



Лопатин Ю. М.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;
ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград, Россия

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИСПЫТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИИ ПОСЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОРСАТ: ЧТО НАС ОЖИДАЕТ ВПЕРЕДИ

Lopatin Yu. M.

Volgograd State Medical University; Volgograd Regional Clinical Cardiology Centre, Volgograd, Russia

RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE IN RUSSIA FOLLOWING THE STUDY ТОРСАТ: WHAT AWAITS US IN THE FUTURE

Результаты международного, многоцентрового, двойного-слепого, плацебо-контролируемого рандомизированного клинического испытания (РКИ) ТОРСАТ (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial) [1] послужили основой для активной дискуссии, посвященной существенным региональным различиям в клинических профилях пациентов с сердечной недостаточностью (СН), включенных в это исследование, частоте развития клинических событий, а также приверженности к проводимому лечению изучаемым препаратом.

Вкратце, РКИ 3 фазы ТОРСАТ, посвященное изучению возможности антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона улучшить клинические исходы у пациентов с СН с относительно сохраненной фракцией выброса (ФВ) $\geq 45\%$ было спонсировано Национальным Институтом Сердца, Легких и Крови США и проводилось в трех различных географических регионах: Северная Америка (США, Канада), Восточная Европа (Россия, Грузия) и Южная Америка (Аргентина, Бразилия). Около половины больных с СН в РКИ ТОРСАТ ($n=1678$; 49%) были включены 45 центрами России и Грузии (темп включения $\sim 0,56$ больных/центр/месяц). Остальные пациенты с СН ($n=1767$; 51%) были включены 188 центрами Северной или Южной Америки (темп включения $\sim 0,14$ больных/центр/месяц). При этом, включение преобладающего числа больных с СН в России и Грузии проводилось на основании такого критерия как анамнез 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-В 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] показал, 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 они чаще имели анамнез перенесенного инфаркта миокарда. При этом у пациентов с СН из России и Грузии отмечались достоверно более низкие значения ФВ и уровня креатинина, но и 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 откровением РКИ ТОРСАТ [1, 3] стало отсутствие достоверных изменений по первичной 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. Однако сложившаяся ситуация со столь значительными региональными различиями, полученными в РКИ TOPCAT, не могла не повлиять на поиск путей оптимизации контроля за проведением РКИ, посвященным СН.

Вполне уместно предположить, что при планировании проведения в России будущих международных многоцентровых РКИ, посвященных СН, будет учитываться опыт исследования TOPCAT.

По-видимому, в последующих РКИ более жестко будут обговариваться квоты для отдельных регионов, в том числе 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. Более того, следует ожидать пристальное внимание со стороны Комитета по оценке результатов и безопасности исследования, а также Руководящего Комитета исследования за темпами развития клинических событий в РКИ, проводимом в России, особенно при условии более низкой скорости их появления по сравнению с другими регионами мира. Представляется вполне очевидным, что эта позиция будет реализована четким планом мониторингования региональных различий в характеристиках пациентов с СН и развития клинических событий со стороны Комитета

по оценке результатов и безопасности исследования. Это потребует понимания важности такого подхода со стороны российских исследователей, тем более, что для участия в будущих международных, многоцентровых РКИ будут приглашены, прежде всего центры, уже имеющие опыт работы в исследованиях у больных с СНнФВ и СНсФВ.

Выявление различий в концентрации метаболита спиронолактона у пациентов с СН в разных регионах, принимавших участие в РКИ TOPCAT, по-видимому, будет стимулировать лабораторное мониторингирование региональной приверженности к изучаемым в исследованиях препаратам. Несмотря на затраты такой подход 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.

В свете последних рекомендаций по диагностике и лечению СН [6, 7] российским исследователям потребуется применить больше усилий по идентификации СН с промежуточной и сохраненной ФВ. В данном случае речь идет о необходимости выявления повышенного уровня натрийуретических пептидов, а также структурных и функциональных изменений со стороны сердца. При этом необходимо подчеркнуть, что пороговые значения VNP и NTproBNP, которые использовались в последних исследованиях при СНсФВ, отличались друг от друга. Кроме того, точные значения пороговых уровней VNP и NTproBNP при наличии фибрилляции предсердий или хронической болезни почек у больных с СНсФВ еще предстоит уточнить. Вполне очевидно, 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.

