

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭВОЛОКУМАБА НА РИСК РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *FOURIER (FURTHER CARDIOVASCULAR OUTCOMES RESEARCH WITH PCSK9 INHIBITION IN SUBJECTS WITH ELEVATED RISK)*

Источник: *Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Mar 17. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664. [Epub ahead of print]*

Предпосылки к проведению исследования

Повышенная концентрация холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) относится к известным и модифицируемым факторам риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Моноклональные антитела, ингибирующие пропротеинконвертазу субтилизина/кексина 9-го типа (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9 — PCSK9*), представляют собой новый класс препаратов, которые эффективно снижают уровень ХС ЛПНП крови. Эволокумаб относится к такому классу препаратов и представляет собой полностью моноклиальные антитела человека, применение которых приводит к снижению ХС ЛПНП примерно на 60%.

Результаты генетических исследований свидетельствовали о связи между наличием мутации потери функции гена *PCSK9* с более низким уровнем ХС ЛПНП и снижением риска развития инфаркта миокарда (ИМ). Более того, результаты поискового анализа данных, полученных при длительном наблюдении за участниками исследований II и III фазы по оценке эффективности применения ингибиторов *PCSK9*, свидетельствовали о статистически значимом снижении риска развития осложнений ССЗ. Однако в ходе выполнения таких исследований развилось в целом лишь незначительное количество неблагоприятных исходов.

Цель исследования

Оценить клиническую эффективность и безопасность применения ингибитора *PCSK9* при добавлении к интенсивному или умеренно интенсивному режиму терапии статином у больных с клиническими проявлениями ССЗ, обусловленного атеросклерозом.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; медиана продолжительности наблюдения — 2,2 г.

Больные

В исследование включали больных 40–85 лет с клиническими проявлениями ССЗ, обусловленными атеросклерозом, которое диагностировали при наличии в анамнезе ИМ, негеморрагического инсульта или заболевания периферических артерий с клиническими проявлениями, у которых имелись дополнительные характеристики, свидетельствующие о более высоком риске развития осложнений ССЗ. Кроме того, для включения в исследование концентрация ХС ЛПНП должна была достигать 1,8 ммоль/л и более или концентрация холестерина липопротеинов всех типов, кроме липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП) 2,6 ммоль/л и более, несмотря на применение оптимизированного режима терапии, который должен был включать преимущественно интенсивный режим

приема статина с использованием хотя бы 20 мг аторвастатина или эквивалентной дозы другого статина в сочетании с эзетимибом или в его отсутствие.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу подкожного введения эволокумаба (либо по 140 мг каждые 2 нед, либо по 420 мг 1 раз в мес в зависимости от предпочтений больного) и группу плацебо. Рандомизацию выполняли с использованием двойного слепого метода и централизованной компьютеризированной системы со стратификацией больных в зависимости от результатов последнего измерения концентрации ХС ЛПНП в период предварительного обследования (менее 2,2 ммоль/л или 2,2 ммоль/л и более) и от региона проживания.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности — частота развития таких тяжелых осложнений ССЗ, как:

- смерть от осложнений ССЗ,
- ИМ,
- инсульт,
- госпитализация по поводу нестабильной стенокардии,
- выполнение реваскуляризации миокарда.

Главный дополнительный комбинированный показатель эффективности частоты развития таких неблагоприятных исходов, как:

- смерть от осложнений ССЗ,
- инсульт.

Безопасность исследуемой терапии оценивали с помощью получения данных о развитии нежелательных явлений (НЯ) и результатов анализов, выполненных в центральной лаборатории.

Результаты

С января 2013 г. по июнь 2015 г. в целом в исследование были включены 27 564 больных: в группу эволокумаба и группу плацебо 13 784 и 13 780 больных соответственно. Не отмечалось существенных различий между группами по основным исходным характеристикам больных. Средний возраст больных составил 63 года; 24,6% женщин; 81,1% больных ранее перенесли ИМ, 19,4% — негеморрагический инсульт и у 13,2% были клинические проявления заболевания периферических артерий. При включении в исследование интенсивный и умеренно интенсивный режим терапии статинами (в соответствии с объединенными рекомендациями Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов) применялся у 69,3% и 30,4% больных соответственно; кроме того, 5,2% больных также принимали эзетимиб. В ходе выполнения исследования только у 9,8% боль-

ных изменялась базовая гиполипидемическая терапия. Частота использования терапии, направленной на вторичную профилактику осложнений ССЗ, в целом была высокой: при включении в исследование антиагреганты, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона или их сочетание применяли у 92,3%, 75,6% и 78,2% больных соответственно.

