

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ CIRCUS (DOES CYCLOSPORINE IMPROVE CLINICAL OUTCOME IN ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS)

Источник: *Cung T.T., Morel O., Cayla G., et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 1021–1031.*

### Предпосылки к проведению исследования

В течение последних 30 лет было достигнуто существенное усовершенствование тактики лечения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Тем не менее смертность, частота развития сердечной недостаточности (СН) и повторных осложнений, связанных с ишемией, в течение первого года после развития инфаркта остается неприемлемой у таких пациентов с высоким риском развития неблагоприятных исходов. Несмотря на усовершенствования в разработке методов восстановления проходимости коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (КАКЗИ), и профилактики ее повторной окклюзии, в настоящее время отсутствуют специфические методы лечения, направленные на уменьшение выраженности реперфузионных повреждений, которые обуславливают парадоксальное повреждение миокарда в результате восстановления проходимости КАКЗИ. Появляется все больше данных, полученных в ходе выполнения экспериментальных исследований и небольших клинических исследований, выполняемых с целью формирования гипотезы, которые свидетельствуют о том, что реперфузионное повреждение оказывает большое влияние на окончательный размер инфаркта. Результаты доклинических исследований указывают на то, что открытие митохондриальной поры с транзиторной проницаемостью (МПТП), расположенной во внутренней мембране митохондрий, играет важную роль в развитии реперфузионных повреждений. Имеются данные о том, что генетически обусловленное или фармакологическое подавление циклофилина D, который представляет собой существенный компонент МПТП, приводит к снижению тяжести реперфузионных повреждений.

Циклоспорин представляет собой фармакологический ингибитор циклофилина D. В ходе выполнения исследования II фазы, выполняемого с целью формирования гипотезы, были получены данные о том, что применение циклоспорина непосредственно до выполнения чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) приводит к уменьшению размера инфаркта у больных с ОИМпST.

### Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что у больных с ОИМпST однократное внутривенное введение циклоспорина непосредственно до выполнения ЧВКА по данным оценкам через 1 год после вмешательства приведет к улучшению клинических исходов и предотвратит негативное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ).

### Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследо-

вание, которое выполняли по инициативе исследователей: продолжительность наблюдения — 1 год.

### Больные

В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше, мужчин и женщин, которые обращались за медицинской помощью в течение 12 ч после развития клинических проявлений острого коронарного синдрома, у которых регистрировали повышение сегмента ST от изоэлектрической линии на 0,2 мВ или более в двух последовательных грудных отведениях, в случае, если принимали решение о выполнении у них ЧВКА. Кроме того, для включения в исследование требовалось, чтобы КАКЗИ была передняя нисходящая артерия, в которой при диагностической коронарографии кровоток соответствовал 0 или 1-й степени по классификации TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*). Пациенты с кардиогенным шоком в момент госпитализации и больные, у которых отмечались коллатеральные сосуды (оценка 2 или 3 балла по шкале *Rentrop* для области с высоким риском поражения) по данным первой коронарографии не включались в исследование (оценка 0 баллов по шкале *Rentrop* указывает на отсутствие заполнения каких-либо коллатералей; 1 балл — заполнение боковых ветвей артерии, в которой должен быть восстановлен кровоток, в отсутствие визуализации эпикардального сегмента; 2 балла — частичное заполнение эпикардальной артерии коллатеральными сосудами; 3 балла — полное заполнение эпикардальной артерии коллатеральными сосудами).

### Вмешательство

После выполнения начальной коронарографии больных рандомизированно с применением стратификационной рандомизации в зависимости от исследовательского центра в соотношении 1:1 распределяли в группу введения циклоспорина (группа циклоспорина) или группу введения плацебо (группа сравнения). Рандомизацию проводили централизованно с использованием компьютерной системы с доступом в течение 24 ч.

Исследуемый препарат представлял собой жировую эмульсию циклоспорина (*CicloMulsion, NeuroVive Pharmaceutical*), его вводили внутривенно в дозе 2,5 мг на 1 кг массы тела. В группе сравнения внутривенно вводили плацебо. В каждой группе исследуемый препарат до выполнения ЧВКА вводили в течение 2–3 мин через катетер, расположенный в локтевой вене. Тактика лечения больных, которым было выполнено ЧВКА, соответствовала общепринятым рекомендациям. Решение об аспирации тромба, имплантации голометаллического стента или стента с лекарствен-

ным покрытием, а также о применении ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa принимали по усмотрению лечащего врача.

