

Применение эфира икозапента у лиц с гипертриглицеридемией приводит к снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: результаты рандомизированного исследования REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial*)

Источник: Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019; 380: 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.

Предпосылки к проведению исследования

У лиц, имеющих факторы риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и принимающих лекарственные препараты с целью вторичной или первичной профилактики осложнений ССЗ, частота развития таких осложнений остается высокой. Даже при соответствующем применении статинов сохраняется достаточно высокий остаточный риск. Результаты эпидемиологических исследований и исследований с использованием менделевской рандомизации позволяли предполагать, что в таких случаях повышенная концентрация триглицеридов (ТГ) в крови может быть независимым маркером риска развития осложнений, обусловленных ишемией. В ходе выполнения рандомизированного клинического исследования (РКИ) применение препаратов, снижающих концентрацию ТГ в крови, например, никотиновой кислоты с замедленным высвобождением действующего вещества и фибратов, не приводило к снижению частоты развития осложнений ССЗ при назначении этих препаратов в дополнение к приемлемой лекарственной терапии, включая статины. Результаты недавно выполненных исследований и мета-анализов исследований по оценке применения ω -3 жирных кислот (ЖК) свидетельствовали об отсутствии преимуществ их использования у лиц, принимающих статины.

В ходе выполнения исследования РКИ JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*), включавшего 18 645 жителей Японии с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группу низкоинтенсивного режима приема статина в сочетании с 1,8 г эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) в день или группу изолированного приема статина (в отсутствие группы плацебо), было отмечено статистически значимое снижение риска развития тяжелых осложнений коронарной болезни сердца на 19% в группе сочетанного применения статина и ЭПК по сравнению с группой изолированного приема статина.

Такие данные стали основанием для разработки исследования REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial*). Эфир икозапента (ЭИ) представляет собой высокоочищенный и стабильный эфир ЭПК, применение которого приводит к снижению концентрации ТГ в крови и который используется в дополнение к изменению пищевых привычек у взрослых лиц с уровнем ТГ в крови 5,64 ммоль/л или более. Кроме того, применение ЭИ может оказывать противовоспалительное, антиоксидантное действие, а также влиять на стабилизацию атеросклеротических бляшек и мембран.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что при использовании ЭИ по сравнению с плацебо будет снижаться риск развития осложнений ССЗ у лиц с повышенной концентрацией ТГ в крови, который был маркером остаточного риска таких осложнений, несмотря на прием статинов.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое было выполнено в 473 исследовательских центрах, расположенных в 11 странах; медиана продолжительности наблюдения 4,9 года.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 45 лет и старше с установленным диагнозом ССЗ или больных в возрасте 50 лет и старше с сахарным диабетом и наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска развития осложнений ССЗ. Для включения в исследование концентрация ТГ должна была быть в диапазоне от 1,7 до 5,63 ммоль/л, концентрация холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в диапазоне от 1,06 до 2,59 ммоль/л, кроме того, больные должны были принимать стабильную дозу статина в течение не менее 4 нед; ввиду индивидуальной вариабельности концентрации ТГ в первоначальном варианте протокола допускался уровень ТГ в крови на 10% меньше нижней допустимой для включения границы концентрации ТГ, что позволяло включать больных, у которых уровень ТГ в крови был не более 1,52 ммоль/л. В соответствии с первыми поправками к протоколу, принятыми в мае 2013 г., приемлемая для включения в исследование концентрация ТГ была увеличена с 1,7 до 2,26 ммоль/л в отсутствие допущения вариабельности. В исследование не включали больных с тяжелой сердечной недостаточностью, активным тяжелым заболеванием печени и повышением уровня гликированного гемоглобина более 10%, а также при предполагаемом инвазивном вмешательстве или хирургической операции и наличии в анамнезе острого или хронического панкреатита или гиперчувствительности к рыбе, моллюскам либо ингредиентам ЭИ или плацебо.

Вмешательство

Больных распределяли в группу приема ЭИ по 2 г 2 раза в сутки во время еды (группа ЭИ) или группу плацебо, содержащего минеральное масло с целью имитации ЭИ по цвету и консистенции. Рандомизацию выполняли со стратификацией больных в зависимости от страты риска развития осложнений ССЗ (когорта вторичной профилактики или когорта первичной профилактики; предполагаемая доля участников, у которых будет применяться первичная профилактика, составляла 30% от общего числа участников), а также в зависимости от применения эзетимиба и географического региона.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности: частота развития (время до развития) таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный инфаркт миокарда — ИМ (включая ИМ без клинических проявлений), несмертельный инсульт, реваскуляризация миокарда или нестабильная стенокардия. В июле 2016 г. члены управляющего комитета исследования в отсутствие

информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики приняли вторые поправки к протоколу, в которых в качестве главного дополнительного показателя был принят комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта.