В целом 27 525 (99,9%), больным была введена хотя бы одна доза исследуемого препарата. Стойко прекратили применение исследуемого препарата 12,5% больных (5,7% в год); отказались от продолжения участия в исследовании 0,7% больных (0,3% в год) и с менее 0,1% больных (0,03% в год) был потерян контакт. Причем такая частота была сходной в обеих группах. Медиана продолжительности наблюдения достигала 26 мес (межквартильный диапазон — МКД от 22 до 30 мес), что соответствовало общему объему наблюдения 59 865 человеко-лет. Оценка клинических исходов, включенных в основной показатель, была выполнена для 99,5% возможных человеко-лет наблюдения.

Медиана концентрации ХС ЛПНП при включении в исследование в целом составляла 2,4 ммоль/л (МКД от 2,1 до 2,8 ммоль/л). Через 48 нед после рандомизации снижение концентрации ХС ЛПНП в процентах, которую рассчитывали с помощью метода наименьших квадратов, в группе эволокумаба по сравнению с группой плацебо достигало 59% (при 95% ДИ от 58 до 60%; $p < 0,001$) при среднем абсолютном снижении уровня ХС ЛПНП в крови на 1,45 ммоль/л (при 95% ДИ от 1,43 до 1,47) до концентрации ХС ЛПНП, медиана которой составляла 0,78 ммоль/л (МКД от 0,49 до 1,2). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП сохранялась в ходе выполнения исследования. Через 48 нед в группе эволокумаба уровень ХС ЛПНП снижался до уровня 1,8 ммоль/л или менее, до уровня 1 ммоль/л или менее и до уровня 0,65 ммоль/л или менее у 87%, 67% и 42% больных, в то время как в группе плацебо снижение концентрации ХС ЛПНП до такого уровня отмечалось у 18%, 0,5% и менее 0,1% больных соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений между группой эволокумаба и группой плацебо). Точно также применение эволокумаба по сравнению с плацебо приводило к соответствующему снижению уровня других атерогенных липидов: через 48 нед в группе эволокумаба по сравнению с группой плацебо концентрация ХС не-ЛПВП и аполипопротеина В снижалась на 52% и 49% соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Применение эволокумаба по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ, инсульта, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии или выполнения реваскуляризации миокарда. Неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель в группе эволокумаба и группе плацебо, развились у 9,8% и 11,3% больных соответственно (отношение риска 0,85 при 95% ДИ от 0,79 до 0,92; $p < 0,001$). Кроме того, в группе эволокумаба по сравнению с группой плацебо отмечалось сходное снижение главного дополнительного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта. Неблагоприятные клинические исходы, включенные в такой показатель, в группе эволокумаба и группе плацебо развились у 5,9% и 7,4%

больных соответственно (отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,88; $p < 0,001$). Отмечена тенденция к увеличению выраженности снижения основного показателя со временем с 12% (при 95% ДИ от 3 до 20%) в течение первого года наблюдения до 19% (при 95% ДИ от 11 до 27%) в последующем. Кроме того, отмечено сходное увеличение со временем выраженности снижения риска развития неблагоприятных исходов, включенных в главный дополнительный показатель, с 16% (при 95% ДИ от 4 до 26%) в течение первого года до 25% (при 95% ДИ от 15 до 34%) в последующем.

Результаты анализа отдельных компонентов оцениваемых показателей свидетельствовали об отсутствии влияния применения эволокумаба на смертность от осложнений ССЗ, а следовательно, и для других исходов при оценке значения p следует учитывать поисковый характер анализа отдельных компонентов комбинированных показателей. Риск развития ИМ, инсульта и выполнения реваскуляризации снижался на 21–27% в отсутствие влияния на частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, смертность от осложнений ССЗ или частоту госпитализаций по поводу утяжеления сердечной недостаточности, а также на общую смертность.

Преимущества применения эволокумаба по сравнению с плацебо по влиянию на основной и главный дополнительный показатели в основном было сходным в подгруппах больных в зависимости от определенных характеристик, включая возраст, пол и тип сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом. Преимущества также были сходными и при исходных уровнях ХС ЛПНП, соответствующих разным квартилям, включая больных, исходная концентрация ХС ЛПНП у которых соответствовала верхнему квартилю (3,3 ммоль/л; МКД от 3 до 3,7 ммоль/л) и больных, у которых исходный уровень ХС ЛПНП соответствовал нижнему квартилю (1,9 ммоль/л; МКД от 1,8 до 2 ммоль/л). Преимущества применения эволокумаба также были устойчивыми при разной интенсивности терапии статинами, а также независимо от применения эзетимиба и при использовании обоих режимов дозирования эволокумаба (140 мг каждую нед или 420 мг 1 раз в мес).

