

Эффективность применения дабигатрана у больных с повреждением миокарда после выполнения хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце: результаты международного рандомизированного 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.*

ВТЭ	— венозные тромбозы
ДКАТ	— двухкомпонентная антиагрегантная терапия
ИМ	— инфаркт миокарда
ПВХО	— период выполнения хирургической операции
ПМХО-НСВС	— повреждение миокарда после выполнения хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
Тн	— тропонин
ТОСЗ	— тяжелое осложнение сосудистого заболевания
ФП	— фибрилляция предсердий
ХО	— хирургическая операция

Предпосылки к проведению исследования

Повреждения миокарда после выполнения хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце (ПМХО-НСВС), включают инфаркт миокарда (ИМ) и изолированное повышение концентрации тропонина (Тн) в крови ишемической природы, которые развиваются в течение 30 дней после хирургической операции (ХО) [1]; однако к таким повреждениям не относится 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) [2]. В отсутствие оценки уровня Тн в крови в ПВХО более 80% случаев ПМХО-НСВС остаются недиагностированными, так как у больных отсутствуют клинические проявления [1—3]. Отсутствие клинических проявлений при развитии ПМХО-НСВС 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 [1, 2]. Установлено, что развивающийся в ПВХО ИМ как с клиническими проявлениями, так и в их отсутствие, связан с увеличением в 4 раза риска смерти в течение 30 дней [4]. Более того, повышение концентрации Тн в крови в ПВХО, которое трактуется как повреждение миокарда, обусловленное ишемией, но не удовлетворяет универсальному определению ИМ [5], также связано с увеличением в 3 раза риска смерти в течение 30 дней [2]. На основании таких данных диагностические критерии ПМХО-НСВС

включают ИМ и изолированное повышение концентрации Тн в крови в течение 30 дней после ХО.

ПМХО-НСВС — наиболее частое тяжелое осложнение сосудистого заболевания (ТОСЗ) в ПВХО, по данным расчетов, в целом в мире развивается ежегодно примерно у 8 млн взрослых больных [1, 2] и независимо связано с увеличением риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти в течение 2 лет после ХО [1—3, 6]. ПМХО-НСВС было впервые описано только 4 года назад и, по имеющимся у авторов этой статьи данным, не были опубликованы результаты исследований, в ходе выполнения которых оценивали эффективность тактики, направленной на снижение риска развития такого осложнения. Следовательно, тактика лечения больных в такой клинической ситуации основывалась только на результатах обсервационных исследований и косвенных данных, полученных у больных с другими синдромами ишемии миокарда [7]. У больных с ПМХО-НСВС повышен риск развития тромботических осложнений [1, 2]. Установлено, что применение антикоагулянтов имеет преимущества у больных с высоким риском развития тромботических осложнений, но которым не выполняют ХО (например, у больных с ИМ или сосудистыми заболеваниями) [8—11]. Дабигатран представляет собой прямой ингибитор тромбина, прием которого предотвращает развитие венозных тромбозов (ВТЭ) в ПВХО [12, 13], однако неясно, предупреждает ли применение дабигатрана развитие более широкого круга сосудистых осложнений у больных с ПМХО-НСВС.

Цель исследования

Оценить возможность профилактики ТОСЗ у больных с ПМХО-НСВС.

Схема исследования

Международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, выполненное частично по факторному протоколу 2×2 для оценки эффективности применения дабигатрана по сравнению с плацебо (в целях снижения риска развития осложнений сосудистых заболеваний) и омега-3 по сравнению с плацебо (для профилактики поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта), которое было предпринято по инициативе исследователей. В представленном материале отражены результаты части исследования, посвященной

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;

ХО, выполненная в течение 35 дней до развития ПМХО-НСВС и не связанная с вмешательством на сердце.

Критерии ПМХО-НСВС включали:

- повышение концентрации Тн в крови в сочетании с клиническими признаками или симптомами ишемии;
- признаки ишемии миокарда на электрокардиограмме;

- впервые или предположительно впервые развившиеся ишемические изменения по данным методов визуализации (в таких случаях ПМХО-НСВС соответствует универсальному определению ИМ);

- изолированное повышение концентрации Тн в крови в отсутствие альтернативного ишемическому повреждению миокарда объяснения такого повышения (например, сепсис, ФП с высокой частотой ритма желудочков, эмболия легочной артерии или постоянно повышенная концентрация Тн).

