Эффективность применения препарата никотиновой кислоты с отсроченным высвобождением действующего вещества в сочетании с ларопипрантом у больных с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2 — Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events)

Источник: *Landray M.J., Haynes R., Hopewell J.C., et al.* Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med 2014;371:203—212.

Предпосылки к проведению исследования

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) сохраняется высокий риск развития тяжелых осложнений, несмотря на применение современных подходов к уменьшению выраженности факторов риска их развития. Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о сильной прямой связи между концентрацией холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), а также о сильной обратной связи между концентрацией ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и риском развития ИБС. Известно, что применение высоких доз никотиновой кислоты (НК) приводит к снижению концентрации ХС ЛПНП в крови и повышению концентрации ХС ЛПВП, к снижению в крови уровня триглицеридов (ТГ) и липопротеина(а), а также к снижению артериального давления. В соответствии с клиническими рекомендациями применение НК считалось обоснованным для снижения риска развития ССЗ, а частота ее использования постоянно увеличивалась в США, несмотря на отсутствие результатов РКИ, которые бы свидетельствовали о клинических преимуществах добавления НК к современной стандартной терапии.

РКИ AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes), включавшее 3414 больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, которые принимали статины, было прекращено досрочно через 3 года после его начала в связи с явным отсутствием эффективности применения никотиновой кислоты с отсроченным высвобождением действующего вещества (НК-ОВДВ). Однако, учитывая небольшие различия между группами по концентрации липидов в крови, высказывалось мнение о том, что такое исследование не обладало достаточной статистической мощностью для выявления снижения риска развития осложнений сосудистых заболеваний за счет применения НК.

Исследование HPS2-THRIVE было специально разработано для оценки эффектов добавления НК-ОВДВ в сочетании с ларопипрантом к эффективной терапии, направленной на снижение концентрации ХС ЛПНП в крови, которая была основана на приеме статинов, и включало 25 673 больных с высоким риском развития осложнений ССЗ и сосудистым заболеванием в анамнезе. Следует напомнить, что ларопипрант представляет собой антагонист рецепторов DP_1 простагландина D2, который может улучшать степень соблюдения предписанного режима приема НК за счет снижения выраженности ощущения приливов почти у 70% больных.

Цель исследования

Оценить эффективность добавления НК-ОВДВ в сочетании с ларопипрантом к терапии, направленной на снижение концентрации ХС ЛПНП в крови, которая была основана на приеме статинов, у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ и сосудистым заболеванием в анамнезе.

Структура исследования

Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, выполненное в 245 центрах, расположенных в Соединенном Королевстве (89 центров), скандинавских странах (84 центра) и Китае (72 центра); медиана продолжительности наблюдения 3,9 года.

Больные

В исследование включали больных мужчин и женщин в возрасте 50—80 лет, у которых в анамнезе был инфаркт миокарда (ИМ), сосудисто-мозговое заболевание, заболевание периферических артерий или сахарный диабет (СД) в сочетании с клиническими проявлениями ИБС. Определенный уровень липидов в крови не учитывался в критериях включения. Критерии исключения: наличие клинически значимого заболевания печени, почек, скелетной мускулатуры или других заболеваний, при которых может требоваться применение препаратов, возможно, обусловливающих лекарственные взаимодействия с исследуемым препаратом; прием препаратов предположительно более эффективных для снижения концентрации ХС ЛПНП по сравнению с сочетанным приемом симвастатина по 40 мг и эзетимиба по 10 мг 1 раз в сутки.

Вмешательство

Предполагаемые участники исследования должны были подписать информированное согласие и прекратить

