

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНГИОТЕНЗИНА II ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТЫМ ШОКОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАΝДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ATHOS-3 (ANGIOTENSIN II FOR THE TREATMENT OF HIGH-OUTPUT SHOCK)

Источник: *Khanna A., English S.W., Wang X.S., et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. N Engl J Med 2017;377:419–430.*

Предпосылки к проведению исследования

Сосудистый шок представляет собой наиболее частый тип шока и характеризуется расширением периферических сосудов и снижением артериального давления (АД), несмотря на сохраненный минутный объем сердца. При развитии сосудистого шока требуется немедленное начало лечения с целью обеспечения перфузии жизненно важных органов за счет восстановления достаточного уровня АД, несмотря на установление причины шока и лечение с целью ее устранения. Сосудосуживающие препараты (ССП) применяют в тех случаях, когда изолированное внутривенное восполнение жидкости не приводит к восстановлению уровня АД. Известно о неблагоприятном прогнозе у больных с выраженной вазодилатацией, у которых сохраняется артериальная гипотония, несмотря на применение высоких доз ССП; причем смертность в течение 30 сут в таких случаях превышает 50%.

В настоящее время доступны только два класса ССП: катехоламины (и другие симпатомиметические амины) и вазопрессин. Препараты, относящиеся к таким классам, имеют узкое терапевтическое окно, что обуславливает развитие существенных токсических эффектов при использовании высоких доз. Однако при развитии артериальной гипотонии у человека активируется третья регулирующая система, которая представлена гормонами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ранее сообщалось о том, что применение ангиотензина II (АТII), полученного от коров, оказывает устойчивый сосудосуживающий эффект у больных с шоком. Результаты недавно выполненного предварительного исследования свидетельствуют о том, что добавление АТII человека к терапии катехоламинами и вазопрессином приводит к повышению уровня среднего артериального давления (АД_{ср}) у больных с сосудистым шоком, позволяя уменьшить дозу катехоламинов.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что добавление АТII к базовой терапии ССП приведет к повышению АД у больных с сосудистым шоком, устойчивым к применению катехоламинов.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы; продолжительность наблюдения 28 сут.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше, у которых сохранялся сосудистый шок, несмотря на внутривенное введение жидкости в количестве не менее 25 мл на 1 кг массы тела (МТ) больные в течение предшествующих 24 ч, а также назначение высоких доз ССП. Диагноз сосудистого шока устанавливали при сердечном индексе более 2,3 л/мин на 1 м² площади поверхности тела (ППТ) или при насыще-

нии артериальной крови кислородом в центральных венах более 70% в сочетании с уровнем центрального венозного давления более 8 мм рт.ст. и уровнем АД_{ср} в диапазоне от 55 до 70 мм рт.ст. Доза ССП считалась высокой, если она превышала дозу норадrenalина 0,2 мкг на 1 кг МТ в минуту или эквивалентную дозу других ССП, которые вводили в течение не менее 6 ч и не более 48 ч. Кроме того, для включения в исследование у больных должны были быть установлены мочевого и артериального катетеры. В исследование не включали больных, у которых площадь ожога превышала 20% ППТ, а также больных с острым коронарным синдромом, бронхоспазмом, печеночной недостаточностью, ишемией кишечника, активным кровотечением, аневризмой брюшной аорты или абсолютным уменьшением числа нейтрофилов в крови менее 1000 клеток в 1 мм³ или больных, у которых выполняли вено-артериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию или лечение с использованием высоких доз кортикостероидов.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 с помощью блоковой рандомизации с использованием перемещенных блоков распределяли в группу введения синтетического АТII человека (*LJPC-501*) — группа АТII или группу введения плацебо в виде солевого раствора. Рандомизацию выполняли с помощью централизованной системы с доступом через Интернет и с использованием стратификации в зависимости от уровня АД_{ср} при первом обследовании (менее 65 мм рт.ст. или 65 мм рт.ст., или более) и оценке по шкале *APACHE II* — *Acute Physiology and Chronic Health Evolution II* (30 баллов и менее, от 31 до 40 баллов и 41 балл и более); диапазон оценок по шкале составляет от 0 до 71, причем более высокой оценке соответствует более тяжелое состояние.