Совершенствование организации РКИ как важнейшего инструмента доказательной медицины происходит постоянно, и оно охватывает все этапы исследований и всех его участников. Нет сомнений в том, что российские исследователи, как традиционно активные участники крупных международных многоцентровых РКИ при СН успешно справятся с задачами, которые будут стоять перед ними в будущем.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, связанных с этой публикацией.

The results of the international, multi-center, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial (RCT) TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial) [1] triggered an active discussion regarding considerable regional differences in clinical profiles of patients with heart failure (HF) enrolled in this study, clinical event rates and adherence to the studied agent.

Briefly, the phase III RCT TOPCAT devoted to studying the ability of the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone to improve clinical outcomes in HF patients with relatively preserved ejection fraction (EF) $\geq 45\%$ was sponsored by the US National Heart, Lung and Blood Institute and was carried out in three geographical regions: North America (USA, Canada), Eastern Europe (Russia, Georgia) and South America (Argentina, Brazil). Approximately half of HF patients in the RCT TOPCAT ($n=1,678$; 49%) were enrolled by 45 centers based in Russia and Georgia (enrollment rate ~ 0.56 patients/site/month). The rest of HF patients ($n=1,767$; 51%) were enrolled by 188 centers in North or South America (enrollment rate ~ 0.14 patients/site/month). The majority of HF patients in Russia and Georgia were enrolled into the study based on the criterion of prior hospitalization for HF in the last 12 months ($n=1,488$; 89%), whereas only 190 (11%) HF patients were enrolled on the basis of the second criterion – brain natriuretic peptide (BNP) level ≥ 100 pg/mL or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP) level ≥ 360 pg/mL. The number of HF patients enrolled by centers in North and South America based on the criteria of prior hospitalization for HF or BNP/NTproBNP levels was 972 (55%) and 795 (45%), respectively.

Further analysis [2] showed that enrollment of patients into the study based on the criterion of prior hospitalization for HF in Russia and Georgia as opposed to North and South American centers is not associated with an increased risk of mortality from all causes or cardiovascular causes. Furthermore, it turned out that HF patients in Russia and Georgia compared with patients in North and South America were significantly younger, had less atrial fibrillation or diabetes mellitus, but were more likely to have had prior myocardial infarction. At the same time, HF patients in Russia and Georgia demonstrated significantly lower EF and creatinine levels, but also higher levels of diastolic BP. Development of hyperglycemia and doubling of creatinine level were more likely in HF patients receiving spironolactone in North and South America but not in Russia and Georgia.

However, the most remarkable revelation of the RCT TOPCAT [1, 3] was the lack of significant changes in the composite primary endpoint (cardiovascular mortality, resuscitated cardiac arrest, hospitalization for HF) in HF patients who received spironolactone compared with placebo (hazard ratio

[HR], 0.89; 95% confidence interval (CI) 0.77–1.04; $p=0.14$), with a significant reduction of the risk of HF hospitalizations in the spironolactone group versus placebo (HR 0.83, 95% CI 0.69–0.99; $p=0.04$). Moreover, a decrease in the risk of primary endpoint development in patients receiving spironolactone was shown in North and South America (HR, 0.82, 95% CI, 0.69–0.98; $p=0.026$), but not in Russia or Georgia (HR 1.10, 95% CI 0.79–1.51; interaction $p=0.12$). Later on, measurement of canrenone concentrations, an active metabolite of spironolactone, in 366 HF patients participating in the RCT TOPCAT (206 and 160 patients from centers in the USA/Canada and Russia, respectively) showed its absence in 30% of patients in Russia versus 3% patients in the USA and Canada ($p<0.001$) [4].

