

Использование аспирина с целью снижения риска развития первого осложнения сосудистого заболевания у больных со средним риском осложнения сердечно-сосудистого заболевания: результаты исследования рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ARRIVE (*Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*)

Источник: *Gaziano J.M., Brotans C., Coppolecchia R., et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; published online Aug 26. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).

Предпосылки к проведению исследования

Имеются убедительные данные о роли аспирина (ацетилсалициловой кислоты) в подавлении агрегации тромбоцитов с целью вторичной профилактики осложнений коронарной болезни сердца и сосудисто-мозговых заболеваний. Преимущества применения аспирина при остром коронарном синдроме или ранее перенесенном инфаркте миокарда (ИМ), инсульте или преходящем нарушении мозгового кровообращения подтверждены в ходе выполнения более 200 исследований, включавших более 200 000 больных. В соответствии с рекомендациями нескольких профессиональных обществ и правительственных учреждений считается обоснованным прием аспирина больными, имеющими клинические проявления сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), у которых 10-летний риск развития ИМ или инсульта превышает 20%.

Мнение о роли применения аспирина с целью первичной профилактики ИМ и инсульта в подгруппах больных со средним риском развития первого осложнения ССЗ остается противоречивым, несмотря на проведение рандомизированного клинического исследования (РКИ) в течение 30 лет. Основная проблема интерпретации полученных данных связана с низким, но отчетливо выявляемым риском развития кровотечений, тяжесть которых варьирует от развития синяков и носовых кровотечений до менее частых, но опасных для жизни желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и геморрагического инсульта. Такие отрицательные эффекты аспирина, а также его непереносимость ограничивают его использование у лиц с низким 10-летним риском развития ИМ или инсульта. В ходе выполнения РКИ (результаты были опубликованы в период с 1988-го по 2005 г.) были включены 100 000 участников, общий объем наблюдения которых достигал 700 000 человеко-лет. У большинства участников таких исследований 10-летний риск развития ИМ или инсульта был менее 10%. Результаты указанных РКИ обычно подтверждали обоснованность приема 75–150 мг аспирина в сутки для профилактики развития ИМ или инсульта. С 2005 г. было выполнено 6 дополнительных исследований по оценке эффектов применения аспирина (по 81–100 мг в сутки) с целью первичной профилактики, причем результаты 4 из них были опубликованы. В ходе выполнения таких исследований были получены менее убедительные данные. В связи с этим рекомендации становились менее однозначными и указывали как на обоснованность применения аспирина с целью первичной профилактики, так и на ее отсутствие. В последующем в США отмечалась тенденция к снижению частоты применения аспирина с целью первичной профилактики, в том числе как в группе лиц с 10-летним риском осложнений ССЗ от 10 до 20%, так и в группе лиц с риском, превышающим 20%, вероятно, в связи с неопределенностью соотношений между рисками и преимуществами приема

низкой дозы аспирина. Полученные недавно данные о возможных преимуществах приема аспирина с целью профилактики рака кишечника также следует учитывать при оценке в целом соотношения между риском и преимуществами применения аспирина с целью первичной профилактики.

Цели исследования

1. Оценить эффективность применения аспирина в виде таблеток с кишечнорастворимой оболочкой по 100 мг в сутки по сравнению с плацебо для снижения частоты развития ИМ, инсульта и связанных с ними осложнений ССЗ у лиц, имеющих средний риск развития осложнений ССЗ (соответствующий 10–20% риску развития коронарной болезни сердца в течение 10 лет) за исключением больных сахарным диабетом (СД).

2. Кроме того, в ходе выполнения исследования оценивали безопасность и переносимость приема аспирина у таких лиц в условиях снижения риска развития осложнений ССЗ в популяции.

Схема исследования

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, выполненное в основном в учреждениях первичного звена здравоохранения, расположенных в 7 странах (Германия, Италия, Ирландия, Польша, Испания, Соединенное Королевство и США); средняя продолжительность наблюдения 60 мес (медиана продолжительности наблюдения — 1858; межквартильный диапазон — от 1475 до 2209 сут).