прием любых статинов. В период, предшествующий рандомизации, каждый больной принимал симвастатин по 40 мг/сут, а если применение такой дозы симвастатина было недостаточным в ходе предшествующей терапии или концентрация общего ХС в крови после 4 нед терапии достигала 3,5 ммоль/л или более, к лечению добавляли эзетимиб по 10 мг/сут. После стандартизации терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛПНП, участники начинали принимать таблетку, содержащую 1 г НК-ОВДВ и 20 мг ларопипранта, в течение 4 нед, после чего доза обоих препаратов увеличивалась в 2 раза: НК-ОВДВ до 2 г, а ларопипранта до 40 мг в сутки, и участники применяли препараты в таких дозах в течение 3—6 нед. Больных, которые не сообщали о развитии клинически значимых побочных эффектов (ПЭ) на фоне применения такой терапии и характеристики которых продолжали соответствовать критериям включения, рандомизированно распределяли в группу приема 2 таблеток комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы НК-ОВДВ и ларопипранта (суммарная суточная доза НК достигала 2 г, а ларопипранта — 40 мг), и группу плацебо. После рандомизации больных обследовали через 3 и 6 мес, а затем каждые 6 мес до завершения наблюдения, медиана продолжительности которого достигала 4 лет. Регистрировали все тяжелые неблагоприятные явления, включая возможные исходы, изучаемые в ходе выполнения исследования. Кроме того, учитывали и нетяжелые нежелательные явления (НЯ), которые с точки зрения исследователя относились к применению исследуемого препарата или были причиной стойкого прекращения приема исследуемого препарата, в частности симптомы поражения мышц или слабость, а также клинические проявления гепатита (например, тошнота, рвота или желтуха). Высокую степень соблюдения предписанного режима терапии определяли по сообщению больных о приеме не менее 80% исследуемого препарата. В ходе выполнения исследования выполняли анализы крови для оценки функции печени и наблюдения за развитием побочного действия препарата на мышцы.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель частоты развития такого первого тяжелого осложнения сосудистого заболевания, как тяжелое осложнение ИБС (несмертельный ИМ или смерть от осложнений ИБС, инсульт любого типа или выполнение реваскуляризации миокарда или в областях, кровоснабжаемых некоронарными артериями). Дополнительные показатели включали компоненты основного показателя, а также частоту развития инсультов определенного типа и смертность (как общую, так и смертность от определенных причин). Другие дополнительные показатели включали основной показатель после исключения из него частоты развития геморрагического инсульта; основной показатель, из которого исключали частоту развития геморрагического инсульта и выполнения реваскуляризации в области, кровоснабжаемой любыми артериями; основной показатель отдельно в течение первого года наблюдения и в последующие годы.

Все сообщения о развитии возможных тяжелых осложнений сосудистых заболеваний или исходов, с помощью которых оценивали безопасность применения исследуемых препаратов, подтверждались централизованно с использованием заранее принятых критериев врачами, у которых не было информации о распределении больных в группу определенной тактики лечения.

В анализ включали данные о подтвержденных и о не отклоненных экспертами случаях. Были подтверждены от 95 до 99% включенных в анализ случаев развития ИМ, инсульта или выполнения реваскуляризации.

Методы статистического анализа

На основании данных, полученных в ходе выполнения исследований, включавших сходную популяцию, было рассчитано, что в исследование необходимо включить 20 000 больных в целях обеспечения более 95% статистической мощности для выявления пропорционального снижения на 15% риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, за счет применения НК-ОВДВ в сочетании с ларопипрантом по сравнению с плацебо при уровне статистической значимости менее 0,05. Однако на основании данных, полученных до рандомизации в ходе предварительной вводной фазы исследования, было установлено, что различия между группами по уровню липидов будут меньше, чем предполагалось. В связи с этим члены управляющего комитета исследования приняли решение об увеличении числа участников до 25 000, и было рассчитано, что при развитии более 3400 тяжелых осложнений исследование будет обладать 80% статистической мощностью для выявления пропорционального снижения на 10% риска развития осложнений сосудистых заболеваний при уровне статистической значимости менее 0,05.

Заранее определенные сравнения между группами предполагалось проводить с помощью лог-рангового анализа частоты развития определенных клинических исходов. Во всех случаях анализ выполняли исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение. Выполнение лог-рангового анализа позволяло рассчитать отношение частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включая смертельный; причем пропорциональное снижения частоты развития исходов в таком отношении выражают в процентах. В ходе выполнения такого анализа использовали двусторонний критерий статистической значимости.

Основные результаты

Из 51 698 предварительно обследованных больных 42 424 участвовали во вводной фазе, т.е. до рандомизации. В целом 11,2% больных, которые начали прием препаратов для снижения концентрации ХС ЛПНП в фазе стандартизации базовой гиполипидемической терапии, прекратили участие в исследовании на этом этапе, а 33,1% больных, которые начали прием НК-ОВДВ в сочетании с ларопипрантом, прекратили участие в ходе выполнения этой предварительной части исследования преимущественно из-за развития кожных ПЭ препарата, а также эффектов, связанных с влиянием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), течение СД и токсическим влиянием на мышцы.

С апреля 2007 г. по июль 2010 г. в целом были рандомизированы 25 673 больных (средний возраст 64,9 года; 82,7% мужчины). О наличии в анамнезе ИБС, сосудисто-мозгового заболевания, заболевания периферических артерий и СД сообщили 78,4, 31,8, 12,5 и 32,3% больных соответственно. Характеристики 36,3% больных соответствовали критериям метаболического синдрома. В ходе

выполнения вводной фазы исследования было достигнуто изменение уровня ХС в крови за счет применения средств, снижающих концентрацию ХС ЛПНП: в среднем концентрация ХС ЛПНП в конце такой фазы достигала 1,64 ммоль/л (по данным измерения в центральной лаборатории), а концентрация ХС ЛПВП — 1,14 ммоль/л.

