

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ ДВЕНАДЦАТИ И ТРИДЦАТИ МЕСЯЦЕВ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ DAPT (DUAL ANTIPLATELET THERAPY)

Источник: *Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371: P. 2155–2166.*

Предпосылки к проведению исследования

В целом в мире коронарное стентирование для лечения ишемической болезни сердца выполняют несколько миллионам больных. Несмотря на то, что имплантация стентов с лекарственным покрытием (СЛП) по сравнению с голометаллическими стентами (ГМС) приводит к снижению частоты развития рестенозов, оставались опасения по поводу возможной связи между имплантацией СЛП и риском развития тромбоза стента (ТС) более чем через год после вмешательства. Несмотря на низкую частоту ТС, его возникновение нередко связано с развитием инфаркта миокарда (ИМ) и может быть смертельным. Более того, такие осложнения, связанные с ишемией, как ИМ, инсульт или смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые не обусловлены поражением того участка коронарной артерии (КА), где было осуществлено вмешательство, также могут развиваться более чем через год после стентирования КА.

Применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДКАТ), которая включает ингибитор рецепторов P2Y₁₂ и аспирин, считается принципиально важным для профилактики развития ТС, и в настоящее время рекомендуемая продолжительность такой терапии после имплантации СЛП составляет от 6 до 12 мес. Несмотря на то, что результаты наблюдательных исследований позволяли сделать предположение о наличии связи между более длительной ДКАТ в течение более 1 года и снижением риска развития ИМ после имплантации СЛП, в ходе выполнения нескольких исследований отмечали увеличение риска развития кровотечений в отсутствие снижения частоты развития ИМ при увеличении продолжительности ДКАТ. В то же время гипотеза о том, может ли применение ДКАТ в течение более 1 года приводить к снижению ТС или ишемических осложнений, развившихся вследствие поражения нестентированных участков КА, никогда ранее не проверялась в ходе выполнения РКИ с достаточной статистической мощностью.

Цель исследования

Оценить преимущества и риски, связанные с продолжением ДКАТ в течение более 1 года после имплантации стента в КА.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; общая продолжительность периода наблюдения 30 мес, в том числе в течение 18 мес после рандомизации.

Больные

В исследование включали больных старше 18 лет, у которых могли быть показания для применения ДКАТ после имплантации СЛП или ГМС, одобренных Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов. В анализ основного показателя включали только данные о больных, у которых были имплантированы СЛП (данные о больных, которым имплантировали ГМС, в такой анализ не включали). Имплантировали СЛП, покрытые сиролимусом (*Cypher*, *Cordis*), зотаролимусом (*Endeavor*, *Medtronic*), паклитакселем (*TAXUS*, *Boston Scientific*) и эверолимусом (*Xience*, *Abbott Vascular* и *Promus*, *Boston*

Scientific). Всем больным рекомендовали применение клопидогрела в поддерживающей дозе 75 мг в сут или прасугрела в поддерживающей дозе 10 мг в сут (применение поддерживающей дозы прасугрела 5 мг в сут рекомендовали больным с массой тела менее 60 кг). Рекомендуемые поддерживающие дозы аспирина составляли от 75 до 62 мг в сут и должны были применяться неопределенно долго.

