ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАРДИОЛОГИИ: ОТ УДИВЛЕНИЯ К ПРИВЫЧКЕ ИЛИ ЗАБВЕНИЮ

С.Р. Гиляревский^{1*}, М.В. Голшмид¹, И.М. Кузьмина²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования
123995, Москва, Баррикадная, 2/1

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
129010 Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Рассматривается изменение «статуса» инновационных технологий в зависимости от полученных доказательств. Представлены примеры, отражающие зарождение интереса в новой технологии лечения, переход из инновационных в стандартные методы лечения, а также ослабление интереса к ранее внедренной технологии в связи с разочаровывающими результатами клинического исследования по оценке его эффективности.

Ключевые слова: инновационная технология, имплантация альгинатного гидрогеля в левый желудочек, окклюзия ушка левого предсердия, имплантация фильтра в нижнюю полую вену.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):404–412

Innovative technologies in cardiology: from surprise to habit or forgetfulness

S.R. Gilyarevskiy^{*1}, M.V. Golshmid¹, I.M. Kuz'mina²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129010 Russia

Change of the status of innovative technologies depending on the received evidences is considered. Examples reflecting the initiation of interest in the new technology of treatment, the transition from innovation to standard therapies, as well as the weakening of interest in the previously introduced technology due to disappointing results of clinical trials on evaluation of its effectiveness are presented.

Key words: innovative technology, the alginate hydrogel implant, the left atrial appendage occlusion, the inferior vena cava filter.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):404–412

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilarevsky@rambler.ru

Введение

Термин «инновация» в нашу жизнь пришел из английского языка, в переводе на русский язык «innovation» означает «нововведение». Когда говорят об инновационных технологиях, имеют в виду те технологии, которые позволяют добиться определенных преимуществ в разных сферах деятельности человека, включая и медицину.

Многие высокотехнологичные виды медицинской помощи еще относительно недавно были инновационными, но теперь стали стандартными. К таким видам можно отнести имплантацию кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной смерти от заболевания сердца, имплантации устройств для ресинхронизации сердца, выполнение аблации предсердий для лечения больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), и многие другие.

В любом случае для того, чтобы инновационная технология в медицине стала стандартным подходом к лечению, необходим долгий путь получения доказательств ее клинической эффективности. Обоснованность применения некоторых технологий, включая и те, которые на основании «здравого смысла» широко вне-

дряются в клиническую практику, в последующем не подтверждается в ходе выполнения клинических исследований.

В этой статье хотелось бы остановиться на трех примерах, которые отражают изменение «статуса» высокотехнологичного метода лечения в зависимости от полученных доказательств, это может быть положение, которое характеризуется зарождением интереса в новой технологии лечения. Это может быть и переход из инновационных в стандартные методы лечения. И, наконец, это может быть ослабление интереса к ранее внедренной технологии в связи с разочаровывающими результатами клинического исследования по оценке его эффективности.

Имплантация альгинатного гидрогеля в левый желудочек

Итак, первый пример, который иллюстрирует зарождающийся интерес к новому методу лечения. Недавно были опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) AUGMENT-HF (A Randomized, Controlled Study to Evaluate Algisyl-LVR™ as a Method of Left Ventricular Augmentation for Heart Failure) [1] по оценке эффективности влияния имплантации альгинатного гидрогеля в левый желудочек (ЛЖ) по сравнению со стандартной лекарственной терапией на функциональное состояние и клинические исходы у больных с тяжелой сердечной недостаточностью (CH).

Предпосылки к выполнению этого исследования были следующими. Сердечная недостаточность во

Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент той же кафедры

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., зав. научным отделом неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

всех странах мира остается одной из главных проблем здравоохранения, а 5-летняя смертность больных СН превышает 50%. По мере утяжеления СН развивается прогрессирующее ремоделирование ЛЖ. В соответствии с принципами, вытекающими из закона Лапласа, по мере дилатации ЛЖ и истончения его стенок увеличивается напряжение стенок ЛЖ, которое обуславливает дальнейшее повреждение миокарда. Если не прервать такую последовательность нежелательных явлений (НЯ), СН продолжает прогрессировать с дальнейшей дилатацией ЛЖ. Ремоделирование ЛЖ представляет собой дезадаптивный фактор, а его прогрессирование способствует утяжелению клинических проявлений СН, существенному снижению переносимости физических нагрузок и усилению застоя. Все это приводит к потребности в госпитализациях вследствие декомпенсации СН, а также к преждевременной смерти больного.

Несмотря на усовершенствование терапии, частота развития осложнений и смертность от СН остаются неприемлемо высокими. Имеются обнадеживающие результаты доклинических исследований, которые позволяют предположить, что использование принципов тканевой инженерии приводит к улучшению функционирования миокарда. В соответствии с концепцией модификации ЛЖ или его восстановления, внутримиокардиальная инъекция полимера, основанного на альгинате, должна приводить к увеличению толщины стенки ЛЖ и изменению геометрии ЛЖ. На экспериментальной модели СН у собак были получены данные о том, что инъекция/имплантация в ЛЖ основанного на альгинате полимера приводит к улучшению показателей систолической функции ЛЖ в отсутствие отрицательного влияния на расслабление ЛЖ или его наполнение. Результаты ранее выполненного исследования по оценке безопасности и возможности введения альгинатного гидрогеля в период выполнения коронарного шунтирования свидетельствовали об увеличении толщины стенки ЛЖ, снижении конечного диастолического объема и конечного систолического объема, а также о снижении напряжения миокарда в конце диастолы и в конце систолы через 3-6 мес после вмешательства.