При оценке исходного уровня АД_{ср} учитывали среднее из трех измерений, выполненных за 30, 15 и 0 мин до начала введения исследуемых препаратов (ИП); причем при каждом измерении АД регистрировали 3 раза. Введение АТII начинали со скоростью 20 нг на 1 кг МТ больного в мин и в течение 3 ч подбирали дозу с целью увеличения АД_{ср} хотя бы до 75 мм рт.ст. В период подбора доз ИП стандартная базовая терапия ССП не изменялась, и дозы базовых ССП можно было увеличивать только с целью обеспечения безопасности больного. В случае необходимости в увеличении доз препаратов, включенных в базовую терапию, считалось, что у больного отсутствует ответная реакция на лечение ИП. Максимальная допустимая в течение первых 3 ч скорость введения ИП (*LJPC-501* или плацебо) составляла 200 нг на 1 кг МТ больного в минуту. После первых 3 ч 15 мин от начала терапии дозу ИП подбирали для поддержания уровня АД_{ср} в диапазоне между 65 и 75 мм рт.ст. В период между 3 ч 15 мин и 48 ч от начала терапии скорость введения ИП можно

было подбирать в диапазоне от 1,25 до 40 нг на 1 кг МТ больного в минуту.

Через 48 ч введение ИП прекращали в соответствии с протоколом. Если после этого требовалось увеличение дозы ССП более чем на 0,1 мкг на 1 кг МТ в минуту для норадреналина или эквивалентное увеличение дозы других ССП, или в случае развития нестабильного состояния больного, то введение ИП можно было продолжить до 7-х сут. Однако, если введение ИП прекращалось более чем на 3 ч, терапию нельзя было возобновлять.

Критерии оценки

Основной показатель: частота ответной реакции на терапию, которую оценивали по увеличению уровня АД_{ср} до 75 мм рт.ст. и более или повышению АД_{ср} хотя бы на 10 мм рт.ст. через 3 ч после начала терапии в отсутствие увеличения дозы базовых ССП. Для оценки основного показателя использовали средние значения АД_{ср}, которые рассчитывали исходя из результатов 3-кратного измерения АД через 2 ч 45 мин, через 3 ч и через 3 ч 15 мин после начала терапии.

Сравнение между группами по дополнительному показателю выполняли с использованием иерархического подхода, при котором вначале анализировали изменения оценки по шкале SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), которые отражают выраженность поражения органов сердечно-сосудистой системы (диапазон оценок от 0 до 4 баллов; причем большему числу баллов соответствует более выраженная дисфункция органов), а затем изменения по общей шкале SOFA (диапазон оценок от 0 до 20 баллов; причем большему числу баллов соответствует более выражен-

ная дисфункция органов) в течение первых 48 ч после начала терапии. Безопасность терапии оценивали по частоте развития тяжелых нежелательных явлений (НЯ), а также НЯ, которые обусловили прекращение применения ИП, а также всех НЯ и по общей смертности в течение 7 и 28 сут.

Основные результаты

В целом в исследование были включены 344 больных; из них в группе АТII и группе плацебо ИП был введен 163 и 158 больным соответственно, а данные о таких больных были включены в анализ. В группе АТII и группе плацебо основной показатель частоты ответной реакции на терапию составлял 69,9% и 23,4% соответственно (ОШ=7,95 при 95% ДИ от 4,76 до 13,3; $p<0,001$, разница статистически значима). Через 48 ч среднее улучшение по показателям шкалы SOFA, отражающей дисфункцию органов сердечно-сосудистой системы, было более выраженным в группе АТII по сравнению с группой плацебо (-1,75 и -1,28 баллов соответственно; $p=0,01$, разница статистически значима). В группе АТII и группе плацебо сообщалось о тяжелых НЯ у 60,7% и 67,1% больных соответственно. В течение 28 сут после начала терапии в группе АТII и группе плацебо умерли 46% и 54% больных соответственно (отношение риска 0,78 при 95% ДИ от 0,57 до 1,07; $p=0,12$).

Выводы

Применение АТII эффективно для повышения АД у больных с сосудистым шоком, у которых отсутствует ответная реакция на введение больших доз стандартных ССП.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КАНАКИНУМАБОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ CANTOS (CANAKINUMAB ANTIINFLAMMATORY THROMBOSIS OUTCOME STUDY)

Источник: Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med 2017; 377:1119–1131.