Не было отмечено статистически значимых различий между группами в целом по частоте развития нежелательных явлений (НЯ), включая тяжелые НЯ или НЯ, которые могли считаться обусловленными применением исследуемого препарата и приводили к прекращению его использования. Точно также частота развития осложнений, обусловленных токсическим влиянием на мышцы, а также развития катаракты, нейрোকогнитивных НЯ и геморрагического инсульта статистически значимо не различались между группами. Реакции в месте инъекции исследуемого препарата отмечались редко, но чаще в группе эволокумаба по сравнению с группой плацебо (у 2,1% и 1,6% больных соответственно). Частота подтвержденных случаев развития сахарного диабета между группами статистически значимо не различалась (отношение риска 1,05 при 95% ДИ от 0,94 до 1,17). Частота развития аллергических реакций между группами также статистически значимо не различалась (такие реакции в группе эволокумаба и группе плацебо отмечались у 3,1% и 2,9% больных соответственно). В группе эволокумаба антитела к эволокумабу определялись у 0,3%

больных и ни в одном случае не выявляли нейтрализующие антитела.

Вывод

Подавление PCSK9 с помощью эволокумаба в дополнение к базовой терапии статинами привело к снижению концентрации ХС ЛПНП до уровня, медиана которого составляла 0,78 ммоль/л, а также к снижению

риска развития осложнений ССЗ. Такие данные свидетельствуют о том, что у больных с ССЗ, обусловленным атеросклерозом, при использовании эволокумаба имеются преимущества снижения ХС ЛПНП до более низких уровней по сравнению с рекомендуемыми в настоящее время.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА И АСПИРИНА ПРИ ПРОДЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *EINSTEIN CHOICE (REDUCED-DOSED RIVAROXABAN IN THE LONG-TERM PREVENTION OF RECURRENT SYMPTOMATIC VENOUS THROMBOEMBOLISM)*

Источник: Weitz J.I., Lensing A.W., Prins M.H., et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2017; 376: 1211–1222.

Предпосылки к проведению исследования

Венозные тромбозы (ВТЭ), включающие тромбоз глубоких вен и эмболию легочной артерии, относятся к третьей, наиболее частой, причине смерти от осложнений сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта. Применение антикоагулянтов считается основным подходом к лечению, а в отсутствие активной формы рака в соответствии с рекомендациями считается обоснованным применение в качестве средств первого ряда прямых пероральных антикоагулянтов, в частности ривароксабана, а не антагонистов витамина К, в частности варфарина. Антикоагулянтная терапия (АКТ) назначается на 3 мес или более в зависимости от соотношения между риском развития повторной ВТЭ и риском кровотечения. У больных, не имеющих обратимых факторов риска, при прекращении применения АКТ риск развития повторной ВТЭ в течение первого года достигает 10%. Больные, у которых развитие тромбоза было спровоцировано нехирургическими факторами риска, а также при устойчивых факторах риска имеют более высокий риск развития рецидива ВТЭ по сравнению с больными, у которых развился тромбоз в послеоперационном периоде. Кроме того, учитывая наличие некоторых общих факторов риска, у больных с ВТЭ имеется повышенный риск развития осложнений, обусловленных артериальным тромбозом, включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть от осложнений сосудистых заболеваний. Несмотря на то, что продленная антикоагулянтная терапия эффективна для профилактики развития повторных ВТЭ, опасения по поводу развития кровотечений часто становятся ограничением для продолжения АКТ после срока, превышающего 6–12 мес. Подходы к уменьшению риска развития кровотечений при продленной терапии антитромботическими средствами включали применение низких доз антикоагулянтов и использование аспирина вместо АКТ.

Прием ривароксабана по 20 мг 1 раз в сутки эффективен для профилактики развития инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, а также для лечения больных с ВТЭ после завершения начальной терапии в течение 21 сут с использованием более высокой дозы. Прием ривароксабана по 10 мг 1 раз в день эффективен для профилактики развития тромбоза после пла-

новой артропластики тазобедренного или коленного суставов.

Цель исследования

Сравнить эффективность и безопасность применения 2 доз ривароксабана по сравнению с применением аспирина у больных с ВТЭ, которые применяли АКТ в течение 6–12 мес и для которых имелось неоднозначное мнение по поводу обоснованности продолжения АКТ. Кроме того, в ходе выполнения исследования предполагалось проверить гипотезу о том, что применение более низкой дозы ривароксабана будет не менее эффективно, чем высокой, и что прием больным низкой дозы будет сопровождаться менее высокой частотой развития кровотечений.

Структура исследования

Международное многоцентровое слепое двойное плацебо-контролируемое исследование III фазы; медиана продолжительности наблюдения 351 сут.