Измерения концентрации Тн в крови перед операцией не требовалось 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 клапанов сердца, ВТЭ или ФП);

- сохранение одного из следующих критериев в течение более 35 дней после развития ПМХО-НСВС;

- мнение хирурга о небезопасности начала применения антикоагулянта в терапевтической дозе;

- мнение лечащего врача о необходимости применения антикоагулянтов в терапевтических дозах или аспирина;

- недостаточность применения интермиттирующей пневматической компрессии или ношение эластичных чулок для профилактики ВТЭ;

- расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл/мин.

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

Подробно исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в **таблице**.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу приема дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки (группа дабигатрана) или группу приема плацебо к дабигатрану (группа плацебо), а больных, которые не принимали ингибитор протонного насоса, с использованием факторного протокола 2×2 в соотношении 1:1 распределяли также в группу приема омепразола или группу приема плацебо к омепразолу для оценки влияния применения омепразола на риск развития тяжелых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. После получения информированного согласия больных рандомизировали с помощью

централизованной компьютерной системы с доступом к ней в течение 24 ч с использованием блоковой рандомизации и со стратификацией в зависимости от исследовательского центра. Больные, медицинские работники, лица, собирающие информацию о больных, а также члены комитета по подтверждению клинических исходов не имели информации о распределении больных в группу определенной тактики лечения.

Исследовательским центрам рекомендовали выполнять анализ крови на Тн в течение первых 2 дней после выполнения ХО, при которой требовалось пребывание в стационаре хотя бы в течение одной ночи у больных в возрасте 65 лет или старше или у больных в возрасте от 45 до 64 лет, имеющих в анамнезе указание на коронарную болезнь сердца, инсульт или заболевание периферических артерий (такая тактика измерения концентрации Тн в крови после выполнения ХО соответствовала рекомендациям по тактике ведения больных в ПВХО Канадского общества специалистов по ССЗ) [14]. Для оценки концентрации Тн в крови исследователи использовали реактив, который применялся 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 приходить в исследовательский центр для обследования через 1, 6, 12, 18 и 24 мес.

В день рандомизации больные получали дабигатран 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 омепразол («Laboratorios Licons», Барселона, Испания) по 20 мг 1 раз в сутки или плацебо к омепразолу. 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. После этого больных обследовали через 1 мес после рандомизации и затем 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, ВТЭ с клиническими проявлениями.

Основной комбинированный показатель безопасности: частота 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: снижение концентрации гемоглобина в крови на 4 г/дл и более; переливание 3 доз эритроцитной массы или более в течение 24 ч; необходимость эмболизации сосуда, поверхностного прошивания сосуди-

стой стенки; выполнение тампонады носа; кровотечение внутри спинномозгового канала; кровотечения в межмышечном пространстве с развитием синдрома сдавливания; ретроперитонеальное кровотечение, кровотечение в полость перикарда или внутриглазное кровоизлияние (подтвержденные 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, ВТЭ 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 желудочно-кишечного тракта, 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, негеморрагический 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, внутричерепное кровоизлияние и клинически значимое кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Результаты

В период между 10 января 2013 г. 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 наблюдались 99% больных.

Исходные характеристики больных были сходными в обеих группах. В целом ПМХО-НСВС 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 отмечались у 11 и 12% больных соответственно).

Исследовательские центры различались по используемым реактивам для определения концентрации Тн в крови. В группе дабигатрана и группе плацебо у 66% больных диагноз ПМХО-НСВС основывался на результатах теста на Тн, который выполняли с помощью высокочувствитель-

ного реактива. Медиана максимальной концентрации Тн, которую учитывали при установлении диагноза ПМХО-НСВС, составляла 82 нг/л. В подгруппе больных, у которых в индивидуальной регистрационной карте были результаты не менее 2 анализов концентрации Тн в крови, выполненных 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 дней (межквартильный диапазон от 10 до 212 дней), а в группе плацебо — 41 день (межквартильный диапазон от 6 до 208 дней). У больных, которые не прекращали досрочно прием исследуемого препарата, медиана продолжительности его приема в группе дабигатрана составляла 474 дня (межквартильный диапазон от 237 до 690 дней), а в группе плацебо — 466 дней (межквартильный диапазон от 261 до 688 дней). В ходе выполнения исследования, по данным, полученным хотя бы при одном посещении исследовательского центра, в целом принимали аспирин (или ингибитор P2Y₁₂), статин, ингибитор ангиотензинпревращающего 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, ВТЭ 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 терапии свидетельствовали об отсутствии нарушения пропорциональности рисков (р для взаимодействия 0,97). Не было отмечено статистически значимой гетерогенности отношений риска для отдельных компонентов основного комбинированного показателя эффективности (р для взаимодействия 0,66). Прием омега-3 статистически значимо не изменял влияния дабигатрана на основной показатель эффективности (р 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 этого 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 использо-