Участники

В исследование включали мужчин 55 лет и старше при наличии 2–4 факторов риска (ФР) осложнений ССЗ и женщин 60 лет и старше при наличии 3 ФР или более. При включении в исследование учитывали следующие ФР:

- концентрацию в крови общего холестерина (ХС) или ХС липопротеинов низкой плотности более 5,18 и 3,367 ммоль/л соответственно у мужчин и более 6,126 и 4,144 ммоль/л соответственно у женщин (независимо от применяемой в настоящее время терапии);
- курение в настоящее время (курение любого количества сигарет в течение предшествующих 12 мес);
- низкую концентрацию ХС липопротеинов высокой плотности (менее 1,036 ммоль/л);
- повышенный уровень артериального давления (систолическое артериальное давление более 140 мм рт.ст.);
- применение антигипертензивных препаратов;
- семейный анамнез преждевременного развития осложнений ССЗ.

В целом риск развития осложнений ССЗ у участников исследования считался средним (соответствовал 10-летнему риску развития коронарной болезни серд-

ца от 10 до 20%). Такой риск соответствовал 20–30%-му риску развития ССЗ в течение 10 лет.

При определении критериев включения в исследование учитывали различные калькуляторы расчета риска, которые используют в странах Европы и США.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе осложнения сосудистого заболевания, инсульта, ИМ, выполнение ангиопластики или стентирования коронарных артерий; коронарного шунтирования, клинически значимых аритмий, застойной сердечной недостаточности или вмешательства на сосудах;

- высокий риск ЖКК и других кровотечений, в том числе наличие в анамнезе язвы желудка или двенадцатиперстной кишки или ЖКК;

- необходимость в сопутствующем применении антикоагулянтов;

- частое применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Учитывая сложность учета многих факторов, влияющих на эффективность применения аспирина у больных СД, таких больных было решено не включать в данное исследование. Причем, следует отметить, что обычно риск осложнений ССЗ у больных СД считается более высоким.

Вмешательство

Участников в соотношении 1:1 распределяли в группу приема аспирина в виде таблеток с кишечнорастворимой оболочкой по 100 мг в сутки (группа аспирина) или группу приема плацебо 1 раз в сутки (группа плацебо). В ходе выполнения исследования информацию об участниках получали во время посещения врача первичного звена здравоохранения, а также с помощью контактов по телефону и анализа информации, содержащейся в медицинской документации, которая направлялась для подтверждения. Каждые 6 мес собирали информацию, полученную при ежегодном посещении участником исследовательского центра и ежегодном контакте по телефону. Участников наблюдали до последнего контакта с ними; данные об изучаемых клинических исходах старались получить в течение 30 сут после прекращения приема исследуемого препарата.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности: частота (продолжительность периода до развития) первого из таких подтвержденных неблагоприятных исходов, как ИМ, инсульт, смерть от осложнений ССЗ, нестабильная стенокардия или преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК).

Дополнительные комбинированные показатели частоты (продолжительности периода до развития) таких первых неблагоприятных исходов, как ИМ или инсульт, а также отдельных компонентов такого дополнительного комбинированного показателя; нестабильная стенокардия; ПНМК и смерти от любой причины.

Кроме того, в ходе выполнения исследования была возможность оценить влияние приема аспирина на частоту развития любого рака в исследуемой популяции, за исключением рака кожи, не связанного с развитием меланомы (о подробных результатах такой оценки будет сообщено позднее).

В ходе наблюдения за безопасностью оценивали частоту развития геморрагических осложнений, кото-

рые в соответствии с критериями *GUSTO* классифицировали как тяжелые, умеренные и слабовыраженные.

Все случаи развития ИМ, инсульта, смерти от осложнений ССЗ, нестабильной стенокардии, ПНМК и кровотечений подтверждались членами независимого комитета по подтверждению клинических исходов в отсутствие информации о распределении участников в группу определенной тактики.

Результаты

В период между 5 июля 2007 г. и 15 ноября 2016 г. в 501 исследовательском центре в исследование были включены 12 546 участников, которых распределяли в группу аспирина ($n=6270$) или группу плацебо ($n=6276$). В течение примерно 6 лет наблюдения в целом каждый участник 9 раз посетил исследовательский центр. В ходе выполнения исследования 29,6% участников стойко прекратили прием исследуемого препарата (в группе аспирина и группе плацебо 29,4% и 29,9% участников соответственно). Наиболее частыми причинами досрочного прекращения приема исследуемого препарата были отказ от продолжения участия в исследовании, другие причины, потеря контакта с участником и смерть, которые отмечались в 13,5%, 10,7%, 3,3% и 2,2% случаев соответственно, но в отсутствие статистически значимых различий между группами.