Больные

Для исследования были отобраны больные 18 лет и старше с подтвержденным тромбозом глубоких вен (ТГВ) или эмболией легочной артерии (ЭЛА), которые в течение 6–12 мес применяли АКТ, в том числе антагонисты витамина К (АВК) и такие прямые антикоагулянты, как дабигатран, ривароксабан, апиксабан или эдоксабан, а также не прерывали АКТ в течение 7 сут до рандомизации или более. В исследование не включали больных, у которых были противопоказания к продолжению АКТ или при наличии определенных показаний к продленной АКТ в терапевтических дозах или к применению антиагрегантов. Кроме того, в исследование не включали больных, у которых рассчитанный клиренс креатинина составлял менее 30 мл/мин, а также при наличии болезни печени, сопровождающейся коагулопатией.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1:1 распределяли в группу применения ривароксабана по 20 мг (группа ривароксабана 20 мг), группу применения ривароксабана по 10 мг (группа ривароксабана 10 мг) или группу приема аспирина по 100 мг (группа аспирина) с использованием стратификационной рандомизации

и учетом при включении в исследование типа перенесенного ВТЭ (ТГВ или ЭЛА) и страны. Применялась блоковая рандомизация по 6 больных в каждом блоке с использованием интерактивной голосовой системы. Больных включали в исследование не ранее, чем через 24 ч после приема последней дозы прямого перорального антикоагулянта или, в случае применения АВК, после достижения международного нормализованного отношения 2,5 или менее. Все исследуемые препараты назначали 1 раз в сутки во время приема пищи. Ривароксабан (по 20 и 10 мг) или соответствующее плацебо предоставлялись в виде таблеток с пленочным покрытием, в то время как аспирин и заменяющее его плацебо имели вид таблеток с кишечнорастворимой оболочкой.

Предполагаемая продолжительность применения исследуемых препаратов достигала 12 мес, но больные, которые были рандомизированы после достижения требуемого числа неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, получали терапию в течение не менее 6 мес.

В ходе выполнения исследования больных обследовали в исследовательском центре или связывались с ними по телефону через 30, 90, 180, 270 и 360 сут, а также через 30 сут после прекращения приема исследуемых препаратов. Все больные, досрочно прекратившие прием исследуемого препарата, находились под наблюдением в течение предполагавшегося периода лечения. Больным рекомендовали сообщать в исследовательский центр о развитии клинических симптомов, которые могли быть обусловлены повторными ВТЭ или кровотечением. Применение заранее определенных диагностических вмешательств потребовалось у больных с предполагаемым развитием оцениваемых неблагоприятных исходов. Решение о продолжении приема антикоагулянтов или антиагрегантов после завершения исследования принимал лечащий врач.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель: частота развития повторной смертельной или несмертельной ВТЭ с клиническими проявлениями и смертность от неустановленной причины, при которой нельзя было исключить ВТЭ. Повторную ВТЭ диагностировали при развитии смертельной или несмертельной ЭЛА и ТГВ. Другие показатели эффективности включали частоту развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, эмболий в сосуды большого круга кровообращения (кроме глубоких вен нижних конечностей), а также общую смертность.

Основной показатель безопасности: частота развития тяжелых кровотечений. Другие показатели безопасности:

- частота развития клинически значимых нетяжелых кровотечений;
- комбинированный показатель частоты развития тяжелых или клинически значимых нетяжелых кровотечений;
- частота развития нетяжелых кровотечений, которые обуславливали перерыв в приеме исследуемого препарата более 14 сут.

Тяжелые кровотечения диагностировали при развитии клинически явного кровотечения, которое сопровождалось снижением уровня гемоглобина в крови на 2 г/дл или более, обуславливало необходимость переливания 2 доз эритроцитарной массы или более, а также которое развивалось в жизненно важных органах или

становилось одной из причин смерти. Клинически значимое нетяжелое кровотечение диагностировали при развитии клинически явного кровотечения, которое не соответствовало критериям тяжелого кровотечения, но сопровождалось необходимостью медицинского вмешательства, незапланированным контактом с лечащим врачом, перерывом или стойким прекращением приема исследуемого препарата или развитием дискомфорта или нарушением повседневной активности больного.

Результаты

Исследование проходило с марта 2014 г. по март 2016 г. в целом в 244 исследовательских центрах, расположенных в 31 стране, в него были включены 3396 больных. После исключения 31 больного (0,9%) из-за того, что они не приняли ни одной дозы исследуемого препарата, в анализ основного показателя эффективности были включены данные о 3365 больных. Исходные характеристики больных 3 групп существенно не различались, так же как и медиана продолжительности приема исследуемого препарата.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель эффективности, в группе ривароксабана 20 мг, группе ривароксабана 10 мг и группе аспирина развились в 1,5%, 1,2% и 4,4% случаев соответственно. Частота развития смертельных ВТЭ в группе ривароксабана 20 мг и группе аспирина составила 0,2%; в группе ривароксабана 10 мг таких исходов не было.