Вмешательство

Больных включали в исследование в течение 72 ч после имплантации стента и им без использования слепого метода назначался аспирин и тиенопиридиновый антиагрегант, которые они должны были принимать в течение 12 мес. Через 12 мес больные могли быть рандомизированы, если у них не развились тяжелые осложнения сердечно-сосудистых или сосудисто-мозговых заболеваний, им не выполняли повторную реваскуляризацию миокарда, а также у них не развилось умеренно выраженное или тяжелое кровотечение; соблюдать предписанный режим приема тиенопиридинового антиагреганта (т.е. больные принимали 80–120% назначенного препарата в отсутствие перерыва в терапии в течение более 14 сут). Для включения в исследование пациенты должны были продолжать прием аспирина. Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу продолжения приема тиенопиридинового производного или в группу плацебо дополнительно еще в течение 18 мес (т.е. в период между 12 и 30 мес после включения в исследование). Рандомизацию выполняли с помощью специальной компьютерной программы. Применяли стратификационную рандомизацию с учетом типа имплантированного стента (СЛП или ГМС); лечебного учреждения, в котором располагался исследовательский центр; типа тиенопиридинового антиагреганта, а также от наличия или отсутствия хотя бы одного фактора риска (ФР) развития ТС, связанного с характеристиками пораженного участка КА. После завершения периода исследования, в ходе которого тактика лечения определялась результатами рандомизации, в течение 3 мес было продолжено наблюдение за больными, в ходе которого они продолжали изолированный прием аспирина (в период между 30 и 33 мес после включения в исследование), что позволяло оценить влияние прекращения приема тиенопиридинового антиагреганта на частоту развития неблагоприятных клинических исходов.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основные показатели эффективности (кумулятивная частота развития): 1) определенного или вероятного ТС, который диагностировали в соответствии с критериями Консорциума академических исследователей; 2) тяжелых осложнений ССЗ и сосудисто-мозговых заболеваний (СМЗ), которые диагностировали при развитии таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть, ИМ или инсульт в период выполнения части исследования, в котором тактику антиагрегантной терапии определяли по результатам рандомизации (т.е. период между 12 и 30 мес после включения в исследование). Основной показатель безопасности: частота развития умеренного или тяжелого кровотечения, которое диагностировали по критериям *GUSTO*

(*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries*). Кроме того, оценивали и частоту развития кровотечений, которые соответствовали критериям *BARC* (*Bleeding Academic Research Consortium*). После завершения анализа основных показателей члены второго комитета по подтверждению неблагоприятных клинических исходов, которые не имели информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики лечения, собирались для подтверждения случаев смерти, не связанных с ССЗ.

Результаты

В период между 13 августа 2009 г. по 1 июля 2011 г. в целом в 452 исследовательских центрах, расположенных в 11 странах, в исследование *DAPT* были включены 25 682 больных, из которых 22 866 больным были имплантированы СЛП.

Частота стойкого прекращения приема исследуемого препарата (по данным оценки через 30 мес после включения в исследование) статистически значимо не различалась между группами длительной ДКАТ и группой контроля и достигала 21,4% и 20,3% соответственно; $p=0,18$).

Результаты анализа, включавшего данные обо всех рандомизированных больных, свидетельствовали о том, что в группе длительной ДКАТ по сравнению с группой контроля в период между 12 и 30 мес после включения в исследования (период, в течение которого оценивали частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель) была статистически значимо меньше кумулятивная частота развития ТС, который развился у 0,4% и 1,4% больных соответственно (отношение риска 0,29 при 95% ДИ от 0,17 до 0,48; $p<0,001$) и частота развития тяжелых осложнений ССЗ и СМЗ, которые развились у 4,3% и 5,9% больных соответственно (отношение риска 0,71 при 95% ДИ от 0,59 до 0,85; $p<0,001$). Продолжение ДКАТ в течение 30 мес по сравнению с ее применением в течение 12 мес сопровождалось снижением кумулятивной частоты развития любого ИМ, который развился у 2% и 4,1% больных соответственно (отношение риска 0,47 при 95% ДИ от 0,37 до 0,61; $p<0,001$), а также ИМ, не связанного с ТС, который развился у 1,8% и 2,9% больных соответственно (отношение риска 0,59; $p<0,001$), что обуславливало 55% эффекта терапии на риск развития ИМ. В группе длительной ДКАТ и группе контроля была сходная смертность от осложнений заболевания сердца, которая достигала 0,9% и 1% соответственно ($p=0,98$), а также смертность от осложнений сосудистых заболеваний, которая в обеих группах составляла 0,1% ($p=0,98$), а также частота развития инсульта, которая составляла 0,8% и 0,9% соответственно ($p=0,32$). Общая смертность в группе длительной ДКАТ и группе контроля достигла 2% и 1,5% соответственно (отношение риска 1,36 при 95% ДИ от 1 до 1,85; $p=0,05$). Результаты анализа, выполненного с применением множественных подстановок в целом совпадали с результатами основного анализа (отношение риска для ТС достигало 0,27 при $p<0,001$; а отношение риска для тяжелых осложнений ССЗ и СМЗ — 0,77 при $p=0,002$), как и результаты анализа, в который были включены данные, полученные в течение 3 мес после прекращения приема исследуемого препарата.