В целом средний возраст участников в популяции, данные о которой анализировали, исходя из допущения, что все участники принимали назначенное лечение, достигал $63,9 \pm 7,1$ года, доля женщин составляла 29,7%, курили в настоящее время 28,7% участников, частота повышенного уровня общего ХС достигала у 58,2% участников, а повышенного уровня ХС липопротеинов низкой плотности — 45%; повышенный уровень систолического артериального давления или леченая артериальная гипертензия отмечалась более чем у 60% участников. Средний индекс массы тела достигал $28,37 \pm 4,34$ кг/м². Примерно 90% участников были включены в исследование в Германии, Польше и Соединенном Королевстве; в таких странах были включены 24,3%; 24,7% и 40,1% участников соответственно. Не было отмечено статистически значимых различий между группами по расчетному риску развития осложнений ССЗ в течение 10 лет, который оценивали по шкале, предложенной экспертами Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов. Несмотря на то, что расчетный риск был несколько меньше целевого, реальная частота развития неблагоприятных исходов в каждой группе, которая была преобразована в частоту развития таких исходов в течение 10 лет, была существенно меньше: в группе аспирина и группе плацебо она составила 8,43% и 8,8% соответственно.

По данным анализа, выполненного исходя из допущения, что все участники применяли назначенное лечение, частота развития таких неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель эффективности, как ИМ, инсульт, смерть от осложнений ССЗ, нестабильная стенокардия или ПНМК, в группе аспирина и группе плацебо составляла 4,29% и 4,48% соответственно (отношение риска 0,96 при 95% ДИ от 0,81 до 1,13; $p=0,6038$). Анализ в подгруппах участников с определенными характеристиками свидетельствовал о сходных результатах, оцениваемых по основному показателю, за исключением подгруппы с риском развития осложнений ССЗ, кото-

рый соответствовал наименьшему квартилю (отношение риска 0,58 при 95% ДИ от 0,35 до 0,97; $p=0,015$). По данным анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель в группе аспирина и группе плацебо развились у 3,4% и 4,19% больных соответственно (отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,64 до 1,02; $p=0,0756$).

Не было отмечено и статистически значимых различий между группами и по дополнительным показателям эффективности. По данным анализа, выполненного исходя из допущения, что у всех участников выполнялось назначенное лечение, частота развития смертельного и несмертельного ИМ в группе аспирина и группе плацебо составляла 1,52 и 1,78% (отношение риска 0,85 при 95% ДИ от 0,64 до 1,11; $p=0,2325$). Несмертельный ИМ, по результатам такого же анализа, в группе аспирина и группе плацебо развился у 1,4 и 1,56% участников (отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,67 до 1,20; $p=0,4562$). Однако результаты анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, в группе аспирина по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое снижение риска развития любого ИМ (отношение риска 0,53 при 95% ДИ от 0,36 до 0,79; $p=0,0014$) и несмертельного ИМ (отношение риска 0,55 при 95% ДИ от 0,36 до 0,84; $p=0,0056$).

В ходе выполнения исследования в группе аспирина и группе плацебо умерли 2,55% и 2,57% участников соответственно (отношение риска 0,99 при 95% ДИ от 0,80 до 1,24; $p=0,9459$). Из них у 108 участников причиной смерти был смертельный ИМ, смертельный инсульт или другие осложнения ССЗ: в группе аспирина и группе плацебо от таких причин умерли 0,78% и 0,94% участников соответственно).

По данным анализа безопасности, ЖКК в группе аспирина и группе плацебо развились у 0,97% и 0,46% участников соответственно (отношение риска 2,11 при 95% ДИ от 1,36 до 3,28; $p=0,0007$). Результаты анализа по оценке влияния типа терапии, пола, страны проживания и наличия артериальной гипертензии на частоту подтвержденных ЖКК свидетельствовали о статистически значимом влиянии типа терапии на такой показатель. Причем ЖКК были слабо выраженными.