Медиана продолжительности наблюдения и средняя продолжительность наблюдения достигали 3,9 и 3,6 года соответственно при общем объеме наблюдения в группе НК-ОВДВ и группе плацебо 46 239 и 46 359 человеко-лет соответственно.

Степень соблюдения предписанного режима приема НК-ОВДВ и ларопипранта в течение первого года наблюдения и к концу исследования снижалась до 89,1 и 69,9% соответственно, а в целом степень соблюдения такого режима в ходе выполнения исследования составляла 77,7%. В целом в группе НК-ОВДВ по сравнению с группой плацебо больше больных стойко прекратили прием исследуемого препарата (25,4 и 16,6% соответственно; p<0,001); причем наиболее частой причиной стойкого прекращения приема исследуемого препарата были известные ПЭ НК (в частности, обусловленные влиянием на кожу, ЖКТ, мышцы и течение СД). У больных, которые прекратили прием исследуемого препарата, отмечалась также более высокая вероятность прекращения приема базовой терапии, направленной на снижение концентрации ХС ЛПНП; таким больным настоятельно рекомендовали продолжить прием статина. НК, которая не была исследуемым препаратом, применялась очень редко: в группе НК-ОВДВ и группе плацебо ее применяли 3 и 9 больных соответственно.

В ходе выполнения исследования в группе НК-ОВДВ по сравнению с группой плацебо отмечалось дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП в среднем на 0,25 ммоль/л (по данным измерения в центральной лаборатории), а также увеличение уровня ХС ЛПВП в среднем на 0,16 ммоль/л и снижение концентрации ТГ на 0,37 ммоль/л. Кроме того, в группе НК-ОВДВ по сравнению с группой плацебо отмечалось развитие и ряда других эффектов, включая снижение массы тела, уровня артериального давления и концентрации липопротеина(а) в крови, а также повышение уровня гликированного гемоглобина.

В группе НК-ОВДВ по сравнению с группой плацебо не отмечалось статистически значимого снижения частоты развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний, которая достигала 13,2 и 13,7% соответственно (отношение частоты 0,96 при 95% от 0,90 до 1,03; p=0,29). Не было отмечено влияния приема НК-ОВДА по сравнению с плацебо на основной показатель как в течение первого года после рандомизации (отношение частоты 1,01 при 95% ДИ от 0,90 до 1,14), так в последующие годы после рандомизации (отношение частоты 0,94 при 95% ДИ от 0,87 до 1,02; p=0,17). Не было отмечено и статистически значимого влияния приема НК-ОВДВ по сравнению с плацебо на дополнительные показатели частоты развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний за исключением геморрагического инсульта, которые развились у 12,4 и 13,1% больных соответственно (отношение частоты 0,95 при 95% ДИ от 0,88 до 1,01; p=0,12), а также частоты развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний за исключением геморрагического инсульта и выполнения реваскуляризации, которые развились у 7,9 и 8,4% больных соответственно (отношение частоты 0,95 при 95% ДИ от 0,87 до 1,03; p=0,20).

Результаты анализа частоты развития отдельных компонентов комбинированного показателя частоты развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний свидетельствовали об отсутствии влияния приема НК-ОВДВ по сравнению с плацебо на частоту развития тяжелых осложнений ИБС (отношение частоты 0,96 при 95% ДИ от 0,87 до 1,07; p=0,51) или частоту развития любого инсульта (отношение частоты 0,90 при 95% ДИ от 0,88 до 1,13; p=0,56), но сопровождалось формально статистически значимым снижением на 10% частоты выполнения реваскуляризации в области, кровоснабжаемой любыми артериями (отношение частоты 0,90 при 95% ДИ от 0,82 до 0,99; p=0,03). В ходе выполнения анализа частоты развития инсульта определенного типа не отмечено статистически значимых различий между группой НК-ОВДВ и группой плацебо: частота развития предположительно ишемического инсульта достигала 3 и 3,2% соответственно (отношение частоты 0,94 при 95% ДИ от 0,82 до 1,08), а частота развития геморрагического инсульта — 0,9 и 0,7% соответственно (отношение частоты 1,28 при 95% ДИ от 0,97 до 1,69).

С учетом того, что назначение НК рекомендуется в первую очередь больным, у которых имеется сочетание низкой концентрации ХС ЛПВП и повышенного уровня ТГ, был выполнен поисковый анализ, включавший данные о больных с одновременно сниженным уровнем ХС ЛПВП (менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,32 ммоль/л у женщин) и повышенной концентрацией ТГ (более 1,7 ммоль/л). Результаты такого анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой НК-ОВДВ и группой плацебо по частоте развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний, которая достигала 15,1 и 15,5% соответственно.