вали данные, полученные через 7 дней 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, выполненного для оценки влияния применения дабигатрана на основной показатель безопасности (p для взаимодействия 0,37). Результаты анализа дополнительных анализов 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 желудочно-кишечного тракта 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 для оценки

влияния 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 дней после стойкого прекращения приема исследуемого препарата. Результаты такого анализа не отличались от результатов анализа основного показателя безопасности, выполненного исходя из допущения, 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

У больных с ПМХО-НСВС прием дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки приводил к снижению риска развития ТОСЗ в отсутствие статистически значимого увеличения риска тяжелых кровотечений.

У больных с ПМХО-НСВС отмечается неблагоприятный прогноз.

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

Вопросы и комментарии

1. Каковы вкратце основные результаты исследования MANAGE?

В среднем в течение 16 мес наблюдения у больных с ПМХО-НСВС отмечалась высокая частота развития осложнений сосудистых заболеваний; такие осложнения в группе плацебо развились у 15% (у 133 из 877) больных. Прием дабигатрана приводит к статистически значимому снижению такого риска в отсутствие увеличения риска развития тяжелых кровотечений.

2. Были ли ранее выполнены исследования по оценке эффективности вмешательств для лечения больных с ПМХО-НСВС?

По имеющимся данным, нет опубликованных результатов исследования по оценке эффективности применения определенных вмешательств для лечения больных с ПМХО-НСВС. Результаты ранее выполненных многофакторных анализов данных об участниках обсервационных исследований [4, 15] позволяли предположить, что прием аспирина и статина может быть эффективен для снижения риска смерти и развития тяжелых осложнений заболевания сердца у больных с ПМХО-НСВС, но такая гипотеза не проверялась в РКИ. Частота применения аспирина или ингибитора P2Y₁₂ и статинов в исследовании MANAGE достигала 74 и 69% соответственно, что подчеркивает возможность дальнейшего усовершенствования вторичной профилактики у больных с ПМХО-НСВС.

3. Какова была частота применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии в исследовании MANAGE?

Частота применения ДКАТ в ходе выполнения исследования MANAGE, которая составляла 7%, совпадает с та-

ковой в ранее выполненном крупном международном исследовании [4]. Если бы большинство больных, включенных в исследование MANAGE, применяли ДКАТ, это могло привести к увеличению риска развития тяжелых кровотечений как в группе вмешательства, так и группе контроля, что было отмечено в ходе выполнения исследования ATLAS [10].

4. В какой степени результаты исследования MANAGE согласуются с результатами современных РКИ по оценке эффектов приема антикоагулянтов для профилактики сосудистых осложнений?

Результаты исследования MANAGE согласуются с большим числом доказательных данных, подтверждающих способность антикоагулянтов снижать риск развития осложнений, обусловленных ишемией у больных с коронарной болезнью сердца, включая больных с острым коронарным синдромом [8–10]. Результаты исследования COMPASS [11] свидетельствовали о том, что применение низкой дозы ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза в день) в сочетании с аспирином (по 100 мг 1 раз в день) по сравнению с изолированным приемом аспирина у больных со стабильным течением ССЗ и в отсутствие выполнения хирургического вмешательства приводит к снижению риска развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития инсульта и ИМ, примерно на 25%, а также к снижению риска развития ВТЭ, острой ишемии конечностей и их ампутации. Несмотря на то что в исследовании COMPASS оценивали очень низкую дозу антикоагулянта, а в исследовании MANAGE среднюю дозу антикоагулянта, выраженность относительного преимущества терапии была сходной

в указанных РКИ [11]. Следует, однако, отметить, что абсолютный риск (и, следовательно, абсолютное различие по частоте развития неблагоприятных исходов) был выше в исследовании MANAGE. Такие результаты, по мнению авторов данного исследования, были обусловлены включением больных в исследование в ранние сроки после развития неблагоприятного исхода, который был критерием включения (т.е. исхода, который можно считать сходным с острым коронарным синдромом), в то время как в исследовании COMPASS больных включали примерно через 5 лет после развития неблагоприятного исхода [11]. В целом результаты таких исследований подчеркивают важность начала приема антикоагулянта в ранние сроки после развития неблагоприятного исхода и продолжения терапии в течение длительного периода.