Предпосылки к проведению исследования

Современная лекарственная терапия, разработанная для замедления прогрессирования атеросклероза, почти исключительно была направлена на снижение концентрации холестерина (ХС) в крови. Однако клинические и экспериментальные данные подтверждают важную дополнительную роль воспаления в развитии атеросклероза и тромбоза. Ранее P.M. Ridker et al. получили данные о связи между уровнем в крови таких биомаркеров воспаления, образующихся в конечной части соответствующего каскада, как высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), и риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); причем такая связь не зависела от концентрации ХС в крови. Кроме того, имеются данные о том, что прием статинов приводит к снижению концентрации ХС и биомаркеров воспаления, а в ходе выполнения нескольких клинических исследований были получены данные о том, что положительное влияние приема статинов на клинические

исходы связано как со снижением в крови уровня ХС, так и с подавлением воспаления. Однако до последнего времени отсутствовали доказательные данные, подтверждающие предположение о том, что уменьшение выраженности воспаления в сосудах в отсутствие сопутствующего снижения концентрации липидов в крови приведет к снижению частоты развития осложнений ССЗ. В связи с этим гипотеза о воспалительной природе атеросклероза и тромбоза оставалась неподтвержденной.

ИЛ-1 β представляет собой цитокин, который играет ключевую роль в воспалительной ответной реакции и регулирует сигнальный путь образования ИЛ-6. Канакинумаб, полностью гуманизированное моноклональное антитело, действует на ИЛ-1 β и оказывает противовоспалительное действие; препарат одобрен для клинического применения при лечении ревматологических заболеваний. В ходе выполнения исследования II фазы, в которое включили в том числе и боль-

ных с сахарным диабетом и высоким риском развития осложнений сосудистых заболеваний, были получены данные о том, что подавление действия ИЛ-1 β с помощью канакинумаба приводит к существенному снижению концентрации в крови ИЛ-6 и вч-СРБ в отсутствие снижения концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Таким образом, авторы предположили, что оценка эффектов применения канакинумаба позволит предоставить принципиальные данные для проверки гипотезы о том, что воспаление непосредственно влияет на развитие атеросклероза и тромбоза.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что у больных мужчин и женщин со стабильным течением коронарной болезни сердца, которые ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ) и имеют повышенную воспалительную ответную реакцию, оцениваемую по повышению концентрации вч-СРБ до 2 мг/л и более, применение канакинумаба по сравнению с плацебо приведет к снижению риска развития повторных осложнений сосудистых заболеваний.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; медиана продолжительности наблюдения — 3,7 года.

Больные

В исследование включали больных, у которых в анамнезе имело место указание на перенесенный ИМ и повышение концентрации вч-СРБ до 2 мг/л и более, несмотря на применение активной тактики вторичной профилактики осложнений ССЗ. В исследование не включали больных, у которых в анамнезе имели место указания на хронические или рецидивирующие инфекции, а также рак (за исключением базально-клеточного рака кожи); больных с предполагаемым или подтвержденным иммунодефицитом; с наличием в анамнезе туберкулеза или высокого риска его развития; болезней, связанных с вирусом иммунодефицита человека, а также продолжающих прием других системных противовоспалительных средств.

Вмешательство

Вначале больных в соотношении 1:1:1 распределяли в группу применения плацебо, группу применения канакинумаба по 150 мг и группу применения канакинумаба по 300 мг. После включения в исследование 741 больного по требованию регуляторных органов была добавлена группа применения канакинумаба по 50 мг. В соответствии с такими требованиями было изменено соотношение распределения больных в группы вмешательства; причем стремились, чтобы после завершения рандомизации соотношение было 1,5 (группа плацебо):1:1:1. Все дозы канакинумаба и плацебо назначали в виде подкожного введения 1 раз в 3 мес; для дозы 300 мг режим дозирования включал введение двух первых доз препарата 300 мг с интервалом 2 нед и в последующем каждые 3 мес. Рандомизацию выполняли с использованием перемешанных блоков с помощью централизованной компьютерной системы со стратификацией в зависимости от продолжительности периода после развития ИМ, который был критерием включения в исследование, а также в соответствии с периодом исследования (т.е. до

или после включения группы применения канакинумаба по 50 мг).