В исследование включали больных в возрасте 18-79 лет, у которых максимальное потребление кислорода (VO_2) при выполнении нагрузочной пробы с оценкой газового состава выдыхаемого воздуха при физической нагрузке составляло от 9 до 14,5 мл на 1 кг массы тела в мин, фракция выброса (ФВ) ЛЖ составляла $\leq 35\%$, индекс конечного диастолического размера ЛЖ составлял 30-40 мм на 1 м² площади поверхности тела. Для включения в исследование требовалось, чтобы состояние больных было стабильным, и они получали терапию для лечения, основанную на научных доказательствах. Основным критерий исключения: толщина стенки ЛЖ <8 мм (на уровне средней части

ЛЖ), концентрация креатинина в крови >221 мкмоль/л, клинически значимое увеличение уровня печеночных ферментов в крови, перенесенный инфаркта миокарда с формированием патологического зубца Q в течение предшествующих 30 дней или инсульта в течение предшествующих 60 дней.

Больных распределяли в группу введения альгинатного гидрогеля в дополнение к стандартной лекарственной терапии или группу контроля, в которой применялась только стандартная терапия.

Стандартизация расположения имплантатов на среднем уровне ЛЖ включала введение альгинатного гидрогеля на уровне середины расстояния между основанием ЛЖ (которое определялось по межжелудочковой борозде) и верхушкой. Имплантаты располагали через равные расстояния в средней части ЛЖ, начиная от передней межжелудочковой борозды и заканчивая у задней межжелудочковой борозды. Альгинатный гидрогель (LoneStar Heart, Inc., Лагуна Хиллз, штат Калифорния, США) состоит из двух компонентов: альгината натрия в виде стерильного водного 4,6% раствора маннитола, альгината кальция в виде суспензии в 4,6% водном растворе маннитола. Эти два компонента смешиваются непосредственно перед использованием, а затем – в одном шприце для внутримиокардиального введения. Альгинатный гидрогель вводится в ходе выполнения хирургического вмешательства. С целью доступа к сердцу и перикарду выполнялась левосторонняя торакотомия. После этого идентифицировали свободную стенку ЛЖ, и предполагаемые места инъекции отмечали с помощью хирургических маркеров. В целом выполняли от 10 до 19 внутримиокардиальных инъекций. Инъекцию не выполняли в участках толщиной менее 8 мм. Общее число инъекций в каждом случае зависело от размера сердца (числом определенных расстояний между местами инъекций в свободной стенке ЛЖ). Все инъекции выполнялись либо строго вдоль единой линии в средней части ЛЖ, либо с отклонением в диапазоне 1 см от такой линии, чтобы избежать инъекции в область видимых коронарных сосудов. При каждой инъекции вводили 0,3 мл альгинатного гидрогеля. Продолжительность наблюдения за больными достигала 6 мес.

Эффективность вмешательства оценивали по основному показателю изменения VO_2 по данным нагрузочной пробы в течение 6 мес наблюдения, а также таких дополнительных показателей, как изменение расстояния, проходимого в течение 6 мин, и динамика функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association), а также оценка безопасности выполнения вмешательства.

В ходе выполнения исследования были получены следующие результаты. Были обследованы 113 больных; характеристики 35 больных не соответствовали кри-

териям включения, или они отказались от предложения участвовать в исследовании. Были рандомизированы 78 больных в соотношении 1:1 в группу альгинатного гидрогеля ($n=40$) или группу контроля ($n=38$). Имплантация альгинатного гидрогеля не была выполнена у 5 больных, рандомизированных в группу вмешательства. Не выявлено существенных различий между группами по исходным характеристикам. В целом у включенных в исследование больных отмечалось выраженное снижение ФВ ЛЖ в среднем до $26 \pm 5\%$ и максимального VO_2 в среднем до $12,2 \pm 1,8$ мл на 1 кг массы тела в мин. Средняя продолжительность выполнения вмешательства в группе альгинатного гидрогеля составляла 81 ± 25 мин (диапазон от 50 до 160 мин). Медиана продолжительности наблюдения в отделении интенсивной терапии и в стационаре достигала 2 и 15 дней, соответственно. Среднее число внутримиокардиальных инъекций в группе вмешательства достигало в среднем 16 ± 2 (диапазон от 11 до 19).

Среднее максимальное VO_2 постепенно увеличивалось в группе вмешательства, но не изменялось в группе контроля [в среднем различия между группами по этому показателю достигали $1,24$ мл на 1 кг массы тела в мин при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,26 до 2,23 мл на 1 кг массы тела в мин; $p=0,014$]. Увеличение VO_2 сопровождалось увеличением общей продолжительности переносимости нагрузки на 1 мин ($p=0,001$) и максимального объема выполненной работы на 10 Вт ($p<0,001$).

Результаты анализа в подгруппах больных с определенными характеристиками свидетельствовали об отсутствии статистически значимого взаимодействия между определенной характеристикой и эффектом вмешательства за исключением подгрупп, сформированных в зависимости от исходного расстояния, проходимого в течение 6 мин (p для взаимодействия 0,014).