Применение ривароксабана в обеих дозах в целом было более эффективно по сравнению с приемом аспирина. Для сравнения в группе ривароксабана 20 мг и в группе аспирина отношение риска (ОР) достигало 0,34 при 95% ДИ от 0,20 до 0,59; а в группе ривароксабана 10 мг и группе аспирина ОР=0,26 при 95% ДИ от 0,14 до 0,47; $p<0,001$ для обоих сравнений. Для сравнения группы ривароксабана 20 мг и группы ривароксабана 10 мг по основному показателю ОР составляло 1,34 при 95% ДИ от 0,65 до 2,75; $p=0,42$. Сходные результаты были отмечены и для других показателей эффективности.

При приеме аспирина частота развития повторных ВТЭ в подгруппе больных, у которых критерием включения в исследование была спроецированная ВТЭ (т.е. ВТЭ, которая развивалась в связи с такими установленными факторами, как хирургическое вмешательство или госпитализация), составляла 3,6%, а в подгруппе больных, у которых критерием включения была неспровоцированная ВТЭ (т.е. идиопатическая), такая частота достигала 5,6%. Частота развития рецидива ВТЭ в подгруппе больных, у которых критерием включения была спровоцированная и неспровоцированная ВТЭ, была меньшей по сравнению с группой применения ривароксабана по 20 мг (1,4% и 1,8% соответственно), так и при приеме ривароксабана по 10 мг (0,9% и 1,5% соответственно) по сравнению с группой аспирина. Из 31 больного, данные о котором не были включены в анализ в связи тем, что они не приняли ни одной дозы исследуемого препарата, у 1 больного, рандомизированного в группу ривароксабана 20 мг, развился несмертельный неблагоприятный клинический исход, включенный в основной показатель эффективности.

Тяжелое кровотечение в группе ривароксабана 20 мг, группе ривароксабана 10 мг и группе аспирина развилось у 0,5%, 0,4% и 0,3% больных соответствен-

но. Клинически значимые нетяжелые кровотечения в группе ривароксабана 20 мг, группе ривароксабана 10 мг и группе аспирин развивались у 2,7%, 2% и 1,8% больных соответственно. Сходные результаты были получены и для комбинированного показателя частоты развития тяжелого или клинически значимого нетяжелого кровотечения. Частота развития нетяжелого кровотечения, которое было связано с прекращением приема исследуемого препарата более чем на 14 сут, в группе ривароксабана 20 мг, группе ривароксабана 10 мг и группе аспирин отмечалось у 1,5%, 1,1% и 1,1% больных соответственно.

Частота развития инфаркта миокарда, инсульта или эмболии в сосуды большого круга кровообращения в группе ривароксабана 20 мг, группе ривароксабана 10 мг и группе аспирин составляла 0,3%, 0,4% и 0,6% соответственно. Общая смертность в группе ривароксабана — 20 мг, группе ривароксабана — 10 мг и группе плацебо — составила 0,7%, 0,2% и 0,6% соответственно. Частота развития нежелательных явлений была сходной в обеих группах.

Результаты запланированного анализа основного и комбинированного показателей частоты развития

тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений в подгруппах, сформированных в зависимости от определенных характеристик больных, в целом совпадали с результатами основного анализа таких показателей. В течение 30 сут наблюдения после завершения активной фазы исследования частота развития повторных ВТЭ с клиническими проявлениями в группе ривароксабана 20 мг, группе ривароксабана 10 мг и группе аспирин составляла 0,2%, 0,4% и 0,6% соответственно.

Вывод

У больных с ВТЭ, по поводу которых имелось неоднозначное мнение о целесообразности продолжения антитромботической терапии, риск развития повторных ВТЭ статистически значимо снижается при применении ривароксабана как в лечебной (по 20 мг 1 раз в сутки), так и в профилактической дозе (10 мг 1 раз в сутки) по сравнению с приемом аспирин в отсутствие статистически значимого увеличения риска развития кровотечений.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИВЕННОЙ ГИДРАТАЦИИ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ НЕФРОПАТИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВВЕДЕНИЕМ КОНТРАСТНОГО ВЕЩЕСТВА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАΝДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ AMACING (A MASTRICHT CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY GUIDELINE)

Источник: Nijssen E.C., Rennenberg R.J., Nelemans P.J., et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2017; 389: 1312–1322.