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности: частота развития первого из таких неблагоприятных клинических исходов, как несмертельный ИМ, любой несмертельный инсульт или смерть от осложнений ССЗ. Два главных дополнительных показателя: 1) компоненты основного показателя, а также частота госпитализаций в связи с нестабильной стенокардией, по поводу которой была выполнена неотложная реваскуляризация; 2) частота развития новых случаев сахарного диабета 2-го типа у больных с преддиабетом в момент рандомизации. Кроме того, оценивали такие дополнительные показатели, как общая смертность и комбинированный показатель частоты развития таких неблагоприятных исходов, как несмертельный ИМ, любой инсульт и смерть от любой причины. Все клинические исходы, включенные в такие показатели, подтверждались членами комитета по подтверждению клинических исходов в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики лечения.

Результаты

Из 17 482 больных, которые ранее перенесли ИМ и были предварительно обследованы в центральной лаборатории, 10 061 пациент (57,6%) был рандомизирован в соответствии с протоколом и получил хотя бы одну дозу канакинумаба или плацебо. Наиболее частой причиной отказа от включения в исследование была концентрация вч-СРБ менее 2 мг/л (у 46% больных, которых не включили в исследование), туберкулез в активной фазе или факторы риска развития туберкулеза (у 25,4% больных) или наличие сопутствующих заболеваний, которые служили критериями исключения из исследования (у 9,9% больных).

Средний возраст рандомизированных больных составил 61 год; 25,7% женщины; у 40% больных был сахарный диабет. У большинства больных ранее выполняли реваскуляризацию (чрескожные вмешательства на коронарных артериях и коронарное шунтирование у 66,7% и 14% больных соответственно). При включении в исследование антитромботические препараты, гиполипидемические средства, противоишемические препараты и ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы применяли у 95%, 93,4%, 91,4% и 79,7% больных соответственно. Медиана концентрации вч-СРБ при включении в исследование составляла 4,2 мг/л, а медиана концентрации ХС ЛПНП — 2,13 ммоль/л.

Через 48 мес медиана снижения концентрации вч-СРБ в группе применения канакинумаба по 50 мг, группе применения канакинумаба по 150 мг и группе применения канакинумаба по 300 мг по сравнению с группой плацебо достигала 26%, 37% и 41% соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений медианы изменения в группе канакинумаба по сравнению с группой плацебо, статистически значимо). Сходные эффекты отмечались и по влиянию на уровень ИЛ-6 (по данным измерения через 12 мес). В то же время применение канакинумаба не приводило к статистически значимому снижению концентрации ХС ЛПНП или ХС липопротеинов высокой плотности и сопровождалось увеличением уровня триглицеридов в крови на 4–5%.

К концу исследования в группе плацебо и в целом в группах канакинумаба прекратили применение иссле-

двумя препаратами у 18,1% и 18,7% больных соответственно. В ходе наблюдения, медиана продолжительности которого достигала 3,7 года, частота развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ и несмертельного инсульта в группе плацебо, группе канакинумаба 50 мг, группе канакинумаба 150 мг и группе канакинумаба 300 мг составляла 4,5, 4,11, 3,86 и 3,90 случая на 100 человеко-лет соответственно. В группе канакинумаба 50 мг не было отмечено статистически значимых различий с группой плацебо по основному показателю (отношение риска 0,93; $p=0,30$). Напротив, в группе канакинумаба 150 мг по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое влияние на основной показатель (отношение риска 0,85; $p=0,02075$ при пороговом значении $p=0,02115$). В группе канакинумаба 300 мг отношение риска было сходным с таковым в группе канакинумаба 150 мг, но значение p не удовлетворяло заранее принятому пороговому уровню статистической значимости (отношение риска 0,86; $p=0,0314$ при пороговом значении $p=0,01058$). Значение p для тенденции в группах применения канакинумаба в разных дозах по сравнению с плацебо составляло 0,02 и значение p для сравнения всех доз канакинумаба с плацебо также составляло 0,02 (оба результата были получены в отсутствие множественных сравнений).