Основные результаты

В целом были обследованы 19 212 пациентов в период между 28 ноября 2011 г. и 4 августа 2016 г. в 473 исследовательских центрах, расположенных в 73 странах мира. В целом в исследование были включены 8173 участника (т.е. 43% от общего числа обследованных). Среди рандомизированных участников исследуемые препараты применяли с целью вторичной профилактики (то есть при установленном диагнозе ССЗ) или первичной профилактики (то есть при наличии сахарного диабета и хотя бы одного дополнительного фактора риска) в 70,7% и 29,3% случаев соответственно. В целом медиана возраста участников составляла 64 года (28% — женщины; и 38,5% — жители США). Медиана исходной концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) составляла 1,94 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 1,03 ммоль/л и ТГ — 2,44 ммоль/л.

Медиана продолжительности наблюдения и максимальная его продолжительность составляли 4,9 и 6,2 года соответственно. Медиана концентрации ТГ в крови в течение одного года снижалась на 18,3% (0,44 ммоль/л) в группе ЭИ и повышалась на 2,2% (на 0,05 ммоль/л) в группе плацебо. Медиана снижения уровня ТГ в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо достигала 19,7% (на 0,5 ммоль/л; $p < 0,001$, статистически значимо). Медиана увеличения концентрации ХС ЛПНП в группе ЭИ и группе плацебо достигала 3,1% и 10,2% соответственно (0,05% и 0,18% ммоль/л соответственно); то есть в группе ЭИ концентрация ХС ЛПНП увеличилась на 6,6% меньше, чем в группе плацебо ($p < 0,001$, статистически значимо).

В целом в ходе выполнения исследования развилось 1606 подтвержденных неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель эффективности (частота развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, включая ИМ без клинических проявлений, несмертельный инсульт, реваскуляризация миокарда или нестабильная стенокардия): в группе ЭИ и группе плацебо у 17,2 и 22% участников соответс-

твенно (отношение риска 0,75 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,68 до 0,83; $p < 0,001$, статистически значимо); абсолютное различие между группами по такому показателю составило 4,8% (при 95% ДИ от 3,1 до 6,5%); показатель числа больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) для исходов, включенных в основной показатель, достигал 21 (при 95% ДИ от 15 до 33) при медиане продолжительности наблюдения 4,9 года. Частота развития неблагоприятных исходов, включенных в главный дополнительный комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта в группе ЭИ и группе плацебо, достигала 11,2% и 14,8% соответственно (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,83; $p < 0,001$, статистически значимо); абсолютное различие между группами по такому показателю составило 3,6% (95% ДИ от 2,1 до 5%), а ЧБНЛ — 28 (при 95% ДИ от 20 до 47) при медиане продолжительности наблюдения 4,9 года.

Группы не различались статистически значимо по такому заранее определенному показателю, как подтвержденное развитие сердечной недостаточности, которое в группе ЭИ и группе плацебо отмечалось у 4,1% и 4,3% участников соответственно, но частота госпитализаций по поводу фибрилляции или трепетания предсердий была статистически значимо выше в группе ЭИ по сравнению с группой плацебо (по такой причине были госпитализированы 3,1% и 2,1% участников соответственно; $p = 0,004$, статистически значимо).

В целом частота развития тяжелых кровотечений в период выполнения исследования в группе ЭИ и группе плацебо составляла 2,7% и 2,1% соответственно ($p = 0,06$), несмотря на отсутствие случаев смертельного кровотечения во всех группах. Не отмечалось также статистически значимых различий между группами по частоте развития подтвержденного геморрагического инсульта (частота такого исхода в группе ЭИ и группе плацебо составляла 0,3% и 0,2% соответственно; $p = 0,55$).

Вывод

У лиц с повышенной концентрацией триглицеридов в крови, несмотря на прием статинов, риск развития осложнений, обусловленных ишемией, включая смерть от осложнений ССЗ, был статистически значимо меньше при приеме ЭИ по 2 г 2 раза в день по сравнению с приемом плацебо.