#### *Критерии оценки/Клинические исходы*

Основной комбинированный показатель эффективности включал частоту развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от любой причины, утяжеление СН в период первого пребывания в стационаре (т.е. в каждом случае в период пребывания в стационаре по поводу ОИМпST, который был критерием включения в исследование), повторная госпитализация по поводу утяжеления СН, а также отрицательное ремоделирование ЛЖ в течение 1 года. Отрицательное ремоделирование ЛЖ диагностировали в случае увеличения конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ на 15% и более.

Дополнительные показатели: изменение фракции выброса ЛЖ, а также КДО ЛЖ и конечный систолический объем ЛЖ через 1 год после рандомизации, а также все отдельные компоненты основного показателя и частота развития таких неблагоприятных исходов, как повторный инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия и инсульт. Все клинические исходы подтверждались членами комитета по подтверждению таких исходов в отсутствие информации о результатах распределения больных в группы применения определенной тактики лечения.

#### *Основные результаты*

Исследование проводили с апреля 2011 г. по февраль 2014 г. в 42 госпиталях, расположенных в 3 странах, в исследование были включены 970 больных: в группу циклоsporина и группу сравнения 475 и 495 больных соответственно. Модифицированный анализ, учитывающий зависимость от реально применявшегося лечения, включал данные обо всех рандомизированных больных, которым был введен исследуемый препарат, при наличии для них надежных данных для анализа основного показателя (были включены данные о 395 больных в группе циклоsporина и 396 больных в группе сравнения). Характеристики больных обеих групп существенно не различались за исключением меньшей доли куривших в группе циклоsporина по сравнению с группой сравнения (39% и 45,7% больных соответственно;  $p=0,03$ ), а также более высокой доли больных с поражением многих коронарных артерий в группе циклоsporина по сравнению с группой сравнения (40,9% и 33,1% соответственно;  $p=0,01$ ).

Не отмечалось статистически значимых различий между группами по концентрации общей креатин-

киназы (КК) в любой момент исследования. В группе циклоsporина максимальная концентрация КК достигала 3992 МЕ/л (межквартильный диапазон — МКД — от 1910 до 5447 МЕ/л), а в группе сравнения — 3917 МЕ (МКД — от 1878 до 5608 МЕ/л). Не отмечалось статистически значимых различий между группами выраженности повышения сегмента ST от изоэлектрической линии до выполнения ЧВКА, после его выполнения, при выписке из стационара, а также через 1 год после рандомизации.

Не отмечалось статистически значимых различий между группами по фракции выброса ЛЖ или КДО и конечному систолическому объему ЛЖ в любой момент исследования.

Общая смертность через 1 год после рандомизации в группе циклоsporина и группе сравнения составляла 7,1% и 6,6% соответственно (ОШ=1,09 при 95% ДИ от 0,63 до 1,90;  $p=0,76$ ). Частота начального утяжеления СН или повторной госпитализации по поводу СН была сходной в группе циклоsporина и группе сравнения, достигая 22,8% и 22,7% соответственно (ОШ=1,01 при 95% ДИ от 0,72 до 1,41;  $p=0,97$ ). Негативное ремоделирование ЛЖ в группе циклоsporина и группе сравнения развивалось у 42,8% и 40,7% больных соответственно (ОШ=1,09 при 95% ДИ от 0,82 до 1,46;  $p=0,53$ ). Комбинированный показатель общей смертности, частоты утяжеления СН и повторных госпитализаций по поводу СН в течение 1 года после рандомизации был сходным в обеих группах. Частота развития всех других неблагоприятных исходов, которые были включены в дополнительные показатели (кардиогенный шок, повторный ИМ, нестабильная стенокардия, мозговой инсульт и острая почечная недостаточность) в течение 1 года после рандомизации, была сходной в обеих группах.

Не отмечалось побочного действия циклоsporина на функцию почек, содержание лейкоцитов в крови или концентрацию глюкозы в крови.

#### *Выводы*

У больных с ОИМпST передней локализации, которые были направлены для выполнения первичного ЧВКА, внутривенное введение циклоsporина не приводит к улучшению клинических исходов по сравнению с применением плацебо и не предотвращает развития негативного ремоделирования ЛЖ в течение 1 года после вмешательства.