Частота развития неблагоприятных исходов, включенных в главный дополнительный показатель частоты развития осложнений ССЗ (компоненты основного показателя и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, при которой потребовалась неотложная реваскуляризация), в группе плацебо, группе канакинумаба 50 мг, группе канакинумаба 150 мг и группе канакинумаба 300 мг достигала 5,13, 4,56, 4,29 и 4,25 случая на 100 человеко-лет соответственно. В группе канакинумаба 150 мг, в которой значения p для основного показателя достигали критерия пороговой статистической значимости, отношение риска для срав-

нения с группой плацебо составляло 0,83 ($p=0,00525$ при пороговом значении $p=0,00529$).

У больных, включенных в группы канакинумаба — по сравнению с больными в группе плацебо — в целом чаще отмечалось развитие нейтропении, а также было статистически значимо больше случаев смерти, обусловленных инфекцией или сепсисом (коэффициент заболеваемости 0,31 и 0,18 на 100 человеко-лет соответственно; $p=0,02$). В подгруппе больных, умерших от инфекций, отмечалась тенденция к более пожилому возрасту и большей распространенности сахарного диабета по сравнению с таковыми у больных, которые не умерли от инфекций. В ходе выполнения исследования было зарегистрировано 6 подтвержденных случаев развития туберкулеза при сходной частоте в группах канакинумаба в целом и группе плацебо (по 0,06% больных в каждой группе); причем 5 случаев из 6 развились в Индии и один случай — в Тайване.

Тромбоцитопения чаще отмечалась у больных, которые были включены в группы канакинумаба — по сравнению с больными группы плацебо, но в отсутствие статистически значимых различий по частоте развития кровотечений. Группы канакинумаба и плацебо статистически значимо не различались по частоте реакций в месте инъекции. В соответствии с известными эффектами подавления ИЛ-1 β применение канакинумаба по сравнению с плацебо приводило к статистически значимо меньшей частоте развития артрита, подагры и остеоартрита. Смертность от рака была статистически значимо ниже при применении канакинумаба по сравнению с плацебо.

Выводы

Противовоспалительная терапия, направленная на подавление компонента иммунной системы ИЛ-1 β с помощью канакинумаба, назначаемого по 150 мг 1 раз в 3 мес, по сравнению с плацебо приводит к статистически значимому снижению частоты развития повторных осложнений ССЗ независимо от снижения концентрации липидов в крови.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИИ КИСЛОРОДА ПО СРАВНЕНИЮ С ИНГАЛЯЦИЕЙ ВОЗДУХА У БОЛЬНЫХ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ DETO2X-AMI (DETERMINATION OF THE ROLE OF OXYGEN IN SUSPECTED ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION)

Источник: Hofmann R., James S.K., Jernberg T., et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2017;377:1240–1249.

Предпосылки к проведению исследования

Клинические эффекты ингаляции кислорода в качестве стандартной тактики лечения больных с предполагаемым острым инфарктом миокарда (ИМ) в отсутствие гипоксемии остаются недостаточно изученными. Результаты ранее выполненного рандомизированного исследования AVOID (*Air Versus Oxygen in Myocardial Infarction*) свидетельствовали о том, что ингаляции кислорода в качестве дополнительного вмешательства у больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST в отсутствие снижения насыщения арте-

риальной крови кислородом могут увеличить выраженность повреждения миокарда в ранние сроки после развития ИМ и сопровождаются увеличением размера инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии, выполненной через 6 мес после рандомизации. Сходные данные были получены и в ходе выполнения обзора Кокрановского сотрудничества, результаты которого были опубликованы в 2016 г.

Цель исследования

Оценить влияние ингаляций кислорода с ингаляцией воздуха на общую смертность больных с предполагаемым ИМ в отсутствие гипоксемии при включении в исследование.

Структура исследования

Многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование, основанное на данных регистра; продолжительность наблюдения 1 год.

Больные

В исследование включали больных с предполагаемым ИМ и насыщением артериальной крови кислородом порядка 90% и более.

Вмешательство

Больных распределяли в группу дополнительных ингаляций кислорода, который подавался через открытую лицевую маску со скоростью 6 л/мин в течение 6–12 ч (группа вмешательства), или группу ингаляций воздуха (группа сравнения).

Критерии оценки/Клинические исходы

- Основной показатель: общая смертность в течение 365 сут после рандомизации по данным анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение.
- Дополнительные показатели: общая смертность в течение 30 сут после рандомизации, а также частота повторных госпитализаций по поводу ИМ, повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, а также комбинированные показатели, включающие такие исходы.