Среднее расстояние, проходимое в течение 6 мин, увеличивалось со временем в группе вмешательства и не изменялось, или уменьшалось, в группе контроля (изменение медианы расстояния, проходимого за 6 мин, достигало 141 м; $p<0,001$). ФК по классификации NYHA через 6 мес снижался в группе вмешательства: через 6 мес I или II ФК по классификации NYHA в группе вмешательства и группе контроля отмечался у 84 и 26% больных, соответственно [отношение шансов (ОШ) для снижения на один ФК достигало 30,2 при 95% ДИ от 5,7 до 160,5; $p<0,001$].

Не выявлено статистически значимых различий между группами ни по одной из шкал оценки качества жизни с помощью опросника Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Однако в группе вмешательства через 6 мес улучшалась оценка больными своего общего состояния: более 55% больных этой группы сообщили о

выраженном или умеренном улучшении своего состояния, в то время как в группе контроля таких было лишь 28% (ОШ=3,2 при 95% ДИ от 1,2 до 8,6; $p=0,019$).

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась при включении в исследование, а затем через 3 и 6 мес. Несмотря на то, что у большинства больных были получены приемлемые для анализа данные ЭхоКГ при включении в исследование и в конце наблюдения, у существенного числа больных данные ЭхоКГ были пропущены по техническим причинам. В целом отсутствовали статистически значимые различия между группами по всем показателям ЭхоКГ. В группе вмешательства абсолютная смертность в течение 30 дней после рандомизации достигала 8,57% (при 95% ДИ от 1,80 до 23,06%). В группе контроля в течение такого периода случаев смерти не было. Частота развития осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, достигала 25%. В целом частота развития тяжелых нежелательных явлений (НЯ) в течение 6 мес наблюдения статистически значимо не различалась между группами. Не было отмечено и статистически значимых различий между группами по любому тяжелому НЯ, связанному с определенной системой организма, или по частоте развития ранее определенных тяжелых НЯ. В то же время тяжелые НЯ, обусловленные осложнениями заболевания сердца, чаще развивались в группе контроля по сравнению с группой вмешательства. Частота развития тяжелых осложнений заболевания сердца, кроме развившихся в период первой госпитализации, была меньше в группе вмешательства по сравнению с группой контроля. Вероятно, это было обусловлено существенным снижением частоты утяжеления СН и развития устойчивых желудочковых аритмий за счет имплантации альгинатного гидрогеля. Следует отметить, что исследование не имело достаточной статистической мощности для оценки как частоты развития тяжелых осложнений заболевания сердца, так и частоты развития определенных неблагоприятных клинических исходов. Результаты анализа суточного мониторинга электрокардиограммы свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами по частоте развития наджелудочковых или желудочковых экстрасистол. В группе имплантации альгинатного гидрогеля не регистрировалось увеличение частоты развития желудочковых аритмий.

Таким образом, имплантация альгинатного гидрогеля в ЛЖ в дополнение к стандартной лекарственной терапии у больных с тяжелой хронической СН была более эффективна по сравнению с изолированным применением лекарственной терапии для улучшения переносимости физической нагрузки и клинических проявлений СН. Результаты исследования, по мнению его авторов, позволяют считать обоснованным выполнение

дальнейших исследований для подтверждения полученных результатов. Имплантацию альгинатного гидрогеля в ЛЖ, несомненно, можно считать инновационным подходом к лечению, но для перехода в категорию стандартных дополнительных вмешательств необходимо дальнейшее подтверждение эффектов вмешательства.

Имплантация устройства для окклюзии ушка левого предсердия

Второй пример отражает непростой путь перехода вмешательства из разряда инновационных в стандартные. В течение последних лет довольно интенсивно изучалась эффективность имплантации устройства для окклюзии ушка левого предсердия по сравнению с приемом варфарина для профилактики инсульта у больных с ФП.

Эффективность окклюзии ушка левого предсердия (ОУЛП) с целью профилактики инсульта в качестве альтернативы приему антикоагулянтов у отдельных пациентов с ФП неклапанной природы (ФПНП), у которых имеется высокий риск развития тромбоемболий, интенсивно изучалась [2-12]. В ходе выполнения многоцентрового РКИ PROTECT AF (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy), включавшего больных с ФПНП, сравнивали эффективность имплантации устройства Watchman с применением варфарина по влиянию на основной комбинированный показатель частоты развития инсульта, эмболии в сосуды большого круга кровообращения (ЭСБKK) и смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 10]. Не менее высокая эффективность ОУЛП по сравнению с приемом варфарина была подтверждена как в ранние, так и отдаленные сроки наблюдения (при общем объеме наблюдения 2621 человеко-лет). ОУЛП по сравнению с приемом варфарина приводила к статистически значимому снижению относительного риска (СОР) развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, на 40% [2, 6], а также СОР развития геморрагического инсульта (ГИ) на 85%, смерти от осложнений ССЗ на 60% (ежегодное абсолютное снижение 1,4%) и СОР смерти от любой причины на 34% (ежегодное абсолютное снижение 1,6%) [6]. Несмотря на положительные результаты голосования экспертов Центра по безопасности применения устройств и радиологических вмешательств (Center for Devices and Radiological Health – CDRH) в 2009 г, эксперты Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов опубликовали письмо об отказе одобрения устройства для окклюзии ушка левого предсердия (ОУЛП) на основании данных о частоте развития осложнений в ходе выполнения вмешательства, а также риске развития неблагоприятных