Результаты анализа, включавшего данные, полученные в период наблюдения между 12 и 30 мес после включения в исследования, свидетельствовали о статистически значимом увеличении риска развития

умеренно выраженного или тяжелого кровотечения в группе длительного применения ДКАТ по сравнению с группой контроля (частота развития такого кровотечения достигала 2,5% и 1,6% соответственно; отношение риска 1,61 при 95% ДИ от 1,21 до 2,16; $p=0,001$); причем по этому показателю длительное применение ДКАТ не удовлетворяло заранее принятым критериям не меньшей безопасности по сравнению с использованием ДКАТ в течение 12 мес ($p=0,70$). Не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых кровотечений по критериям *GUSTO* (частота развития таких кровотечений в группе длительной ДКАТ и группе контроля составляла 0,81% и 0,56% соответственно; $p=0,15$) или по частоте развития смертельных кровотечений (5-й тип кровотечений) в соответствии с критериями *BARC* (такие кровотечения развились у 0,15% и 0,09% больных соответственно; $p=0,38$). Результаты анализа, выполненного с применением множественных подстановок в целом совпадали с результатами основного анализа (различия между группами по риску развития умеренно выраженного или тяжелого кровотечения достигали 0,98%; $p=0,73$) выполненного с целью проверки гипотезы о не меньшей безопасности длительного применения ДКАТ по сравнению с применением ДКАТ в течение 12 мес, как и результаты анализа, в который были включены данные, полученные в течение 3 мес после прекращения приема исследуемого препарата.

В период наблюдения за больными между 12 и 30 мес после включения в исследования общая смертность в группе длительного применения ДКАТ и группе контроля достигала 2% и 1,5% соответственно (отношение риска 1,36; $p=0,05$), а в период между 12 и 30 мес после включения в исследования — 2,3% и 1,8% соответственно (отношение риска 1,36; $p=0,04$) при смертности от причин, не связанных с ССЗ 1,1% и 0,6% соответственно (отношение риска 1,8; $p=0,01$), что и обуславливало различия по смертности между двумя анализируемыми периодами. Случаи смерти, не связанной с ССЗ, были обусловлены смертностью от кровотечений в группе длительной ДКАТ и группе контроля у 11 и 3 больных соответственно ($p=0,06$) в основном вследствие смертельной травмы (от такой причины в группе длительной ДКАТ и группе контроля умерли 7 и 2 больных соответственно ($p=0,07$)). Группа длительной ДКАТ и группа контроля статистически значимо различались по смертности, обусловленной раком (от такой причины умерли 31 и 14 больных соответственно ($p=0,02$), а механизм такой смерти у 3 больных в группе длительной ДКАТ был связан с развитием кровотечения. Следует отметить, что в группу длительной ДКАТ были рандомизированы на 22 больше больных, у которых при включении в исследование в анамнезе были указания на рак, а результаты выполненного с сохранением слепого метода анализа о случаях смерти, обусловленной раком, свидетельствовали о неравномерном распределении пациентов с диагностированным до включения в исследования раком в группы определенной тактики лечения (в группу длительной ДКАТ и группу контроля включили 8 и 1 такого больного соответственно). При исключении данных о таких больных в ходе выполнения вторичного анализа чувствительности различия между группами по смертности переставали достигать уровня статистической значимости.

Результаты анализа в большинстве подгрупп больных с заранее определенными характеристиками сви-

детельствовали о сходном влиянии на основной показатель и частоту развития ИМ.