В целом частота развития тяжелых осложнений была сходной в обеих группах: в группе аспирина и группе плацебо она составляла 20,19% и 20,89% соответственно). Наиболее частые (0,5% и более в любой из групп) тяжелые нежелательные явления (НЯ), которые не были обусловлены кровотечениями, включали остеоартрит (в группе аспирина и группе плацебо у 1,66% и 1,64% участников соответственно), рак предстательной железы (у 0,94% и 0,7% участников соответственно), острый ИМ (у 0,69% и 0,92% участников соответственно), фибрилляцию предсердий (у 0,59% и 0,64% участников соответственно), ИМ (у 0,46% и 0,61% участников соответственно) и паховую грыжу (у 0,56% и 0,49% участников соответственно).

Несмотря на то, что частота развития тяжелых НЯ в группе аспирина по сравнению с группой плацебо была выше в 2 раза или более, в целом число их было очень небольшим. В группе аспирина по сравнению с группой плацебо у меньшего числа больных развилось хотя бы одно заболевание сердца (у 3,44% и 4,24% участ-

ников соответственно) или сосудистое заболевание (у 0,94% и 1,39% участников соответственно). В целом частота развития НЯ у участников, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что все участники применяли назначенное лечение, была сходной в группе аспирина и группе плацебо (у 82,01% и 81,72% участников соответственно); причем не отмечалось различий, достигающих 1% или более между группами лечения ни по одному из НЯ. В целом в группе аспирина и группе плацебо хотя бы одно слабо выраженное НЯ отмечалось у 71,99% и 71,92% участников, хотя бы одно умеренно выраженное НЯ у 49,41% и 50,11% соответственно и хотя бы одно тяжелое НЯ у 11,55% и 12,09% соответственно. Частота развития определенных тяжелых НЯ в группе аспирина и группе плацебо обычно составляла не более 0,1%, за исключением остеоартрита (частота развития такого НЯ в группе аспирина и группе плацебо достигала 0,75% и 0,65% соответственно), коронарной болезни сердца (у 0,53% и 0,62% участников соответственно), фибрилляции предсердий (у 0,26% и 0,22% участников соответственно), болей в спине (у 0,24% и 0,14% соответственно), падений (у 0,14% и 0,22% участников), болей в грудной клетке (у 0,16% и 0,1% участников соответственно), ишиалгии (у 0,14% и 0,1% участников соответственно) и гиперхолестеринемии (у 0,11% и 0,08% участников соответственно). Кроме того, в группе аспирина отмечалось увеличение частоты развития таких клинически значимых НЯ, как ЖКК (преимущественно слабовыраженные) и некоторых других слабовыраженных кровотечений, например, носовых.

В целом частота развития НЯ, обусловленных применением исследуемых препаратов, с учетом длительности исследования, была низкой, но статистически значимо различалась между группами: в группе аспирина и группе плацебо составляла 16,75% и 13,54% ($p<0,0001$). Наибольшая частота сообщений о развитии НЯ, обусловленных применением исследуемых препаратов (1% или более в любой группе) отмечалась для таких НЯ, как диспепсия (3,6% и 3,14% соответственно), носовые кровотечения (1,85% и 0,89% соответственно), гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (1,12% и 0,96% соответственно), боли в верхней части живота (1,08% и 0,92% соответственно). О развитии ЖКК сообщалось нечасто и, как и предполагалось, чаще такие кровотечения отмечались в группе аспирина (0,24% и 0,03% соответственно).

Выводы

1. Частота развития неблагоприятных исходов была намного меньше предполагаемой, что возможно отражает современную тактику снижения риска, что обуславливает отражение в исследовании популяции с низким риском осложнений сердечно-сосудистого заболевания.

2. Роль приема аспирина с целью первичной профилактики у лиц со средним риском, следовательно, не может быть определена на основании результатов данного исследования.

3. Полученные данные об эффективности приема аспирина совпадают с опубликованными ранее результатами исследований, включавших больных с низким риском осложнений сердечно-сосудистого заболевания.