Результаты

В целом в исследование были включены 6629 больных. Медиана продолжительности ингаляций кислорода составляла 11,6 ч, а медиана насыщения артериальной крови кислородом в конце периода лечения у больных в группе вмешательства и группе сравнения достигала 99% и 97% соответственно. В группе вмешательства и группе сравнения гипоксемия развилась у 1,9% и 7,7% больных соответственно. Медиана максимальной концентрации тропонина в крови в группе вмешательства и группе контроля достигала 946,5 нг/л и 983 нг/л соответственно.

- Основной показатель общей смертности в течение 1 года после рандомизации в группе вмешательства и группе сравнения составлял 5% и 5,1% соответственно (отношение риска 0,97 при 95% ДИ от 0,79 до 1,21; $p=0,80$).

- Частота повторных госпитализаций по поводу ИМ в течение 1 года в группе вмешательства и группе сравнения составляла 3,8% и 3,3% соответственно (отношение риска 1,13 при 95% ДИ от 0,88 до 1,46; $p=0,33$).

Такие результаты были устойчивыми во всех ранее выделенных подгруппах больных с определенными характеристиками.

Выводы

Дополнительные ингаляции кислорода в качестве стандартной терапии у больных с предполагаемым ИМ в отсутствие гипоксемии не приводят к снижению общей смертности в течение 1 года.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА В СОЧЕТАНИИ С АСПИРИНОМ ИЛИ В ЕГО ОТСУТСТВИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ COMPASS (CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOR PEOPLE USING ANTICOAGULATION STRATEGIES)

Источник: Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. NEJM 2017; 377:1319–1330.

Предпосылки к проведению исследования

Несмотря на применение эффективных тактик с целью вторичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), примерно у 5–10% больных с ССЗ ежегодно развивается рецидив заболевания. Использование аспирина по сравнению с плацебо с целью вторичной профилактики приводит к снижению риска развития тяжелых осложнений ССЗ и риска смерти от осложнений ССЗ на 19% и 9% соответственно. Длительный прием антагонистов витамина К, как изолированно, так и в сочетании с аспирином, был более эффективен для вторичной профилактики после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ), но сопровождался увеличением риска развития кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние. Таким образом, антикоагулянтную терапию обычно не рекомендовали больным в такой клинической ситуации.

Ривароксабан представляет собой селективный прямой ингибитор фактора Ха, который применяют

для профилактики и лечения венозных тромбозов и для профилактики инсульта или эмболий сосудов большого круга кровообращения у больных с фибрилляцией предсердий. Применение ривароксабана (по 2,5 мг или 5 мг 2 раза в сутки) по сравнению с плацебо у больных с острым коронарным синдромом приводило к снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ, риска развития инсульта или ИМ; причем при использовании дозы 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо отмечалось снижение смертности. Однако применение ривароксабана (в любой дозе) по сравнению с плацебо сопровождалось увеличением риска развития тяжелых кровотечений.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что применение ривароксабана в сочетании с аспирином или в его отсутствие будет более эффективным, чем монотерапия аспирином, для профилактики рецидива осложнений

ССЗ при приемлемой безопасности у больных со стабильным течением сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом.

Структура исследования

Международное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с использованием факторного протокола 3x2 для оценки эффективности применения ривароксабана в сочетании с аспирином или в его отсутствие по сравнению с применением варфарина в сочетании с двухкомпонентной антиагрегантной терапией аспирином и клопидогрелом, а также для оценки эффективности применения пантопразола по сравнению с плацебо. Первая часть исследования по оценке эффективности применения ривароксабана в сочетании с аспирином или в его отсутствие закончена, а ее результаты опубликованы. Продолжается часть рандомизированных клинических (контролируемых) исследований (РКИ) по оценке эффективности применения пантопразола по сравнению с плацебо у больных, включенных в исследование, которые не принимали ингибитор протонного насоса.

Больные

В исследование включали больных с подтвержденной коронарной болезнью сердца (КБС), заболеванием периферических артерий или их сочетанием. Для включения в исследование больных с КБС, которые были моложе 65 лет, также требовалось подтверждение атеросклероза с вовлечением не менее двух артерий, кровоснабжающих разные сосудистые области, или не менее двух таких дополнительных факторов риска, как курение в настоящее время, наличие сахарного диабета, рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 60 мл/мин, наличие сердечной недостаточности или нелакунарного ишемического инсульта (ИИ), перенесенного за 1 мес до включения или более.