исходов у включенных в исследование больных и сопутствующем применении клопидогрела после имплантации устройства, которое могло повлиять на результаты исследования. В связи с этим производители устройства совместно с экспертами Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов разработали РКИ PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy) с целью подтверждения эффективности и безопасности имплантации ОУЛП. В ходе выполнения такого исследования сравнивали эффекты имплантации ОУЛП Watchman и приема варфарина при обязательном условии выполнения вмешательства другими врачами, а также небольшого изменения критериев включения в исследование и прекращения приема клопидогрела за 7 дней до имплантации устройства. Байесовские статистические методы были согласованы с информативными данными, полученными в ранее выполненном исследовании PROTECT AF. В заранее определенный момент результаты исследования PREVAIL свидетельствовали о повышении безопасности вмешательства по сравнению с безопасностью, установленной в исследовании PROTECT AF, а также была подтверждена не менее высокая эффективность имплантации ОУЛП по сравнению с приемом варфарина по одному из двух основных показателей эффективности. После анализа таких данных 23 декабря 2013 г. эксперты в ходе голосования подтвердили безопасность и эффективность имплантации ОУЛП, а также благоприятное соотношение пользы и риска применения такой тактики. Однако и после такого заседания дополненные данные об эффектах имплантации ОУЛП, которые были представлены в Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в виде документов, которые используют в процессе стандартной процедуры одобрения любого вмешательства, вновь стали основанием для сомнений в безопасности такой тактики для третьего заседания экспертов с целью оценки всех имеющихся данных.

Для этого был выполнен мета-анализ индивидуальных данных о больных [13], в котором: 1) объединяли и анализировали с использованием «стандартных» частотных статистических методов данные обо всех рандомизированных участниках исследований PROTECT AF и PREVAIL; 2) анализировали данные об участниках, включенных в два нерандомизированных регистра применения ОУЛП (регистр CAP – Continued Access to PROTECT AF, а также регистр CAP2 – Continued Access to PREVAIL); 3) были использованы наиболее полные данные о 2200 больных (общий объем наблюдения 6000 человеко-лет) для оценки эффективности имплантации ОУЛП Watchman в целях профилактики инсульта.

В ходе выполнения всех исследований, включенных в мета-анализ, применялись одинаковые устройства Watchman с саморасширяющейся каркасной структурой из нитинола (сплав никеля и титана). Такие устройства имплантируются в устье ушка левого предсердия, имеют диаметр от 20 до 33 мм и фиксирующие зубцы, которые предотвращают эмболизацию [10]. Протоколы имплантации УОУЛП были сходными. После имплантации УОУЛП больные принимали варфарин с целью достижения международного нормализованного отношения от 2 до 3 и аспирин по 81 мг/сут в течение 45 дней; после этого больным выполняли чреспищеводную эхокардиографию. Если по данным чреспищеводной эхокардиографии отмечалось достижение полной ОУЛП или при ширине остаточного кровотока в области УОУЛП менее 5 мм, больные прекращали прием варфарина и в течение 6 мес после имплантации УОУЛП должны были принимать клопидогрел по 75 мг/сут и аспирин по 81–325 мг/сут; после этого больные прекращали прием клопидогрела и неопределенно долго должны были продолжать прием аспирина по 325 мг/сут. В группах контроля (группах применения варфарина) международное нормализованное отношение определяли каждые 2 нед с целью поддержания его в диапазоне от 2 до 3. Все больные посещали исследовательский центр через 45 дней, затем через 6, 9 и 12 мес, а после этого – 2 раза в год.

Все 4 базы данных содержали данные об основном комбинированном показателе эффективности, который включал частоту развития инсульта (геморрагического или ишемического), ЭСБKK и смертность от осложнений ССЗ. Случаи любой смерти неустановленной причины включали в анализ как случаи смерти от осложнений ССЗ. Показатели безопасности несколько различались между двумя РКИ и включали как частоту развития кровотечений, так и частоту всех случаев инсульта (ишемических и геморрагических). Для включения в исследование по оценке эффективности имплантации УОУЛП больные должны были быть способны принимать варфарин в течение 45 дней после вмешательства.

В целом в период с 2005 по 2014 гг. в 4 исследования было включено 2406 больных. Устройство Watchman было имплантировано 1877 больным (в том числе 1145 больным, включенным в регистры), а 382 больных (включенных в группы контроля в 2 РКИ) принимали варфарин. Средняя продолжительность наблюдения за больными зависела от времени их включения в исследование, а общий объем наблюдения достигал 5931 человеко-лет. Продолжительность наблюдения была наименьшей в ходе выполнения исследования CAP2 в связи с более поздним началом включения в него (средняя продолжительность наблюдения в таком исследовании составляла 0,58 года, в то время как в РКИ PROTECT AF и исследовании CAP она достигала 4 и 3,7

года). У больных, включенных в более поздние исследования, риск развития тромбоэмболических осложнений был выше. Так, средний возраст больных в исследовании PROTECT AF и исследовании CAP2 достигал $72 \pm 8,9$ и $75,3 \pm 8$ г. Отмечались также и различия оценок по шкале CHADS₂, которые варьировали от $2,2 \pm 1,2$ до $2,7 \pm 1,1$ балла ($p < 0,0001$) и оценок по шкале CHA₂DS₂-VASc, которые варьировали от $3,5 \pm 1,6$ до $4,5 \pm 1,3$ ($p < 0,0001$). На основании результатов оценок по таким шкалам прогнозируемый ежегодный риск развития инсульта в отсутствие применения антикоагулянтов должен был достигать от 5,7 до 7,6%.