5. У скольких больных, включенных в исследование MANAGE, был диагностирован инфаркт миокарда и какую роль в установлении такого диагноза играло определение концентрации тропонина в крови?

ИМ был диагностирован у 20% больных, включенных в исследование MANAGE, в то время как у 80% больных после операции выявлено изолированное повышение концентрации Тн в крови. Следует отметить, что лишь у 9% больных имелись клинические проявления или признаки ишемии миокарда, и это позволяет предположить, что более 90% случаев ПМХО-НСВС останутся нераспознанными в отсутствие определения концентрации Тн в качестве стандартной тактики.

6. В чем состоит практическое значение исследования MANAGE?

Из 200 млн взрослых лиц, у которых ежегодно выполняют ХО с большим объемом вмешательства, не связанных с вмешательством на сердце, примерно у 8 млн разовьется ПМХО-НСВС [7]. Результаты исследования MANAGE согласуются с многочисленными доказательными данными [1, 2] и свидетельствуют о том, что у больных с ПМХО-НСВС имеется высокий риск развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний; такие осложнения в группе плацебо развивались у 1 из 7 больных. Следует отметить, что в ходе выполнения исследования MANAGE недооценивался риск, связанный с ПМХО-НСВС, так как 9% больных умерли до возможности рандомизированного распределения в группу дабигатрана или группу плацебо.

Несмотря на то что у больных с повышенным уровнем Тн в крови ишемической природы после ХО, не связанной с вмешательством на сердце, в последующем имеется существенный риск развития тромботических осложнений [1, 2], включая смерть от осложнений сосудистого заболевания, клиническое определение уровня Тн широко не используется, так как оптимальная тактика лечения в таких случаях не была установлена. Результаты исследования MANAGE предоставляют доказательства того, что использование дабигатрана может снизить ОР развития ТОСЗ примерно на 25, а следовательно, указывают на то, что применение дабигатрана в таких случаях можно считать усовершенствованием тактики лечения больных с ПМХО-НСВС. Полученные в ходе выполнения исследования MANAGE данные подтверждают обоснованность измерения уровня Тн в крови у больных, которым выполняют ХО, не связанные с вмешательством на сердце, с целью выявления лиц, у которых может быть полезно применение антикоагулянтов.

7. Как можно прокомментировать данные о влиянии приема дабигатрана по сравнению с плацебо на риск развития различных кровотечений?

Применение антикоагулянтной терапии неизбежно требует оценки соотношения между возможностью снижения тромботических осложнений и увеличением риска кровотечений. В ходе выполнения исследования MANAGE отмечалось предполагаемое увеличение частоты развития слабовыраженных и клинически незначимых кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта при применении дабигатрана. Причем не было отмечено увеличение комбинированного показателя частоты развития угрожающих жизни или тяжелых кровотечений, а также кровотечения в жизненно важном органе. Прием дабигатрана по сравнению с плацебо не приводил к увеличению частоты развития тяжелых кровотечений. Однако данные об увеличении риска развития кровотечений по классификации Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу позволяют предположить возможность некоторого увеличения такого риска. Несмотря на то что в ходе выполнения исследования MANAGE не было отмечено увеличения комбинированного показателя частоты развития угрожающих жизни или тяжелых кровотечений, а также кровотечения в жизненно важном органе при применении дабигатрана по 110 мг 2 раза в день, можно предполагать увеличение риска развития кровотечения при применении определенной дозы антикоагулянта, а также в определенных клинических ситуациях (например, при выполнении инвазивных вмешательств) и других условиях (например, при применении ДКАТ) [10, 16]. Следовательно, прием дабигатрана по 110 мг 2 раза в день, как и других антикоагулянтов, может увеличивать риск развития тяжелых кровотечений у больных определенного типа.

8. Каковы клиническая эффективность и безопасность применения дабигатрана в исследовании MANAGE?