Критерии исключения: высокий риск развития кровотечения; недавно перенесенный инсульт или перенесенный геморрагический или лакунарный инсульт в анамнезе; сердечная недостаточность; стабильное течение тяжелой болезни почек (рСКФ менее 15 мл/мин); применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии, антикоагулянтов или других антитромботических препаратов; наличие заболеваний, не связанных с ССЗ, которые, по мнению исследователя, могут быть связаны с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, больные, принимающие ингибиторы протонного насоса, не могли быть включены в часть РКИ по оценке эффективности применения пантопразола.

Вмешательство

Больные, характеристики которых соответствовали критериям включения (за исключением больных, которые были рандомизированы период между 4-ми и 14-ми сут после выполнения коронарного шунтирования — КШ), в течение вводного периода принимали плацебо к ривароксабану 2 раза в сутки в сочетании с аспирином 100 мг 1 раз в сутки. Цель вводного периода состояла в выявлении больных, которые не хотят или не могут соблюдать предписанный режим приема исследуемых препаратов, а также больных, у которых разовьются нежелательные явления или будут отмечены признаки, свидетельствующие о неприемлемости рандомизации. Для больных, которые были рандомизированы в период между 4-ми и 14-ми сут после выполнения КШ, не требовалось участие во вводной фазе исследования, так как тромботическая окклюзия

шунта наиболее часто отмечается в течение первых нескольких недель после операции, и таких больных старались включить в исследование как можно раньше.

Больных, которые соблюдали предписанный режим терапии исследуемыми препаратами в отсутствие нежелательных явлений, а также больных, которых включали в исследование в период между 4-ми и 14-ми сут после выполнения КШ, рандомизированно в соотношении 1:1:1 распределяли в группу приема ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с аспирином (по 100 мг 1 раз в сутки) — группа P+A, группу приема ривароксабана (по 5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с приемом плацебо к аспирину 1 раз в сутки — группа P, а также группу приема аспирина — группа A (по 100 мг 1 раз в сутки) в сочетании с приемом плацебо к ривароксабану 2 раза в сутки. Рандомизацию выполняли со стратификацией больных в зависимости от исследовательского центра и применения ингибитора протонного насоса при рандомизации. В ходе выполнения исследования использовали аспирин в виде таблеток с кишечнорастворимой оболочкой. Больных, у которых считалось приемлемым применение ингибитора протонного насоса, рандомизированно распределяли в группу приема пантопразола (по 40 мг 1 раз в сутки) или плацебо. После рандомизации больных обследовали через 1 мес и 6 мес, а затем каждые 6 мес.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель эффективности для части исследования, в которой сравнивали эффекты применения ривароксабана в сочетании с аспирином или в его отсутствие с эффектами приема аспирина: комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития инсульта или ИМ.

Основной показатель безопасности: частота развития тяжелых кровотечений в соответствии с модифицированными критериями Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу (МОСТТ), в которые включены следующие неблагоприятные исходы:

- смертельные кровотечения;
- кровотечение в жизненно важные органы с клиническими проявлениями;
- кровотечения в области хирургического вмешательства, при котором требовалось повторное хирургическое вмешательство;
- кровотечения, которые обусловили госпитализацию (включая направление больного в отделение реанимации в отсутствие пребывания больного в стационаре в течение хотя бы одной ночи).

Для оценки суммарного клинического эффекта использовали комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, а также частоты развития инсульта, ИМ, смертельного кровотечения или кровотечения в жизненно важные органы с клиническими проявлениями.

В части исследования по оценке эффективности применения пантопразола по сравнению с плацебо использовали основной показатель частоты развития осложнений, обусловленных поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Результаты

С марта 2013 г. по май 2016 г. в целом 27 395 больных, которые успешно завершили вводную фазу исследования или которым 4–14 сут назад было выполнено КШ, были распределены в группу P+A, группу P или

группу А. В целом 2320 больных не смогли успешно завершить вводную фазу исследований и не были включены в исследование. Средний возраст включенных в исследование больных составлял 68,2 года; 22% — женщины.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, инсульта или ИМ, в группе Р+А, группе Р и группе А развились у 4,1%, 4,9% и 5,4% больных соответственно. Для сравнения группы Р+А и группы А по основному показателю отношение риска достигало 0,76 (при 95% ДИ (доверительный интервал) от 0,66 до 0,86; $p < 0,001$, статистически значимо; $z = -4,126$), а для сравнения группы Р и группы А — 0,90 (при 95% ДИ от 0,79 до 1,03; $p = 0,12$; $z = -1,575$).