Распределение оценок как по шкале CHADS₂, так и шкале CHA₂DS₂-VASc подтверждало высокий риск развития инсульта у большинства больных, и у всех из них были показания для приема варфарина. В то же время у 90% больных был средний или высокий риск развития кровотечения по данным оценки с помощью шкалы HAS-BLED, причем у 61,5% больных такой риск был средним. В исследовании PROTECT AF было больше всего больных с низким риском развития кровотечения по шкале HAS-BLED, но даже в этом исследовании их доля составляла 6,4% от общего числа больных. Среди больных, которым имплантировали УОУЛП, в течение года в ходе выполнения исследования PROTECT AF и исследования PREVAIL смогли прекратить прием варфарина 93,2 и 98,7% больных соответственно.

В исследовании PROTECT AF и исследовании PREVAIL основной показатель включал частоту развития инсульта, ЭСБKK и смертность от осложнений ССЗ. По данным мета-анализа индивидуальных данных о больных, включенных в РКИ, отношение риска для такого комбинированного показателя эффективности достигало 0,79 (при 95% ДИ от 0,53 до 1,2; $p = 0,22$), что свидетельствовало о не меньшей эффективности имплантации УОУЛП по сравнению с приемом варфарина. Частота развития неблагоприятных исходов при имплантации УОУЛП достигала 2,72 случая на 100 человеко-лет (при 95% ДИ от 2,29 до 3,24 случая на 100 человеко-лет), а при применении варфарина – 3,5 случая на 100 человеко-лет (от 2,60 до 4,72 случая на 100 человеко-лет). Однако для отдельных компонентов такого показателя не было отмечено статистически значимых различий между группами. Несмотря на почти одинаковую частоту развития инсульта или ЭСБKK (при имплантации УОУЛП такая частота достигала 1,75 при 95% ДИ от 1,41 до 2,17, а при приеме варфарина – 1,87 при 95% ДИ от 1,41 до 2,17; отношение риска 1,02 при 95% ДИ от 0,62 до 1,7; $p = 0,94$), различия выявлялись при раздельном анализе частоты развития ишемического инсульта (ИИ) и геморрагического инсульта (ГИ). Несмотря на то, что в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина было больше ИИ (частота таких инсультов дости-

гала 1,6 и 0,9 случаев на 100 человеко-лет; отношение риска 1,95; $p=0,05$), но после исключения из анализа инсультов, связанных с вмешательством, исчезала статистическая значимость различий между группами по частоте развития ИИ (отношение риска 1,40 при 95% ДИ от 1,10 до 1,78). Отношение риска для сравнения частоты развития ИИ или ЭСБKK более чем через 7 дней после рандомизации в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина составляло 1,56 (при 95% ДИ от 0,78 до 3,09; $p=0,21$). Напротив, частота развития ГИ была статистически значимо меньше в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина: в группе имплантации УОУЛП такая частота достигала 0,15 случаев на 100 человеко-лет (при 95% ДИ от 0,07 до 0,4 случая на 100 человеко-лет), а в группе варфарина – 0,96 случая на 100 человеко-лет (при 95% ДИ от 0,55 до 1,7; отношение риска 0,22 при 95% ДИ от 0,08 до 0,61; $p=0,004$). Кроме того, в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалось статистически значимое снижение смертности от осложнений ССЗ (отношение риска 0,48 при 95% ДИ от 0,28 до 0,81; $p=0,006$).

Результаты анализа основного показателя в подгруппах больных свидетельствовали об отсутствии статистически значимого взаимодействия эффекта с такими клиническими характеристиками, как возраст – моложе 75 лет или 75 лет и старше, а также пол и определенная оценка по шкале CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc. Значения p для взаимодействия с оценкой по шкале HAS-BLED достигало 0,098. Наконец, наличие в анамнезе преходящего нарушения мозгового кровообращения или инсульта до включения в исследование также не влияло на исходы.

Кроме анализа основного комбинированного показателя, а также его отдельных компонентов, выполнялось 2 дополнительных анализа: анализ общей смертности и частоты развития тяжелых кровотечений. В соответствии со снижением смертности от осложнений ССЗ, в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалось и снижение общей смертности, которое не достигало уровня статистической значимости (отношение риска 0,73 при 95% ДИ от 0,52 до 1; $p=0,07$). Не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых кровотечений, включая кровотечения, развившиеся в период имплантации УОУЛП (отношение риска 1 при 95% ДИ от 0,69 до 1,40; $p=0,95$). Однако в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалось статистически значимое снижение частоты развития тяжелых кровотечений, не связанных с вмешательством, т.е. тяжелых кровотечений, которые развились более чем через 7 дней после имплантации УОУЛП (отношение риска 0,51 при 95% ДИ от 0,33 до 0,77; $p=0,02$).

В дополнение к данным о 732 и 382 больных, которые были рандомизированы в группы имплантации УОУЛП и группы варфарина, соответственно, в 2 регистра были включены еще 1145 больных, которым было имплантировано УОУЛП Watchman. Несмотря на то, что средняя оценка по шкалам риска развития тромбоэмболических осложнений в регистрах была выше, чем в 2 РКИ, частота развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель эффективности, была сходной. Результаты анализа, выполненного с помощью метода Каплана-Мейера, свидетельствовали о сходной частоте развития неблагоприятных исходов в группах имплантации УОУЛП и у больных, включенных в регистры, несмотря на то, что у последних был более высокий исходный риск развития тромбоэмболий. В целом результаты мета-анализа 4 клинических исследований совпадали с результатами сбалансированного сравнения только данных об участниках РКИ: 1) комбинированный показатель эффективности был сходным в разных группах; 2) увеличение частоты развития ИИ в группе имплантации УОУЛП компенсировалось статистически высоко значимым снижением частоты развития ГИ; 3) при использовании УОУЛП по сравнению с приемом варфарина отмечалось также статистически значимое снижение смертности от осложнений ССЗ; 4) кроме того, в группе УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалась тенденция к снижению общей смертности, которая не достигала уровня статистической значимости; 5) частота развития тяжелых кровотечений была сходной в обеих группах, но частота развития кровотечений, не связанных с выполнением вмешательства, была статистически значимо выше при применении варфарина.