Предпосылки к проведению исследования

Внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия в соответствии с клиническими рекомендациями считается основным подходом к профилактике развития нефропатии, обусловленной применением контрастного вещества (НПОПКВ) у больных с нарушенной функцией почек. Однако клиническая и экономическая эффективность такой профилактической гидратации для предупреждения нарушения функции почек никогда не изучалась в ходе выполнения исследований, имеющих достаточно высокий методологический уровень, цель которых состояла в сравнении эффективности тактики, соответствующей рекомендациям, с отсутствием профилактики.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что отсутствие профилактического введения 0,9% раствора хлорида натрия будет не менее эффективно в сравнении со стандартной тактикой внутривенного введения такого раствора по влиянию на частоту развития НПОПКВ с учетом частоты развития осложнений, обусловленных внутривенным введением жидкости.

Структура исследования

Проспективное рандомизированное контролируемое открытое исследование с параллельными группами III фазы.

Больные

В исследование включали больных, характеристики которых соответствовали следующим критериям:

- рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) в диапазоне от 45 до 59 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела (п.п.т.) в сочетании либо с наличием сахарного диабета (СД) либо (не менее 2) с заранее определенными факторами риска (возраст старше 75 лет; наличие анемии, которую диагностировали при снижении уровня гематокрита у мужчин и женщин до уровня менее 0,39 л/л и 0,36 л/л для мужчин и женщин соответственно; наличие сердечно-сосудистого заболевания; применение нестероидных противовоспалительных средств или диуретиков, которые оказывают токсическое влияние на почки) или
- рСКФ в диапазоне от 30 до 45 мл/мин на 1,73 м² ППТ, или
- наличие множественной миеломы, или
- наличие лимфоплазматической лимфомы (макроглобулинемия Вальденстрема) с протеинурией, сопровождающейся экскрецией коротких цепей белков.

Такие критерии в соответствии с современными клиническими рекомендациями используют для выделения группы больных с высоким риском развития НПОПКВ. Расчетную СКФ вычисляли на основании

данных о концентрации креатинина с помощью формулы *MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)*.

Критерии исключения:

- неспособность подписать информированное согласие;
- рСКФ менее 30 мл/мин на 1,73 м² п.п.т.;
- потребность в терапии, замещающей функцию почек;
- выполнение вмешательств по экстренным показаниям;
- потребность в интенсивной терапии;
- предполагаемая невозможность получения данных для оценки основного показателя;
- решение об отказе от использования профилактической гидратации;
- участие в другом рандомизированном исследовании;
- изоляция больного (в связи с наличием инфекции).

Вмешательство

Больных рандомизированно в соотношении 1:1 распределяли в группу профилактической внутривенной гидратации (группа ПВГ) или группу отсутствия профилактической гидратации (группа ОПВГ). Применяли стратификационную рандомизацию с учетом наличия или отсутствия СД, рСКФ (менее 45 мл/мин на 1,73 м² п.п.т. или 45 мл/мин на 1,73 м² п.п.т. и более), способа введения контрастного вещества (КВ) (внутривенно или внутриаартериально), а также типа вмешательства (диагностическое или лечебное).

Сотрудники лаборатории брали образцы крови для анализа концентрации креатинина в отсутствие информации о распределении больных в группу определенной тактики, а образцы крови помечали наклейками, на которых указывался только код. Врачи, выполняющие вмешательство с введением КВ, имели общую информацию о больном, но специально информация о результатах распределения в группу определенной тактики им не предоставлялась. Соблюдение всех условий слепого метода в целом было невозможно в связи с явными различиями в лечении больных в зависимости от применения гидратации или ее отсутствия.

Профилактическую гидратацию выполняли с использованием протокола, соответствующего современным рекомендациям: стандартный протокол включал внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 3–4 мл на 1 кг массы тела в час в течение 4 ч до начала вмешательства и в течение 4 ч после введения КВ; продолжительный протокол включал внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 1 мл на 1 кг массы тела в час в течение 12 ч до начала вмешательства и в течение 12 ч после введения КВ. Лечащий врач по клиническим показаниям мог отклоняться от такого протокола.

Объем вводимого КВ измеряли после введения каждого 1 мл с оценкой общего количества с помощью инжектора с двойной головкой и системой питания.