Прием дабигатрана эффективен для профилактики осложнений сосудистых заболеваний у больных с повреждением миокарда после выполнения хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце: результаты международного плацебо-контролируемого исследования *MANAGE (Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery Trial)*

Источник: *Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2018; 39: 2325–2334. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30832-8.*

Предпосылки к проведению исследования

Повреждение миокарда после выполнения хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце (ПМХОНСВС), включая инфаркт миокарда (ИМ) и изолированное повышение концентрации тропонина (Тн) в крови ишемической природы, которые развиваются в течение 30 сут после хирургической операции (ХО), но не повреждение миокарда в период выполнения хирургической операции (ПВХО), которое не обусловлено ишемией (например, сепсисом, фибрилляцией предсердий — ФП с высокой частотой ритма желудочков, эмболией легочной артерии, а также при хронически повышенной концентрации Тн в крови). В отсутствие оценки уровня Тн в крови в ПВХО более 80% случаев ПМХОНСВС остаются недиагностированными, так как у больных отсутствуют клинические проявления. Отсутствие клинических проявлений при развитии ПМХОНСВС объясняют тем, что более 85% таких осложнений развиваются в течение 48 ч после ХО, не связанной с вмешательством на сердце, т.е. в период, когда у большинства больных применяют обезболивающие средства, которые могут маскировать симптомы ишемии. Установлено, что ИМ, как с клиническими проявлениями, так и в их отсутствие, который развивается в ПВХО, связан с увеличением в 4 раза риска смерти в течение 30 сут. Более того, повышение концентрации Тн в крови в ПВХО, которое трактуется как повреждение миокарда, обусловленное ишемией, не удовлетворяет универсальному определению ИМ, также связано с увеличением в 3 раза риска смерти в течение 30 сут. Основываясь на таких данных, диагностические критерии ПМХОНСВС включали ИМ и изолированное повышение концентрации Тн в крови в течение 30 сут после ХО.

ПМХОНСВС, наиболее частое тяжелое осложнение сосудистого заболевания (ТОСЗ) в ПВХО, по данным расчетов, в целом в мире развивается ежегодно примерно у 8 млн взрослых больных и независимо связано с увеличением риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти в течение 2 лет после ХО. ПМХОНСВС было впервые описано только 4 года назад и, по имеющимся у авторов этой статьи данным, результаты исследований, в ходе выполнения которых оценивали эффективность тактики, направленной на снижение риска развития такого осложнения, не были опубликованы. Следовательно, тактика лечения больных с такой клинической ситуацией основывалась только на результатах наблюдательных исследований и косвенных данных, полученных у больных с другими синдромами ишемии миокарда. Больные с ПМХОНСВС имеют повышенный риск развития тромботических осложнений. Установлено, что применение антикоагулянтов имеет преимущества у больных с высоким риском тромботических осложнений, которым не выполняют ХО (например, у больных с ИМ или сосудистыми заболеваниями). Дабигатран

представляет собой прямой ингибитор тромбина, прием которого предотвращает развитие венозных тромбозов в ПВХО, однако оставалось неясным, может ли его применение приводить к профилактике развития более широкого круга сосудистых осложнений у больных с ПМХОНСВС.

Цель исследования

Оценить возможность профилактики развития ТОСЗ у больных с ПМХОНСВС с помощью применения дабигатрана.

Схема исследования

Международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, выполненное частично по факторному протоколу 2x2 для оценки эффективности применения дабигатрана по сравнению с плацебо (для снижения риска осложнений сосудистых заболеваний) и омега-3 по сравнению с плацебо (для профилактики развития поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта — ЖКТ), которое было предпринято по инициативе исследователей. В представленном материале отражены некоторые результаты исследования, относящиеся к оценке эффектов дабигатрана. Средняя продолжительность наблюдения достигала 16±7 мес.

Больные

В исследование включали больных, характеристики которых удовлетворяли следующим критериям включения:

- возраст 45 лет и старше;
- выполненная в течение 35 сут до развития ПМХОНСВС ХО, не связанная с вмешательством на сердце.

Критерии включения (т.е. наличия ПМХОНСВС):

- повышение концентрации Тн в крови в сочетании с клиническими признаками или симптомами ишемии;
- патологические изменения электрокардиограммы ишемического характера;
- впервые развившиеся или предположительно впервые развившиеся изменения ишемической природы по данным методов визуализации (т.н. в таких случаях ПМХОНСВС соответствует универсальному определению ИМ)
- изолированное повышение концентрации Тн в крови в отсутствие альтернативного ишемическому повреждению миокарда объяснения такого повышения (например, такое как сепсис, ФП с высокой частотой ритма желудочков, эмболия легочной артерии или хронически повышенная концентрация Тн).

Измерения концентрации Тн в крови не требовались для включения в исследование, так как такое измерение не соответствует стандартной клинической практике.