Частота развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в дополнительный комбинированный показатель частоты развития ИИ, ИМ, острой ишемии конечности и смертности от осложнений КБС, была меньше в группе Р+А по сравнению с группой А (3,6% и 4,9% соответственно; отношение риска 0,72 при 95% ДИ от 0,63 до 0,83; $p < 0,001$, статистически значимо). Частота развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в дополнительный комбинированный показатель частоты развития ИИ, ИМ, острой ишемии конечности и смертности от осложнений ССЗ, также была меньше в группе Р+А по сравнению с группой А (4,3% и 5,7% соответственно; отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,85; $p < 0,001$). В группе Р+А и группе А умерли 3,4% и 4,1% больных соответственно (отношение риска 0,82 при 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p = 0,01$). Пороговое значение p при использовании процедуры Хохберга для каждого из указанных ранее сравнений составляло 0,0025. Не выполнялось формальное сравнение группы Р с группой А по дополнительным показателям, так как не было отмечено статистически значимых различий между этими группами по основному показателю.

В группе Р+А по сравнению с группой А у большего числа больных развились тяжелые кровотечения (у 3,1% и 1,9% соответственно; отношение риска 1,70 при 95% ДИ от 1,4 до 2,05; $p < 0,001$, статистически значимо), в основном за счет различий по частоте развития кровотечений, которые служили основанием для обращения в отделение неотложной помощи или госпитализации. Большая часть кровотечений была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями в отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте развития смертельных кровотечений, внутричерепных кровоизлияний или кровотечений в жизненно важные органы с клиническим проявлениями. В группе Р+А по сравнению с группой А была статистически значимо выше частота развития

тяжелых кровотечений по критериям МОСТГ (комбинированный показатель частоты развития смертельных кровотечений; кровотечений в жизненно важные органы; кровотечения, при которых требовалось переливание не менее 2 единиц крови в течение 48 ч, а также кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 2 г/дл и более). В группе Р по сравнению с группой А была выше частота развития тяжелых кровотечений (2,8% и 1,9% соответственно; отношение риска 1,51 при 95% ДИ от 1,25 до 1,84; $p < 0,001$, статистически значимо). Увеличение частоты развития тяжелых кровотечений включало увеличение частоты развития кровотечений в жизненно важные органы с клиническими проявлениями и кровотечения, которые служили причиной госпитализации.

В ходе выполнения исследования в группе Р+А, группе Р и группе А сообщалось о развитии нежелательных явлений у 7,9%, 7,7% и 7,3% больных соответственно.

В группе Р+А по сравнению с группой А был меньше риск развития таких неблагоприятных исходов, включенных в суммарный комбинированный показатель клинического преимущества терапии, как смерть от осложнений ССЗ, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения или кровотечение в жизненно важные органы с клиническими проявлениями (такие исходы развились у 4,7% и 5,9% больных соответственно; отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91; $p < 0,001$, статистически значимо). В то же время такой показатель не был ниже в группе Р по сравнению с группой А.

Влияние сочетанного приема ривароксабана и аспирина по сравнению с изолированным приемом аспирина на основной показатель и риск развития тяжелых кровотечений было устойчивым в подгруппах больных в зависимости от возраста, пола, географического региона, расовой или этнической принадлежности, массы тела, функции почек и наличия в анамнезе таких факторов риска развития ССЗ, как употребление табака, артериальная гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия.

Выводы

У больных со стабильным течением сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, прием ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с аспирином приводил к снижению частоты развития осложнений ССЗ и увеличению риска развития тяжелых кровотечений по сравнению с изолированным приемом аспирина. Изолированный прием ривароксабана (по 5 мг 2 раза в день) не приводил к снижению риска развития осложнений ССЗ по сравнению с изолированным приемом аспирина и сопровождался увеличением риска развития тяжелых кровотечений.