В соответствии с результатами исследования MANAGE для предотвращения 1 ТОСЗ дабигатран должны принимать 24 больных. В то же время возможность увеличения риска тяжелого кровотечения существенно меньше. Так, даже если предположить, что риск развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель безопасности, будет соответствовать верхней границе 95% ДИ (т.е. 1,53), то число больных, которые должны принимать дабигатран для того, чтобы вызвать развитие угрожающих жизни или тяжелых кровотечений, а также кровотечения в жизненно важном органе у 1 больного, будет достигать 54. Более того, если предположить, что влияние на риск развития тяжелых кровотечений по классификации Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу будет реальным, все равно показатель ЧБНЛ для развития исхода будет достигать 54.

9. Как отражена тактика ведения больных с высоким риском осложнений сосудистых заболеваний в клинических рекомендациях?

Имеется лишь 1 вариант клинических рекомендаций по тактике ведения больных в период выполнения ХО, в соответствии с которым единственным обоснованным подходом к лечению больных с ПМХО-НСВС считается начало приема аспирина и статинов [14]. Несмотря на преимущества приема дабигатрана, у 11% больных в группе его применения отмечалось развитие ТОСЗ при средней продолжительности наблюдения 16 мес, что подчеркивает не-

обходимость выполнения в дальнейшем клинических исследований для проверки эффективности возможных подходов к терапии (например, применение ДКАТ) у больных с ПМХО-НСВС.

10. Какие ограничения данного исследования отмечают его авторы и какие попытки к их уменьшению предпринимались в ходе выполнения исследования?

В ходе выполнения исследования MANAGE пришлось уменьшить число включенных в исследование больных с 3200 до 1750. Для того чтобы компенсировать уменьшение объема выборки, а также с учетом результатов исследования COMPASS [11], авторы исследования расширили основной показатель эффективности, включив в него ампутацию конечностей и проксимальный тромбоз глубоких вен с клиническими проявлениями. Такие изменения были сделаны до прекращения использования слепого метода при анализе полученных результатов и до получения данных о каких-либо тенденциях. Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимом снижении пересмотренного основного показателя с сохранением устойчивых преимуществ приема дабигатрана по влиянию как «артериальные», так и «венозные» компоненты основного комбинированного показателя.

Следует также отметить, что 45% больных досрочно прекратили прием исследуемого препарата, а это могло обусловить недооценку эффективности лечения у больных, которые соблюдали предписанный режим терапии, о чем свидетельствуют результаты анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения. По данным анализа основного показателя безопасности, который выполняли как исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение, так и в зависимости от реально применявшегося лечения, прием дабигатрана не приводил к увеличению риска развития угрожающих жизни или тяжелых кровотечений, а также кровотечений в жизненно важном органе.

Несмотря на то что результаты теста на взаимодействие не указывали на вариабельность эффектов дабигатрана в подгруппах больных с определенными характеристиками,

статистическая мощность такого анализа была ограниченной [17]. Следовательно, не представлялось возможным точно исключить влияние характеристик больных, включенных в определенные подгруппы, на эффективность применения дабигатрана. В ходе выполнения исследования MANAGE не регистрировали выполнение теста на Тн до операции. Таким образом, в некоторых случаях повышение концентрации Тн могло быть постоянным. Однако постоянным повышением уровня Тн с учетом недавно опубликованных результатов международного проспективного когортного исследования [2], в ходе выполнения которого концентрацию Тн измеряли у 8831 взрослого больного как до, так и после выполнения ХО, не связанной с вмешательством на сердце, можно было объяснить только 7% случаев повышения уровня Тн. Следует отметить, что в исследовании VISION [2] различие между наибольшим и наименьшим уровнем Тн 5 нг/л и более сопровождалось существенным увеличением риска смерти в течение 30 дней после ХО, не связанной с вмешательством на сердце (стандартизованное отношение риска 4,69 при 95% ДИ от 3,52 до 6,25). По данным исследования MANAGE, в подгруппе больных, у которых имелись результаты 2 тестов на Тн и более, выполненных после операции (71% от общего числа участников исследования) в 94% случаев различие между наибольшей и наименьшей концентрацией Тн достигало 5 нг/л или более. При включении в исследование не регистрировали заключение лечащих врачей о наличии или отсутствии у больного ИМ 1-го или 2-го типа, но ни у одного больного не было ИМ 3, 4 или 5-го типа.

11. Как еще раз можно определить роль результатов исследования MANAGE для доказательной кардиологии?

В ходе выполнения исследования было установлено, что ПМХО-НСВС сопровождается существенным риском развития сосудистых осложнений. Очевидно, что измерение концентрации Тн в крови необходимо для выявления таких больных. Прием дабигатрана по 110 мг 2 раза в сутки приводил к снижению риска тяжелых осложнений сосудистых заболеваний в отсутствие данных об увеличении риска тяжелых кровотечений.