In fact, some divergence in characteristics of HF patients enrolled in RCTs both with HF with reduced ejection fraction (HFrEF) and HF with preserved ejection fraction (HFpEF) was observed previously as well [5]. Indeed, geographical regions can differ in race and ethnicity, diet, environmental factors and particularities of HF patient management. However, the drastic regional differences observed in the RCT TOPCAT could not but encourage the search for ways to optimize the control of the run of RCTs devoted to HF.

It can be assumed that the experience of the trial TOPCAT will be taken into consideration in planning future international multicenter RCTs on HF in Russia.

Apparently, in future RCTs quotas on enrollment of HF patients for different regions, including Russia, will be discussed more strictly. This will allow limiting the possibility of prevalence of HF patients from one region in the enrollment stage, monitoring their baseline characteristics more thoroughly and considering the option of increasing the regional quota only in case of no objections. Moreover, it should be expected that the study Data Safety and Monitoring Board and Steering Committee will pay more meticulous attention to the rate of clinical events in an RCT conducted in Russia, especially in case of a lower rate of their development compared with other regions of the world. It seems quite evident that this viewpoint will be realized through the creation of an exact plan to monitor regional differences in characteristics of HF patients and development of clinical events by the Data Safety and Monitoring Board. This will require understanding of this viewpoint by Russian researchers, in particular, taking into account the fact that the first centers invited to take part in future international, multicenter RCTs will be those that already possess experience of participating in trials in patients with HFrEF and HFpEF.

Identification of regional differences in concentrations of spironolactone metabolite in HF patients who participated in the RCT TOPCAT will most probably encourage laboratory monitoring of regional adherence to the studied agents. Despite the expenses, such an approach will ensure a time-

ly identification of problematic centers, the data received by which cannot represent the population of patients in other centers and regions. Certainly, this approach will only be possible if the concentration of the drug or its metabolite can accurately show adherence to the studied drug.

Following the most recent guidelines on diagnosis and treatment of HF [6, 7], Russian researchers will need to make a considerable effort to identify HF with mid-range and preserved EF. In this case it is necessary to identify increased levels of natriuretic peptides as well as structural and functional changes in the heart. At the same time, it is important to emphasize that the threshold values of BNP and NTproBNP that were used in the latest studies on HFpEF were different. Moreover, cutoff values of BNP and NTproBNP in atrial fibrillation or chronic renal disease in patients with HFpEF are still to be defined. Most certainly, history of hospitalization for HF will remain one of the RCT

enrollment criteria for HF patients. Besides, we should expect an increase in the number of characteristics for objectification of this criterion as well as its use in cases when HF is the primary reason for hospitalization. In the nearest future Russian researchers might face the possibility of using electronic databases on HF patients, new screening methods and participation in RCTs with an adaptive design.

The process of improving the organization of RCTs as the most important tool of evidence-based medicine is ongoing and covers all study stages and participants. There is no doubt that Russian researchers, being traditionally active participants of large-scale international multicenter RCTs on HF, will be able to successfully deal with the challenges that they might face in the future.

The author declares no conflict of interest associated with this publication.

Сведения об авторе:

Лопатин Ю.М. – д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета; зав. отделением кардиологии №1 Волгоградского областного клинического кардиологического центра. Член правления Общества специалистов по сердечной недостаточности Российской Федерации; член правления Ассоциации по сердечной недостаточности европейского общества кардиологов.
E-mail: yu.lopatin@gmail.com

Author information:

Yuri M. Lopatin - Professor, MD, PhD, FHFA. Head of the department of cardiology at Volgograd State Medical University, Head of Cardiology Department N1 at Volgograd Regional Clinical Cardiology Centre. Member of the Board of the Russian Society on Heart Failure. Member of the Board of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.
E-mail: yu.lopatin@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., 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 M.A., Claggett B., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., 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 M.R., Enciso J.S., Gersh B.J., Grady C., Rice M.M., 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 A.S., Claggett B., Lewis E.F., 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 J.P., 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 A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. 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 V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal.* 2017;18(1):3–40 DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.

Поступила 01.07.17 (Received 01.07.17)