA.* — 1988. — Vol. 260. — P. 1910–1916.
16. MADIT Executive Committee. Multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT): design and clinical protocol // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 1991. — Vol. 14. — P. 920–927.
17. *Mirowski, M.* Mortality in patients with implanted defibrillators / *M. Mirowski, P. R. Reid, R. A. Winkle et al.* // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — № 98. — P. 585–588.
18. *Moss, A. J.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia / *A. J. Moss, W. J. Hall, D. S. Cannom et al.* // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — № 335. — P. 1933–1940.
19. *Moss, A. J.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction / *A. J. Moss, W. Zareba, W. J. Hall et al.* // *N. Eng. J. Med.* — 2002. — № 346. — P. 877–883.
20. *Nanthakumar, K.* Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials / *K. Nanthakumar, A. E. Epstein, G. N. Kay et al.* // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 2166–2172.
21. *Piantadosi, S.* Clinical trials: a methodologic perspective / *S. Piantadosi.* — Hoboken, N. J.: John Wiley & Sons, Inc., 2005.
22. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators / *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 321. — P. 406–412.
23. *Prentice, R. L.* Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria / *R. L. Prentice* // *Stat. Med.* — 1989. — Vol. 8. — P. 431–440.
24. *Siebels, J.* ICD versus drugs in cardiac arrest survivors: preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg / *J. Siebels, R. Cappato, R. Ruppel et al.* // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 1993. — Vol. 16. — P. 552–558.
25. *Siebels, J.* Implantable cardioverter-defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg) / *J. Siebels, K. H. Kuck* // *Amer. Heart J.* — 1994. — Vol. 127. — P. 1139–1144.