Таблица. Исходные характеристики больных, включенных в исследование*

Характеристика	Группа дабигатрана (n=877)	Группа плацебо (n=877)
Возраст, годы	70±11	70±11
Мужской пол, число больных (в %)	52	51
Тип ПМХО-НСВС, число больных (в %):		
инфаркт миокарда	20	20
изолированное повышение уровня Тн, обусловленного ишемией	80	80
Данные об уровне Тн, связанного с ПМХО-НСВС:		
максимально измеренный уровень Тн, нг/л	82 (45—196)	82 (45—200)
различия между наибольшим и наименьшим уровнем Тн (нг/л)	40 (16—160)	48 (18—154)
различия между наибольшим и наименьшим уровнем Тн, которое достигало 5 нг/л и более, число больных (в %)	95	94
Продолжительность периода между операцией и установлением диагноза ПМХО-НСВС, дни	1 (1—2)	1 (1—2)
Продолжительность периода между установлением диагноза ПМХО-НСВС и рандомизацией, дни	5 (2—14)	5 (2—14)
Наличие в анамнезе определенных заболеваний и факторов риска, число больных (в %):		
инфаркт миокарда	13	13
высокий риск КБС в настоящее время	2	2
инсульт	3	5
ЗПА	14	15
эмболия легочной артерии	1	1
тромбоз глубоких вен	2	2
сахарный диабет	25	27
артериальная гипертония	67	67
Определенные лабораторные показатели до рандомизации:		
концентрация гемоглобина в крови, г/л	107 (95—119)	106 (96—120)
расчетный КК, мл/мин	79 (58—104)	75 (57—101)
Определенный тип хирургического вмешательства, число больных (в %):		
ортопедические	38	39
общехирургические	29	27
сосудистые	14	15
урологические и гинекологические	9	9
операции на органах грудной клетки	5	5
операции на спинном мозге	4	3
операции, при которых имеется низкий риск развития осложнений	4	5
Применение определенных лекарственных препаратов, использовавшихся до рандомизации, число больных (в %):		
аспирин	58	58
ингибиторы P2Y ₁₂	4	5
аспирин или ингибиторы P2Y ₁₂	60	60
ДКАТ	3	3
ингибитор АПФ или БРА	46	46
β-блокаторы	39	37
статины	51	58
Использование определенных диагностических методов, применяемых для установления типа ПМХО-НСВС, число больных (в %):		
коронарография	1	1
эхокардиография	22	23
радиоизотопные методы	4	4
МРТ сердца	3	5
Определенный регион, в котором больных включали в исследование, число больных (в %):		
Северная Америка	43	44
Европа или Австралия	25	25
Азия	15	15
Африка	11	11
Южная Америка	5	5

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или как медиана значений (межквартильный диапазон), если не указано другое. ПМХО-НСВС — повреждение миокарда после выполнения хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце; Тн — тропонин; КБС — коронарная болезнь сердца; ЗПА — заболевание периферических артерий; КК — клиренс креатинина; ДКАТ — двухкомпонентная антиагрегантная терапия; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II; МРТ — магнитно-резонансная томография.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Botto F, Alonso-Coello P, Chan M.T., et al.* Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014; 120:564—578.
2. *Devereaux P.J., Biccari B.M., Sigamani A., et al.* Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017; 317:1642—1651.
3. *Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., et al.* Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018; 137:1221—1232.
4. *Devereaux P.J., Xavier D., Pogue J., et al.* Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154:523—528.
5. *Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126:2020—2035.
6. *Levy M., Heels-Ansdell D., Hiralal R., et al.* Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2011; 114:796—806.
7. *Devereaux P.J., Sessler D.I.* Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2016; 374:1394—1395.
8. *Eikelboom J.W., Anand S.S., Malmberg K., et al.* Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:1936—4192.
9. *Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F.* Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27:519—526.
10. *Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9—19.
11. *Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1319—1330.
12. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., et al.* Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370:949—956.
13. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H., et al.* Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011; 105:721—729.
14. *Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., et al.* Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol* 2017; 33:17—32.
15. *Foucrier A., Rodseth R., Aissaoui M., et al.* The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2014; 119:1053—1063.
16. *Oldgren J., Budaj A., Granger C.B., et al.* Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32:2781—2789.
17. *Altman D.G., Bland J.M.* Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003; 326:219.