Таким образом, результаты мета-анализа свидетельствуют о том, что у больных с ФПНП и повышенным риском развития инсульта или кровотечения, у которых имеются показания к постоянному приему антикоагулянтов, имплантация УОУЛП по сравнению с приемом варфарина приводит к снижению риска развития ГИ, риска смерти от осложнений ССЗ и смерти от неустановленной причины, а также кровотечений, не связанных с вмешательством. Данный мета-анализ завершил формирование доказательной базы, которая стала основанием для перехода имплантации УОУЛП из разряда инновационных в категорию стандартных дополнительных альтернативных вмешательств у больных с ФПНП.

Имплантация удаляемого фильтра в нижнюю полую вену

Наконец, третий пример, иллюстрирующий, как получение новых доказательных данных становится основанием для критического пересмотра отношения к ра-

нее принятым стандартным подходам к применению некогда инновационных вмешательств.

В ходе выполнения РКИ PREPIC2 (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave 2) [14], результаты которого недавно были опубликованы, оценивали влияние имплантации удаляемого фильтра в нижнюю полую вену (ФНПВ) в сочетании с применением антикоагулянтов по сравнению с изолированным использованием антикоагулянтов на риск развития повторной эмболии легочной артерии.

Результаты обсервационных исследований свидетельствовали о существенном увеличении частоты имплантации ФНПВ в течение последних трех десятилетий, включая их использование в качестве дополнительного вмешательства к применению антикоагулянтов у больных с острыми венозными тромбозами (ВТЭ), которых специально не отбирали для реализации такой тактики [15-19]. Однако рекомендации в связи с ограниченностью надежных данных о соотношении преимуществ и риска использования таких устройств при длительном наблюдении за больными по поводу имплантации ФНПВ существенно различаются [20-24].

Результаты ранее выполненных РКИ, включавших больных с проксимальным тромбозом глубоких вен (ТГВ), как при наличии эмболии легочной артерии (ЭЛА), так и в ее отсутствие, свидетельствовали о том, что имплантация постоянного ФНПВ в дополнение к применению антикоагулянтов приводит к статистически значимому снижению риска развития повторной ЭЛА по сравнению с изолированным использованием антикоагулянтов [25, 26]. Следует, однако, отметить, что такое преимущество исчезало за счет увеличения риска развития рецидива повторного ТГВ (в 46% случаев он был связан с тромбозом фильтра) в отдаленные сроки наблюдения и отсутствия влияния на общую смертность. Временная имплантация ФНПВ, доступная в настоящее время, в сочетании с применением антикоагулянтов с последующим изолированным приемом антикоагулянтов после удаления ФНПВ позволяет предотвратить раннее развитие рецидива ЭЛА и избежать развития ТГВ [25-27]. Более того, преимущества имплантации ФНПВ могут быть более выраженными у больных с высоким риском развития раннего рецидива ЭЛА, т.е. в случаях, когда первым проявлением ВТЭ была ЭЛА, особенно при наличии дополнительных факторов риска [20, 21, 26].

Цель многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования PREPIC2 [14] с использованием слепого метода при оценке клинических исходов состояла в оценке эффективности и безопасности имплантации удаляемого ФНПВ в сочетании с применением антикоагулянтов по сравнению с изолированным использованием антикоагулянтов для профи-

лактики рецидива ЭЛА у больных с ЭЛА и высоким риском развития ее рецидива.

В исследование включали больных в возрасте 18 лет или старше, последовательно госпитализировавшихся в связи с развитием остро развившейся ЭЛА с клиническими проявлениями, которая была связана с острым ТГВ или тромбозом поверхностных вен нижней конечности. Для подтверждения ЭЛА выполнялись спиральная компьютерная томография, вентиляционно-перфузионное сканирование легких или ангиография легких, а для подтверждения ТГВ нижней конечности – двустороннее компрессионное ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и/или веннография. Для включения в исследование требовалось наличие не менее одного дополнительного критерия тяжести ЭЛА: возраст старше 75 лет, активная форма рака, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность, перенесенный в течение предшествующих 6 мес ишемический инсульт с развитием паралича нижней конечности (но ранее, чем за 3 дня до рандомизации), ТГВ с вовлечением илеокавального сегмента или двусторонний ТГВ, а также наличие хотя бы одного признака дисфункции правого желудочка (ПЖ) или повреждения миокарда. К критериям дисфункции ПЖ или повреждения миокарда относили наличие дилатации ПЖ или легочной артериальной гипертензии по данным ЭхоКГ, а также патологическое повышение в крови концентрации хотя бы одного из следующих биомаркеров: мозгового натрийуретического пептида, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида или кардиоспецифичного тропонина Т или I. Критерии исключения: 1) показания к имплантации ФНПВ, обусловленные наличием временных или постоянных противопоказаний к применению антикоагулянтов, или в связи с развитием рецидива тромбоза эмболии, несмотря на применение соответствующей антикоагулянтной терапии; 2) ранее установленный ФНПВ; 3) невозможность имплантации ФНПВ из-за развития тромбоза нижней полой вены; 4) применение антикоагулянтов в полной дозе более чем за 72 часа до рандомизации. Больные также не включались в исследование, если в течение предшествующих 3 мес у них выполнялась хирургическая операция, не связанная с вмешательством на сердце, или операция по поводу рака в течение предшествующих 10 дней. Другими критериями исключения были аллергические реакции в анамнезе на применение контрастных веществ, содержащих йод; повышение концентрации креатинина в крови более 180,34 ммоль/л, предполагаемая продолжительность жизни менее 6 мес или беременность.