Критерии исключения:

- наличие кровотечений;
- потребность в применении терапевтических доз антикоагулянтов (например, наличие протезов клапана сердца, венозные тромбозы или ФП);
- сохранение одного из следующих критериев в течение более 35 сут после развития ПМХОНСВС: 1) мнение хирурга о небезопасности начала применения антикоагулянта в терапевтической дозе; 2) мнение лечащего врача о необходимости применения антикоагулянтов в терапевтических дозах или аспирина; 3) недостаточность применения интермиттирующей пневматической компрессии или ношение эластичных чулок для профилактики венозных тромбозов; 4) расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл/мин.

Больных не исключали из исследования при применении двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДКАТ).

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу приема дабигатрана в дозе по 110 мг 2 раза в сут (группа дабигатрана) или группу приема плацебо к дабигатрану (группа плацебо). Больных, которые не принимали ингибитор протонного насоса, с использованием 2x2 факторного протокола в соотношении 1:1, распределяли также в группу приема омега-3 или группу приема плацебо к омега-3 для оценки влияния применения омега-3 на риск развития тяжелых кровотечений из верхних отделов ЖКТ. После получения информированного согласия больного рандомизировали с помощью централизованной компьютерной системы при наличии доступа к ней в течение 24 ч с использованием блоковой рандомизации и стратификацией в зависимости от исследовательского центра. Больные, медицинские работники, лица, собирающие информацию о больных, а также члены комитета по подтверждению клинических исходов не имели доступа к информации о распределении больных в группу определенной тактики лечения.

Исследовательским центрам рекомендовали выполнять анализ на Тн в течение первых 2 сут после выполнения хирургического вмешательства, при котором требовалось пребывание в стационаре хотя бы в течение одной ночи у больных 65 лет или старше или у больных, имеющих в анамнезе указание на коронарную болезнь сердца, перенесенный инсульт или заболевание периферических артерий, если их возраст соответствовал диапазону от 45 до 64 лет (такая тактика измерения концентрации Тн в крови после выполнения ХО соответствовала рекомендациям по тактике ведения больных в ПВХО Канадского общества специалистов по ССЗ). Для оценки концентрации Тн в крови исследователи использовали реактив, который был выбран в исследовательском центре в качестве стандартного.

Перед подписанием информированного согласия больным сообщали о том, что в ходе выполнения исследования они должны будут принимать исследуемый препарат максимально в течение 2 лет и приходиться в исследовательский центр для обследования через 1, 6, 12, 18 и 24 мес.

В день рандомизации больные получали дабигатран из расчета по 110 мг 2 раза в сутки (*Boehringer Ingelheim*, Ингельхайм-на-Рейне, Германия) или плацебо к дабигатрану. Больные, включенные в часть

исследования, которая выполнялась частично по факторному протоколу, начинали принимать омега-3 (*Laboratorios Liconsa*, Барселона, Испания) по 20 мг 1 раз в сутки или плацебо к омега-3. Больные должны были принимать исследуемый препарат в течение максимально 2 лет или до даты прекращения исследования 30 ноября 2017 г.

За больными наблюдали в период пребывания в стационаре и связывались с ними через 1 нед после рандомизации или выписки из стационара, независимо от того, что наступало позднее. Затем больных обследовали через 1 мес после рандомизации, а впоследствии каждые 6 мес до завершения исследования. Промежуточные контакты по телефону выполняли каждые 3 мес в период между посещениями исследовательского центра каждые 6 мес.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности: частота развития таких ТОСЗ, смерть от осложнений сосудистых заболеваний, несмертельный ИМ, негеморрагический инсульт, тромбоз периферических артерий, ампутация конечностей, венозные тромбозы с клиническими проявлениями.

Основной комбинированный показатель безопасности частоты развития угрожающих жизни или тяжелых кровотечений, а также кровотечения в жизненно важном органе.

Тяжелое кровотечение диагностировали при развитии кровотечения, которое не удовлетворяло критериям угрожающего жизни кровотечения и приводило к одному из следующих последствий: к снижению концентрации гемоглобина в крови на 4 г/дл и более; к переливанию 3 доз эритроцитарной массы или более в течение 24 ч; к необходимости эмболизации сосуда, поверхностного прошивания сосудистой стенки; к выполнению тампонады носа; к развитию кровотечения внутри спинномозгового канала; к кровотечению в межмышечном пространстве с развитием синдрома сдавливания, а также к развитию ретроперитонеального кровотечения, кровотечения в полость перикарда или внутриглазному кровоизлиянию (подтвержденных клинически или с помощью методов визуализации).