Всем больным вводили заранее подогретый (до температуры 37°C) йодпромид (*Ultravist, Bayer Healthcare*, Берлин, Германия), препарат, содержащий в 1 мл 300 мг йода и представляющий собой неионное мономерное низкоосмолярное содержащее йод КВ. Первый раз концентрацию креатинина в крови оценивал лечащий врач при направлении на вмешательство, при котором требуется введение КВ. В последующем концентрацию креатинина в крови измеряли непосредственно до начала лечения (исходно), а затем через 2–6 сут и

26–35 сут после применения КВ. Наличие НПОПКВ оценивали в период 2–5 сут после введения КВ, но при необходимости допускалась оценка через 6 сут. В каждый из указанных периодов исследования учитывали применяемые лекарственные средства, используемые ресурсы, а также наличие или отсутствие тяжелых нежелательных явлений (НЯ). Выполняли прямую оценку использования следующих ресурсов во время пребывания в стационаре: продолжительность пребывания в стационаре; расходные материалы, которые требовались для внутривенной гидратации, а также лечения любых осложнений, развившихся во время пребывания в стационаре.

Критерии оценки/Клинические исходы

— Основной показатель: частота развития НПОПКВ, которую диагностировали по разнице между группами по доле больных, у которых концентрация креатинина повышалась более чем на 25% или более, чем на 44 мкмоль/л в течение 2–6 сут после введения КВ, а также экономическая эффективность (отсутствие профилактики по сравнению с ПВГ с целью профилактики развития НПОПКВ).

— Дополнительные показатели: среднее изменение концентрации креатинина по сравнению с исходной через 2–6 и 26–35 сут после применения КВ, а также частота развития тяжелых НЯ.

Тяжелые НЯ включали смерть от любой причины; потребность терапии, замещающей функцию почек; госпитализацию в связи с необходимостью интенсивной терапии; отрицательные последствия введения жидкости. Тяжелые осложнения почечных заболеваний диагностировали при развитии почечной недостаточности (снижение рСКФ до уровня менее 15 мл/мин на 1,73 м² п.п.т.); снижении функции почек со снижением рСКФ более чем на 10 мл/мин на 1,73 м² п.п.т.; снижении функции почек со снижением рСКФ до уровня менее 30 мл/мин на 1,73 м² п.п.т. или сочетании последних двух критериев по данным, полученным через 26–35 сут.

К клиническим последствиям введения жидкости относили развитие клинических признаков сердечной недостаточности, гипернатриемии или гипонатриемии, а также наджелудочковые или желудочковые аритмии.

Клинические исходы подтверждались персоналом, который не участвовал в исследовании, а наблюдали за развитием таких исходов члены независимого комитета по безопасности данных.

Основные результаты

В период между 17 июля 2014 г. и 17 июля 2016 г. в целом было зарегистрировано 28 803 направлений в медицинский центр Маастрихтского университета для выполнения плановых вмешательств, при которых требовалось введение КВ, содержащего йод. Из них у 1833 больных (6%) были данные о снижении рСКФ до уровня менее 60 мл/мин на 1,73 м² п.п.т. Критериям включения соответствовали характеристики 1120 больных (4%). Из них 660 больных (59%) подписали информированное согласие на участие в исследовании и были распределены в группу ПВГ (*n*=328) или группу ОПВГ (*n*=332). Для всех рандомизированных больных применяли тактику лечения в соответствии с ризалитами рандомизации. Следовательно, в ходе проведения данного исследования популяция, для которой выполняли анализ данных в зависимости от реально применявшейся тактики, совпадала с популяцией, для которой выполняли анализ исходя из допущения, что у всех

больных применяли назначенную тактику. В группе ПВГ короткий и продолжительный протокол гидратации применяли у 52% и 48% больных соответственно.

Исходные характеристики больных двух групп существенно не различались. Средний возраст достигал $72,2 \pm 9,3$ года; 62% мужчины; 9% пациентов наблюдали в стационаре; у 33% больных был СД.

Средний объем вводимой жидкости в группе ПВГ достигал 1637 ± 950 мл.

Средний объем вводимого КВ составлял 91 ± 41 мл.

Данные о концентрации креатинина в крови через 2–6 сут после введения КВ были получены у 91% больных. Данные о 57 больных были исключены из анализа основного показателя с помощью модифицированного анализа, выполненного исходя из допущения о том, что у всех больных применялась назначенная тактика. Потеря контакта с больными в ходе наблюдения в основном была обусловлена трудностями посещения ими исследовательского центра, причем ни в одном случае она не была связана с выполненным вмешательством, а исходные характеристики участников, с которыми был потерян контакт, были сходными с больными, данные о которых были включены в анализ.

— Среднее изменение концентрации креатинина через 2–6 сут после введения КВ в группе ПВГ и группе ОПВГ составляло $0,31 \pm 13,79$ и $1,30 \pm 15,09$ мкмоль/л ($p=0,4049$).