Больных распределяли в группу имплантации ФНПВ (группа ФНПВ) и группу контроля с использованием централизованной интерактивной голосовой систе-

мы, которая была доступна в течение 24 ч. Рандомизацию выполняли с использованием перемещенных блоков (по 4-6 блоков) со стратификацией с учетом исследовательского центра и клиренса креатинина у больного (клиренс креатинина рассчитывали с помощью формулы Кокрофта-Гаулта и разделяли больных в зависимости от клиренса креатинина 30 мл/мин и менее или более такого уровня).

В обеих группах больные принимали полную дозу антикоагулянтов в соответствии с клиническими рекомендациями в течение не менее 6 мес. Решение о продолжении антикоагулянтной терапии после этого периода принималось по усмотрению исследователя. Несмотря на то что, тип антикоагулянтной терапии выбирал сам исследователь (т.е. введение любого антикоагулянта с последующим как можно более ранним переходом на прием антагониста витамина К), исследователям настоятельно рекомендовали применение нефракционированного гепарина в качестве вводимого антикоагулянта у больных с клиренсом креатинина 30 мл/мин и менее, а также, при возможности, использование низкомолекулярного гепарина в течение 6 мес считалось более предпочтительным при наличии рака.

Больным, распределенным в группу ФНПВ, в течение 72 час имплантировали удаляемый ФНПВ (ALN filter, ALN Implants Chirurgicaux). В случае применения тромболитической терапии при лечении ЭЛА, которая была критерием включения в исследование, имплантация ФНПВ откладывалась на 36 час после завершения такой терапии. Имплантированные ФНПВ должны были быть удалены через 3 мес. Во всех исследовательских центрах ФНПВ имплантировали и удаляли опытные специалисты по сосудистым и интервенционным вмешательствам в соответствии со стандартным протоколом и на основании документации, предоставленной производителем фильтров. У всех больных до и после имплантации ФНПВ выполнялись каваграфия и стандартное рентгенологическое исследование области живота через 24 и 48 час после имплантации ФНПВ. До удаления фильтра выполняли ультразвуковое исследование вен или венографию для выявления возможного тромбоза фильтра. После удаления фильтра во всех случаях выполнялась каваграфия. Больные должны были посещать исследовательский центр через 3 и 6 мес после рандомизации, а также их инструктировали о необходимости незамедлительно сообщать в исследовательский центр о развитии любых клинических проявлениях, которые могли указывать на развитие ВТЭ или кровотечения в период между запланированными посещениями исследовательского центра.

Эффективность вмешательства оценивали с помощью основного комбинированного показателя эффективности – частоты развития смертельной ЭЛА или несмертельной ЭЛА с клиническими проявления-

ми в течение 3 мес после рандомизации, а также дополнительных показателей: частоты развития смертельной ЭЛА или несмертельной ЭЛА с клиническими проявлениями в течение 6 мес после рандомизации, а также частоты впервые развившегося или повторного ТГВ в течение 3 и 6 мес после рандомизации. Безопасность оценивали по таким показателям, как частота развития тяжелых кровотечений и общая смертность в течение 3 и 6 мес. Осложнения, связанные с имплантированным ФНПВ, которые включали тромбоз фильтра, его миграцию, поворот, пенетрацию стенки нижней полой вены, гематому в месте сосудистого доступа и инфекции, оценивали в период между установкой ФНПВ и его удалением.

В период между августом 2006 г. и июлем 2012 г. в 17 исследовательских центрах Франции в исследование были включены 399 больных: в группе ФНПВ и группу контроля – 200 и 199, больных соответственно. Группы больных существенно не различались по исходным характеристикам, а также по характеристике ЭЛА, которая была критерием включения, и антитромботической терапии, применяемой в ходе выполнения исследования, за исключением более высокой частоты развития хронической дыхательной недостаточности в группе ФНПВ.

Попытки имплантации ФНПВ в группе ФНПВ были предприняты у 195 (97,5%) из 200 больных; имплантация ФНПВ у 193 (99%) таких больных была успешной. Средняя продолжительность периода между рандомизацией и попыткой имплантации ФНПВ достигала $1,5 \pm 0,6$ дня. Попытка удаления ФНПВ была предпринята у 164 (91,1%) из 180 больных, которым был имплантирован ФНПВ и которые посетили исследовательский центр через 3 мес после рандомизации. Такая попытка была успешной у 153 (93,3%) из 164 больных. Из 199 больных, включенных в группу контроля, у 6 после рандомизации был имплантирован ФНПВ: в 4 случаях в связи с необходимостью прекращения применения антикоагулянтов перед предполагаемым инвазивным вмешательством или хирургической операцией (ФНПВ у таких больных имплантировали через 10, 19, 39 и 116 дней после рандомизации), а у 2 больных ФНПВ был имплантирован в связи с развитием кровотечений (имплантация в таких случаях была выполнена через 8 и 17 дней после рандомизации).