Клинические исходы, включенные в основные показатели, кроме ампутации конечности, оценивали централизованно.

Дополнительные показатели эффективности: частота развития таких неблагоприятных исходов, как смерть от осложнений сосудистых заболеваний, смерть от любой причины, ИМ, выполнение реваскуляризации, негеморрагический инсульт, тромбоз периферических артерий, ампутация конечности, венозная тромбоз с клиническими проявлениями и повторная госпитализация по поводу осложнения сосудистого заболевания. Отдельные индивидуальные показатели безопасности включали частоту развития угрожающих жизни кровотечений, тяжелых кровотечений, кровотечений в жизненно важные органы, геморрагического инсульта, любого кровотечения из нижних отделов ЖКТ, слабовыраженного кровотечения, перелома костей или диспепсии.

В ходе выполнения исследования опытные врачи в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики подтверждали следующие оцениваемые клинические исходы: смерть (обусловленную осложнениями сосудистых заболеваний или другими причинами), ИМ, негемор-

рагический инсульт, геморрагический инсульт, тромбоз периферических артерий, эмболия легочной артерии с клиническими проявлениями, проксимальный тромбоз глубоких вен с клиническими проявлениями, угрожающее жизни кровотечение, тяжелое кровотечение, кровотечение в жизненно важные органы, слабовыраженное кровотечение, внутрисерпное кровоизлияние и клинически значимое кровотечение из нижних отделов ЖКТ.

Результаты

В период между 10 января 2013 и 17 июля 2017 г. в исследование были включены 1754 больных: в группу дабигатрана и группу плацебо по 877 больных. Кроме того, в соответствии с частичным факторным протоколом 556 больных были включены в группу приема омега-3 (в опубликованном отчете о результатах исследования данные об эффектах омега-3 не представлены). Средняя продолжительность наблюдения за больными обеих групп в среднем составляла 16 ± 7 мес. До окончания исследования под наблюдением находились 99% больных.

Исходные характеристики больных были сходными в обеих группах. В целом ПМХОНСВС в обеих группах в 91% случаев развились в отсутствие клинических проявлений или признака ишемии миокарда. В подгруппе больных, у которых был диагностирован ИМ по критериям универсального определения, в 58% случаев отмечались ишемические изменения на электрокардиограмме (в целом такие изменения в группе дабигатрана и группе плацебо отмечены у 11% и 12% больных соответственно).

Исследовательские центры имели различия по используемым реактивам для определения концентрации Тн в крови. В группе дабигатрана и группе плацебо у 66% больных диагноз ПМХОНСВС основывался на результатах теста на Тн, который выполняли с помощью высокочувствительного реактива. Медиана максимальной концентрации Тн, которую учитывали при установлении диагноза ПМХОНСВС, составляла 82 нг/л. В подгруппе больных, у которых в индивидуальной регистрационной карте были результаты не менее 2 анализов концентрации Тн в крови, которые были выполнены после операции, почти все различия между наиболее высокими и наиболее низкими концентрациями Тн были не менее 5 нг/л.

Досрочно прекратили прием исследуемого препарата в группе дабигатрана и группе плацебо 46% и 43% больных соответственно. У больных, которые досрочно прекратили прием исследуемого препарата, медиана продолжительности его приема в группе дабигатрана составляла 80 сут (межквартильный диапазон от 10 до 212 сут), а в группе плацебо — 41 сут (межквартильный диапазон от 6 до 208 сут). У больных, которые досрочно не прекращали прием исследуемого препарата, медиана продолжительности его приема в группе дабигатрана составляла 474 сут (межквартильный диапазон от 237 до 690 сут), а в группе плацебо — 466 сут (межквартильный диапазон от 261 до 688 сут). В ходе выполнения исследования, по данным, полученным хотя бы при одном посещении исследовательского центра, исследуемые в целом принимали аспирин или ингибитор P2Y₁₂, статины; ингибитор ангиотензин-превращающего фермента или блокатор рецептора ангиотензина II принимали 74%, 69% и 59% больных соответственно.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель эффективности частоты развития таких тяжелых осложнений сосудистых заболеваний, как смерть от осложнений сосудистых заболеваний, несмертельный ИМ, негеморрагический инсульт, тромбоз периферических артерий, ампутация конечностей, венозные тромбозы с клиническими проявлениями, в группе дабигатрана и группе плацебо развились у 11% и 15% больных соответственно (отношение риска 0,72 при 95% ДИ от 0,55 до 0,93; $p=0,0115$). Результаты анализа с помощью модели для оценки взаимодействия между продолжительностью периода после рандомизации и применяемой терапией свидетельствовали об отсутствии нарушения пропорциональности рисков (p для взаимодействия 0,97). Не было отменено статистически значимой гетерогенности отношений риска для отдельных компонентов основного комбинированного показателя эффективности (p для взаимодействия 0,66). Прием омега-3 статистически значимо не изменял влияния применения дабигатрана на основной показатель эффективности (p для взаимодействия 0,93). Результаты анализа дополнительных показателей безопасности свидетельствовали о статистически значимом снижении риска развития негеморрагического инсульта при приеме дабигатрана по сравнению с плацебо.