— Увеличение концентрации креатинина в крови, превышающие порог более чем на 25% или более, или более чем на 44 мкмоль по сравнению с исходной в группе ПВГ и группе ОПВГ, отмечалось у 2,7% и 2,6% больных соответственно. Абсолютное различие по частоте развития НПОПКВ между группой ПВГ и группой ОПВГ составляло $-0,10\%$ (при одностороннем 95% ДИ от $-2,25$ до $2,06\%$; $p=0,4710$ для одностороннего критерия). Причем верхняя граница доверительного интервала была меньше 2,1%, что исключало преимущества ПВГ более, чем на 2,1%.

— Результаты анализа в подгруппах свидетельствовали о небольших различиях между ПВГ и ее отсутствием во всех подгруппах больных, сформированных в зависимости от определенных характеристик, но, учитывая ограниченный объем выборки, односторонние 95% ДИ были широкими и превышали границу 2,1%, которая была принята для подтверждения не меньшей эффективности отказа от ПВГ, во всех подгруппах, кроме двух подгрупп. Значение p для взаимодействия свидетельствовали об отсутствии взаимодействия: для больных с СД и без СД $p=0,5722$; для больных с рСКФ менее 45 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ п.п.т. и рСКФ 45 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ п.п.т. и более $p=0,6040$; для больных, которым КВ вводили внутриаартериально, и больных, которым его вводили внутривенно $p=0,9608$; для больных, у которых было лечебное вмешательство, и больных, у которых было диагностическое вмешательство, $p=0,3289$.

— Отсутствие гидратации требовало статистически значимо меньших затрат. Наибольшее снижение затрат достигалось за счет уменьшения стоимости, обусловленной пребыванием больного в стационаре. Экономия, связанная с отсутствием последствий гидратации и потерей продуктивности, была небольшой. Развитие тяжелых осложнений заболевания почек не приводило к дополнительным затратам, так как ни в одном случае при развитии таких осложнений не

потребовалось выполнения гемодиализа или госпитализации в отделение интенсивной терапии, а при снижении функции почек в ходе выполнения данного исследования не применяли активную терапию, а также не потребовались дополнительные диагностические вмешательства в течение 35 сут. Среднее число диагностических тестов и консультаций врача общей практики было очень небольшим. Кроме того, не потребовались консультации дополнительных специалистов или госпитализации вследствие развития НЯ в течение 35 сут после выполнения вмешательства.

— Через 26–35 сут после введения КВ данные о концентрации креатинина в крови были доступны у 520 больных, так что данные о 140 больных были исключены из анализа концентрации креатинина через 26–35 сут после введения КВ. И в данном случае потеря контакта с больными в ходе наблюдения в основном была обусловлена трудностями посещения больным исследовательского центра; причем ни в одном случае она не была связана с выполненным вмешательством, а исходные характеристики участников, с которым был потерян контакт, были сходными с больными, данные о которых были включены в анализ.

— Среднее изменение концентрации креатинина в крови в группе ПВГ и группе ОПВГ достигало $1,44 \pm 17,1$ и $1,39 \pm 16,12$ мкмоль/л; $p=0,9705$.

— Ни в одном случае не было отмечено развития почечной недостаточности (снижение рСКФ менее 15 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ п.п.т.).

— Через 26–35 сут после введения КВ снижение рСКФ более чем на 10 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ п.п.т. в группе ПВГ и группе ОПВГ отмечалось у 2,7% и 4,2% больных соответственно ($p=0,3512$). Снижение рСКФ более чем на 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ п.п.т. в группе ПВГ и группе ОПВГ отмечалось у 2,7% и 2,3% больных соответственно ($p=0,7881$). Снижение рСКФ более чем на 10 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ п.п.т., обуславливая снижение рСКФ до уровня менее 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ п.п.т. в обеих группах, отмечалось у 0,8% больных ($p>0,9999$).

— В группе ОПВГ умерли 3 больных по причинам, не связанным с вмешательством (остановка кровообращения у больного с терминальной стадией рака, внутреннее кровоизлияние у больного с аневризмой и предполагаемый инсульт у больного с тяжелой инфекцией конечности).

— Не было случаев госпитализации в отделение интенсивной терапии или потребности в выполнении гемодиализа в течение 35 сут.

— У 5,5% больных в группе ПВГ отмечались последствия гидратации; причем у 4% больных осложнения гидратации стали причиной преждевременного прекращения гидратации, а также применения усиленной диуретической терапии или увеличения продолжительности пребывания в стационаре. В группе ПВГ частота развития гипонатриемии и аритмии в период гидратации составляла 0,3% и 1,2% соответственно (т.е. такие осложнения развились у 1 и 4 больных соответственно). Такие осложнения не были отмечены в группе ОПВГ.

Вывод

Отсутствие профилактической гидратации может быть не менее эффективно по сравнению с ее выполнением с целью профилактики развития НПОПКВ в соответствии с современными рекомендациями, а также позволяет уменьшить расходы на лечение.