В течение 3 мес после рандомизации рецидив ЭЛА в группе ФНПВ развился у 6 больных (т.е. у 3% при 95% ДИ от 1,1 до 6,5%), а в группе контроля – у 3 [т.е. у 1,5% при 95% ДИ от 0,3 до 4,3%; (OR)=2 при 95% ДИ от 0,51 до 7,89; $p=0,50$]. Различие по абсолютному риску между группами достигало 1,5% (при 95% ДИ от 1,4 до 4,4%). Все эпизоды повторной ЭЛА в группе ФНПВ и двух из трех эпизодов такой ЭЛА в группе контроля были смертельными. Сходные результаты получены при

выполнении анализа, в который были включены только данные о больных группы ФНПВ, которым действительно был имплантирован ФНПВ. Один дополнительный эпизод рецидива ЭЛА в каждой группе развился в период между 3 и 6 мес после рандомизации. Такие данные были подтверждены в ходе выполнения анализа продолжительности периода до развития неблагоприятного клинического исхода.

Не было отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития ТГВ, тяжелых кровотечений и общей смертности в течение 3 и 6 мес после рандомизации. Основной причиной смерти в обеих группах был рак. Из 193 больных, которым был имплантирован ФНПВ, частота развития гематомы в области сосудистого доступа, тромбоза ФНПВ и неудачной попытки удаления ФНПВ вследствие механических причин достигала 2,6, 1,6 и 5,7% соответственно. У одного больного в период имплантации ФНПВ отмечалась остановка кровообращения.

Таким образом, имплантация удаляемого ФНПВ в сочетании с применением антикоагулянтов по сравнению

с изолированным использованием антикоагулянтов у больных, госпитализированных по поводу тяжелой острой ЭЛА, не приводит к снижению риска развития рецидива ЭЛА с клиническими проявлениями в течение 3 мес после вмешательства. Эти данные не подтверждают обоснованность применения ФНПВ такого типа у больных, которые могут получать терапию антикоагулянтами.

Заключение

Несмотря на то, что путь доказательной медицины становится все более и более трудоемким и требующим больших финансовых затрат, другого пути безопасного и эффективного использования любых вмешательств, в том числе и инновационных, не существует.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Anker S.D., Coats A.J., Cristian G., et al. A prospective comparison of alginate-hydrogel with standard medical therapy to determine impact on functional capacity and clinical outcomes in patients with advanced heart failure (AUGMENT-HF trial). *Eur Heart J* 2015 Jun 16. [Epub ahead of print]
- Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation, a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
- Reddy V.Y., Doshi S.K., Sievert H., et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3 year follow-up of the PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720-9.
- Reddy V.Y., Holmes D., Doshi S.K., et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from PROTECT AF and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-24.
- Holmes D.R., Kar S., Price M.J., et al. Prospective randomized evaluation for the WATCHMAN left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.
- Reddy V.Y., Sievert H., Halperin J., et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1988-98.
- Gangireddy S.R., Halperin J.L., Fuster V., Reddy V.Y. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J* 2012;33:2700-8.
- Blackshear J.L., Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-9.
- Reddy V.Y., Mobius-Winkler S., Miller M.A., et al. Left atrial appendage closure with the WATCHMAN device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study with WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551-6.
- Fountain R.B., Holmes D.R., Chandrasekaran K., et al. The PROTECT AF (WATCHMAN left atrial appendage system for embolic PROTECTION in patients with atrial fibrillation) trial. *Am Heart J* 2006;15:956-61.
- Lewalter T., Kanagaratnam P., Schmidt B., et al. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:626-30.
- Bajaj N.S., Parashar A., Agarwal S., et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systemic review and analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2014;7: 296-304.
- Holmes D.R. Jr, Doshi S.K., Kar S., et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015 ;65:2614-23.
- Mismetti P., Laporte S., Pellerin O., et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1627-35.
- Athanasoulis C.A., Kaufman J.A., Halpern E.F., et al. Inferior vena caval filters: review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiology* 2000;216:54-66.
- Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Twenty-one-year trends in the use of inferior vena cava filters. *Arch Intern Med* 2004;164:1541-5.
- Hammond C.J., Bakshi D.R., Currie R.J., et al. Audit of the use of IVC filters in the United Kingdom: experience from 3 centres over 12 years. *Clin Radiol* 2009;64:502-10.
- Stein P.D., Matta F., Hull R.D. Increasing use of vena cava filters for prevention of pulmonary embolism. *Am J Med* 2011;124:655-61.
- Spencer F.A., Bates S.M., Goldberg R.J., et al. A population-based study of inferior vena cava filters in patients with acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1456-62.
- Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Chest* 2012;142:1698-1704]. *Chest* 2012;141(2 suppl):e419S-494S.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
- Kaufman J.A., Kinney T.B., Streiff M.B., et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:449-59.
- Caplin D.M., Nikolic B., Kalva S.P., et al.; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1499-506.
- Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L., et al.; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
- Decousus H., Leizorovicz A., Parent F., et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.
- PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-22.
- Ansell J. Vena cava filters: do we know all that we need to know? *Circulation* 2005;112:298-9.

Поступила: 10.08.2015

Принята в печать: 12.08.2015