Был также выполнен вторичный анализ для оценки устойчивости влияния приема дабигатрана на компоненты основного показателя, отражающего осложнения заболеваний артерий и вен. Результаты такого анализа свидетельствовали о том, что применение дабигатрана приводило к снижению частоты таких компонентов основного показателя. Для оценки возможного эффекта приема дабигатрана при соблюдении предписанного режима терапии всеми больными также был выполнен вторичный анализ в зависимости от реально применявшегося лечения с помощью модели пропорционального риска Кокса. Такой анализ включал данные о больных, которые не наблюдались до конца исследования, и они были включены в анализ как незавершенные наблюдения; при этом использовали данные, полученные через 7 сут после стойкого прекращения приема исследуемого препарата. Результаты такого анализа свидетельствовали о более выраженном влиянии применения дабигатрана на основной показатель.

Прием дабигатрана не приводил к увеличению риска развития угрожающих жизни кровотечений, а также кровотечений в жизненно важном органе (основной показатель безопасности) по сравнению с применением плацебо (отношение риска 0,92 при 95% ДИ от 0,55 до 1,53; $p=0,78$).

Прием омега-3 статистически значимо не изменял результаты анализа влияния применения дабигатрана (p для взаимодействия 0,37). Дополнительные анализы безопасности свидетельствовали о том, что прием дабигатрана по сравнению с плацебо приводил к увеличению риска слабовыраженных кровотечений, а также клинически незначимых кровотечений из нижних отделов ЖКТ и диспепсии.

По данным вторичного анализа, выполненного для оценки устойчивости влияния исследуемой терапии на частоту развития тяжелых кровотечений по классификации Международного общества специалистов по

тромбозам и гемостазу и классификации консорциума академических исследователей (т.е. кровотечения 2-го типа или более тяжелых), прием дабигатрана не приводил к увеличению риска кровотечений, соответствующему таким определениям. Кроме того, был выполнен вторичный анализ в зависимости от реально применявшегося лечения, в ходе выполнения которого оценивали влияние приема исследуемых препаратов на основной показатель безопасности с помощью пропорциональных рисков Кокса. Данные о больных, которые не наблюдались до конца исследования, были включены в анализ как незавершенные наблюдения; при этом использовали данные, полученные через 7 сут после стойкого прекращения приема исследуемого препарата. Результаты такого анализа не отличались от анализа основного показателя безопасности, выполненного исходя из допущения о том, что все больные применяли назначенное лечение. Сходными были и

результаты анализа конкурирующих рисков, который выполнялся для дополнительных показателей. По данным анализа в подгруппах больных в зависимости от определенных характеристик был отмечен устойчивый эффект дабигатрана в разных подгруппах.

Выводы

1. У больных с ПМХОНСВС прием дабигатрана в дозе по 110 мг 2 раза в сут приводил к снижению риска тяжелого осложнения сосудистого заболевания в отсутствие статистически значимого увеличения риска тяжелых кровотечений.

2. У больных с ПМХОНСВС отмечен неблагоприятный прогноз.

3. Прием дабигатрана в дозе по 110 мг 2 раза в сутки может быть полезным в целом не менее, чем у 8 млн взрослых лиц с ПМХОНСВС, не связанной с вмешательством на сердце, для снижения риска тяжелых осложнений сосудистых заболеваний.