

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА В СОЧЕТАНИИ С ЭДОКСАБАНОМ ИЛИ ВАРФАРИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЯВЛЯЮЩИХСЯ КЛИНИЧЕСКИ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН И/ИЛИ ЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ EDOXABAN HOKUSAI-VTESTUDY

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. – Vol. 369. – P. 1406–1415.

Предпосылки к выполнению исследования

Венозные тромбозы (ВТЭ) остаются третьим по частоте осложнением сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта, 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 Х фактора с быстрым началом действия, который принимают один раз в сутки. До последнего времени оставалось неизвестным, может ли применение ингибитора Ха фактора эдоксабана быть альтернативой приему варфарина при 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 с эдоксабаном (DU-176b) или варфарином для лечения больных с проявляющимися клинически тромбозом глубоких вен (ТГВ) и/или эмболией легочной артерии (ЭЛА).

Больные

В исследование включали больных мужчин и женщин 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 в 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 ран-

домизацию в зависимости от основного диагноза в момент первого обследования (ТГВ или ЭЛА), а также наличия и отсутствия временно действующих факторов риска развития венозных тромбозов 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 плацебо-контролируемого протокола. Прием эдоксабана или плацебо к эдоксабану начинали после прекращения начальной терапии гепарином. Больные принимали эдоксабан независимо от приема пищи 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, массы тела 60 кг или менее или сопутствующем приеме мощных ингибиторов Р-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 несмертельной ЭЛА. Дополнительные показатели эффективности: комбинированный показатель, включающий частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель эффективности, а также летальность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и летальность от любой причины. Основной показатель безопасности: частота развития подтвержденных клинически значимых кровотечений, которые включали случаи развития тяжелых или клинически значимых нетяжелых кровотечений. Кровотечение считалось тяжелым, если оно было явным и приводило к снижению концентрации гемоглобина в крови на 2 г/дл и более либо обуславливало необходимость переливания более 2 стандартных упаковок цельной крови, а также развивалось в жизненно важных органах или приводило к смерти.

Клинически значимое нетяжелое кровотечение определяли как явное кровотечение, не удовлетворяющее критериям тяжелого кровотечения, но при котором требовалось вмешательство медицинских работников, обращение к врачу или перерыв в приеме исследуемого препарата, а также развитие дискомфорта или ограничений повседневной активности. Суммарное клиническое преимущество применения исследуемых препаратов оценивали с помощью комбинированного показателя частоты развития повторных ВТЭ с клиническими проявлениями и тяжелых кровотечений.

Результаты

В период с января 2010 г. по октябрь 2012 г. в исследование в целом были включены 8292 больных (с ТГВ и ЭЛА 4921 и 3319 больных соответственно), которых распределяли в группу эдоксабана ($n=4118$) или группу варфарина ($n=4122$). В группе варфарина продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне (от 2,0 до 3,0) достигало 63,5% от общей продолжительности наблюдения, а продолжительность периода, в течение которого МНО было выше 3,0 или ниже 2,0 составляла 17,6 и 18,9% от общей продолжительности наблюдения. По влиянию на основной показатель эффективности прием эдоксабана был не менее эффективен, чем применение варфарина: в группе эдоксабана и группе варфарина неблагоприятные исходы, вклю-

ченные в такой показатель, развились у 3,2% и 3,5% больных соответственно (отношение риска 0,89 при 95% ДИ от 0,70 до 1,13; $p<0,001$ для анализа, выполненного с целью проверки гипотезы о том, что прием эдоксабана не менее эффективен, чем применение варфарина). Неблагоприятные исходы, включенные в показатель безопасности, в группе эдоксабана и группе варфарина развились у 8,5% и 10,3% больных соответственно (отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,71 до 0,94; $p=0,004$ для анализа, выполненного для проверки гипотезы о более высокой безопасности применения эдоксабана). Частота развития других неблагоприятных исходов была сходной в обеих группах. В целом у 938 больных с ЭЛА отмечалась дисфункция правого желудочка, которую оценивали по уровню *N*-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. Частота развития повторных ВТЭ у таких больных при приеме эдоксабана и применении варфарина достигала 3,3% и 6,2% соответственно (отношение риска 0,52 при 95% ДИ от 0,28 до 0,98).

Вывод

У широкого круга больных с ВТЭ, включая больных с тяжелой ЭЛА, прием эдоксабана один раз в сутки после завершения начальной терапии гепарином не менее эффективен по сравнению с оптимальной стандартной терапией, но сопровождается статистически значимым снижением риска развития кровотечений.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНГИОПЛАСТИКИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ PRAMI (PREVENTIVE ANGIOPLASTY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION)

Источник: Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J., et al. Preventive angioplasty in myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 1115–1123.

Предпосылки к проведению исследования

Выполнение экстренного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) с восстановлением кровотока в коронарной артерии (КА), кровоснабжающей зону инфаркта (КАКЗИ), эффективно для лечения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМпST). Однако у таких больных могут быть гемодинамически значимые стенозы КА, не кровоснабжающих зону инфаркта, но эффективность выполнения ЧВКА в таких артериях для профилактики развития осложнений заболевания сердца оставалась неизвестной. По мнению некоторых врачей, стенозирование в КА, не кровоснабжающих зону инфаркта, может приводить к развитию осложнений заболевания сердца, которые можно предотвратить с помощью профилактического ЧВКА в период выполнения вмешательства на КАКЗИ. Другие врачи считают, что применение лекарственной терапии, включая антиагреганты, гиполипидемические и антигипертензивные средства, достаточно для предупреждения развития таких осложнений, а риск, связанный с выполнением профилактического ЧВКА, превышает возможные преимущества.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что выполнение профилактического ЧВКА одновременно с вмешательством на КАКЗИ приведет к снижению комбинированного показателя летальности от любой причины, а также частоты развития несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) или устойчивой к лечению стенокардии.

Схема исследования

Многоцентровое рандомизированное слепое исследование с применением слепого метода при оценке клинических исходов, которое было выполнено в Соединенном Королевстве; средняя продолжительность наблюдения 23 мес.

Больные

В исследование включали последовательно госпитализированных больных с ОИМпST любого возраста, у которых при выполнении экстренного ЧВКА выявлялось поражение многих КА. В исследование включали только больных ОИМпST (в том числе трех больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса), поскольку в отличие от больных острым инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST* (ОИМбпST), у таких больных