Применение НК-ОВДВ по сравнению с плацебо сопровождалось статистически незначимым увеличением на 9% общей смертности (в группе НК-ОВДВ и группе плацебо общая смертность достигала 6,2 и 5,7% соответственно; отношение частоты 1,09 при 95% ДИ от 0,99 до 1,21; p=0,08) с одинаковым статистически незначимым увеличением смертности как от осложнений сосудистых заболеваний, так и от других причин.

В группе НК-ОВДВ по сравнению с группой плацебо не отмечалось статистически значимого увеличения частоты развития как любой формы рака, которая достигала 4,8 и 4,7% соответственно (p=0,67), так и рака любой локализации.

Прием НК-ОВДВ по сравнению с плацебо сопровождался высокостатистически значимым увеличением числа больных, у которых развились смертельные или несмертельные тяжелые НЯ: такие явления в группе НК-ОВДВ и группе плацебо развились у 55,6 и 52,7% больных соответственно (p<0,001); причем у многих участников исследования развивалось более 1 тяжелого НЯ. Наиболее выраженное увеличение частоты развития тяжелых НЯ (в целом как несмертельных, так и смертельных) было связано с влиянием на метаболизм глюкозы. В ходе выполнения анализа данных о 8299 больных с СД в момент включения в исследование были получены данные о том, что в группе НК-ОВДВ по сравнению с группой плацебо отмечалось пропорциональное увеличение на 55% случаев существенного изменения уровня глюкозы в крови, при котором в большинстве случаев требовалась госпитализация (у 11,1 и 7,5% больных соответственно; p<0,001). Результаты анализа данных о 17 374 участниках без СД в момент го-

спитализации свидетельствовали о том, что применение НК-ОВДВ в сочетании с ларопипрантом по сравнению с плацебо сопровождалось пропорциональным увеличением на 32% частоты вновь диагностированного СД, который развивался у 5,7 и 4,3% больных соответственно ($p<0,001$).

В группе НК-ОВДВ по сравнению с группой плацебо отмечалось также высокостатистически значимое увеличение частоты развития других известных ПЭ НК, включая тяжелые кожные ПЭ препарата, а также тяжелые ПЭ, связанные с влиянием на ЖКТ и токсическим влиянием на костно-мышечную систему. Увеличение частоты развития ПЭ, связанных с влиянием на ЖКТ, которые развивались у 4,8 и 3,8% больных ($p<0,001$), проявлялось увеличением частоты развития кровотечений из ЖКТ и образования пептических язв, а также развитием других нарушений функции верхних и нижних отделов ЖКТ (наиболее часто диспепсии и диареи). Увеличение частоты развития НЯ, обусловленных влиянием на костно-мышечную систему, в группе НК-ОВДВ по сравнению с группой плацебо (частота таких НЯ достигала 3,7 и 3%; $p<0,001$) в основном было обусловлено увеличением риска развития миопатии, частота которой в группе НК-ОВДВ была в 4 раза выше, чем в группе плацебо. Кроме того, при использовании НК-ОВДВ отмечалось небольшое увеличение частоты развития подагры. Несмотря на существенное увеличение частоты развития нетяжелых кожных ПЭ, которые у некоторых больных стали основанием для стойкого прекращения приема исследуемого препарата, лишь у небольшого числа больных развивались тяжелые кожные ПЭ (в группе НК-ОВДВ и группе плацебо частота таких ПЭ составляла 0,7 и 0,4% соответственно; $p=0,003$); тяжелые кожные ПЭ в основном проявлялись в развитии сыпи или изъязвления кожи.

Кроме развития таких известных ПЭ НК, применение НК-ОВДВ в сочетании с ларопипрантом сопровождалось статистически значимым увеличением частоты развития инфекций и кровотечений, которые считались тяжелыми. Увеличение частоты развития инфекций в группе сочетанного приема НК-ОВДВ и ларопипранта по сравнению с группой плацебо (инфекции развились у 8 и 6,6% больных соответственно; $p<0,001$) было обусловлено инфекциями разной локализации и типа. Аналогичным образом увеличение частоты развития кровотечений при сочетанном приеме НК-ОВДВ и ларопипранта по сравнению с применением плацебо (кровотечения развились у 2,5 и 1,9% больных соответственно) было обусловлено увеличением частоты кровотечений разной локализации, включая кровотечения из ЖКТ и внутричерепные кровоизлияния.

Выводы

У больных с сосудистыми заболеваниями атеросклеротической природы добавление НК-ОВДВ в сочетании с ларопипрантом к терапии, направленной на снижение концентрации ХС ЛПНП, которая была основана на применении статинов, не приводило к статистически значимому снижению риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний, но сопровождалось увеличением риска развития тяжелых ПЭ.