Выводы

Применение ДКАТ в течение более 1 года после имплантации СЛП по сравнению с изолированным

приемом аспирина приводит к статистически значимому снижению риска развития ТС и тяжелых осложнений ССЗ и СМЗ, но сопровождается повышением риска развития кровотечения.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ИНГИБИТОР НЕПРИЛИЗИНА САКУБИТРИЛ И БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ВАЛСАРТАН, И ПРИЕМА ЭНАЛАПРИЛА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ PARADIGM-HF (PROSPECTIVE COMPARISON OF ARNI [ANGIOTENSIN RECEPTOR-NEPRILYSIN INHIBITOR] WITH ACEI [ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR] TO DETERMINE IMPACT ON GLOBAL MORTALITY AND MORBIDITY IN HEART FAILURE TRIAL)

Источник: McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 993–1004.

Предпосылки к проведению исследования

В течение почти 25 лет после получения результатов двух ретроспективных клинических исследований, которые свидетельствовали о снижении риска смерти больных с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) за счет приема эналаприла, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) использовалось в качестве базовой терапии у таких больных. У больных со слабо или умеренно выраженными клиническими проявлениями СН прием эналаприла приводил к снижению относительного риска (ОР) смерти на 16%. Влияние приема блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на смертность было не столь однозначным, а, следовательно, использование препаратов, относящихся к такому классу, в первую очередь рекомендовали больным, у которых прием ингибиторов АПФ обуславливал развитие непереносимых побочных эффектов — ПЭ (в основном кашля). В ходе выполнения последующих исследований были получены данные о том, что добавление β -блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов к приему ингибиторов АПФ приводит к дополнительному снижению ОР смерти на 30–35% и на 22–30% соответственно.

Неприлизин представляет собой нейтральную эндопептидазу, которая разрушает несколько эндогенных вазоактивных пептидов, включая натрийуретический пептид, брадикинин и адреномедуллин. Подавление неприлизина приводит к повышению концентрации таких веществ, обуславливающих чрезмерную активацию нервной и гормональной систем, которые участвуют в развитии вазоконстрикции, задержке натрия и патологическом ремоделировании сердца. В экспериментальных моделях на животных сочетанное подавление ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина было более эффективным, чем их изолированное подавление, но в ходе выполнения клинических исследований сочетанное применение ингибитора АПФ и неприлизина сопровождалось развитием тяжелого ангионевротического отека.

Комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина сакубитрила (AHU377) и БРА валсартана, был разработан для минимизации риска развития тяжелого ангионевротического отека.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что применение LCZ696 по сравнению с приемом ингибитора АПФ эналаприла будет более эффективно влиять на частоту развития осложнений и смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной ФВ ЛЖ.

Структура исследования

Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами; медиана продолжительности наблюдения 27 мес.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18 лет или старше с СН, соответствующей II, III или IV функциональному классу по классификации New York Heart Association (NYHA), ФВ ЛЖ 40% или менее (в соответствии с поправками к протоколу от декабря 2010 г. для включения в исследование ФВ ЛЖ должна была быть 35%). Кроме того, для включения в исследование требовалось, чтобы уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) был не менее 150 пкг/мл (или N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида — N-ПМНУП не менее 600 пкг/мл) или, в случае госпитализации по поводу утяжеления СН в течение предшествующих 12 мес, МНУП должен был быть не менее 100 пкг/мл (или N-ПМНУП не менее 400 пкг/мл). В исследование можно было включать больных, которые принимали любую дозу ингибитора АПФ или БРА, но в течение не менее 4 нед до первого обследования требовалось, чтобы больные принимали стабильную дозу β -блокатора и ингибитора АПФ (или БРА), которая должна была быть эквивалентной не менее 10 мг эналаприла. Критерии исключения: артериальная гипотония с клиническими проявлениями; уровень систолического артериального давления (АД) менее 100 мм рт.ст. при первом обследовании или менее 95 мм рт.ст. при рандомизации; рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела (п.т.) по данным первого обследования или при рандомизации; либо снижение рСКФ более чем на 25% (в соответствии с поправками к протоколу — более чем на 35%) в период между первым обследованием и рандомизацией; концентрация калия в крови более 5,2 ммоль/л по данным первого обследования (или более 5,4 ммоль/л при