

W.S. Colucci

Епохальне дослідження: вплив карведилолу на виживання пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда і мають дисфункцію лівого шлуночка (CAPRICORN)

Довготривалий позитивний ефект бета-блокаторів при вторинній профілактиці смерті та повторного інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів, які перенесли гострий ІМ, був чітко доведений у кількох рандомізованих клінічних дослідженнях, до яких загалом було залучено майже 30 тис. пацієнтів. Також було встановлено, що інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) поліпшують виживання, коли терапію ними розпочинають у межах перших кількох днів після гострого ІМ у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Однак до проведення дослідження CAPRICORN не було відомо, чи бета-блокатори будуть мати додаткову користь, коли їх додадуть до інгібіторів АПФ у пацієнтів зі зниженою систолічною функцією ЛШ після перенесеного ІМ. До проведення дослідження CAPRICORN залучали пацієнтів, які перенесли ІМ, виключали переважно тих, які мали серцеву недостатність і не оцінювали систематично функцію ЛШ. Крім того, ці дослідження проводили до широкого застосування методів реперфузії (а саме, фібринолітичної терапії та первинної черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики), ацетилсаліцилової кислоти та інгібіторів АПФ, кожен з яких позитивно вплинув на клінічні наслідки у пацієнтів з гострим ІМ. Дослідження CAPRICORN було спеціально розроблено, щоб перевірити гіпотезу про те, що карведилол, призначений у ранньому післяінфарктному періоді на доповнення до загальноприйнятої терапії (у тому числі інгібіторами АПФ), знизить захворюваність і смертність у пацієнтів з дисфункцією ЛШ і наявністю або відсутністю клінічних проявів серцевої недостатності.

Дизайн і методи

Популяція пацієнтів. CAPRICORN було багатоцентровим багатонаціональним подвійним сліпим рандомізованим плацебо-контрольованим дослідженням, до якого залучили 1959 пацієнтів, які мали гострий ІМ і фракцію викиду ЛШ $\leq 40\%$ (визначали методом двомірної ЕхоКГ або радіонуклідної вентрикулографії). Пацієнти мали отримувати інгібітор АПФ протягом ≥ 48 год за винятками тих випадків, коли було підтверджено непереносимість цих препаратів. Вилучали з дослідження пацієнтів з серцевою недостатністю і постійною потребою у внутрішньовенних діуретиках або ізотропних засобах, а також з нестабільною стенокардією, систолічним АТ < 90 мм рт. ст., неконтрольованою гіпертензією, частотою серцевих скорочень < 60 уд/хв, нестабільним діабетом 1 типу, астмою та іншими окремими показаннями для тривалого призначення бета-блокаторів.

Дизайн. Пацієнти були рандомізовані для прийому плацебо ($n = 984$) або карведилолу ($n = 975$) у дозі 3,125 мг, 6,25 мг, 12,5 мг чи 25 мг перорально двічі на день. Дозу титрували до максимально переносимої, яку застосовували в дослідженні, але не вище цільової – 25 мг двічі на день. У протоколі було зазначено режим

титрування (починали лікування з дози 6,25 мг двічі на день і переходили до 12,5 мг двічі на день у межах 3-10 днів, а після цього до цільової дози 25 мг двічі на день у межах 5-10 днів).

Аналіз. Пацієнтів спостерігали, доки не виникло 633 підтверджених первинних кінцевих точки. Первинною кінцевою точкою була смертність від усіх причин. Оскільки загальна смертність була нижчою, ніж очікували, що перешкоджало вчасному завершенню дослідження, то прийняли ко-первинну кінцеву точку, яка включала оригінальну первинну кінцеву точку (смертність від усіх причин) плюс перша з наперед визначених вторинних кінцевих точок (смертність від усіх причин або серцево-судинна госпіталізація). Вторинними кінцевими точками були також раптова смерть і госпіталізація з приводу серцевої недостатності. Іншим клінічним наслідком, який оцінювали, був повторний нефатальний ІМ.

Результати

Первинні результати. Загалом було рандомізовано 1959 пацієнтів, і за ними спостерігали в середньому 1,3 року. Дослідження завершили, як і планувалося, коли було підтверджено 633 первинні кінцеві точки. Загалом в остаточний аналіз було включено 707 первинних кінцевих точок. Початкові характеристики в обох групах були подібними. Середня фракція викиду ЛШ була 33%. У більшості пацієнтів був попередній ІМ (57%). Приблизно 33% пацієнтів потребували внутрішньовенних діуретиків і майже 50% отримали реперфузійну терапію (переважно тромболізис).

Із 940 пацієнтів, які увійшли у фазу підтримуючого лікування, 74% у групі карведилолу досягли максимальної дози 25 мг двічі на день, а 11 і 7% відповідно 12,5 і 6,25 мг двічі на день. У 20% пацієнтів з групи карведилолу і 18% пацієнтів з групи плацебо препарат з різних причин довелося відмінити.

Було 116 смертей у групі карведилолу (12%) на противагу 151 смерті (15%) у групі плацебо – зниження на 23% оригінальної первинної кінцевої точки смертності від усіх причин ($p=0,03$). Загалом 340 пацієнтів (35%) померли або були госпіталізовані з серцево-судинних причин у групі карведилолу на противагу 367 (37%) у групі плацебо. Таким чином, ревізована первинна кінцева точка смертності від усіх причин або серцево-судинної госпіталізації була знижена на 8%, що не досягло статистичної значущості ($p=0,30$).

Вторинні результати. Наперед визначеними вторинними кінцевими точками були раптова смерть і госпіталізація з приводу серцевої недостатності. Раптова смерть була знижена на 26% у групі карведилолу ($p=0,10$). Госпіталізації з приводу серцевої недостатності були знижені на 14% ($p=0,22$).

Серцево-судинна смертність була знижена на 25% ($p=0,02$). Частота нефатального ІМ була знижена на 41% ($p=0,01$) і комбінована кінцева точка

смертності від усіх причин або нефатального ІМ – на 29% ($p=0,002$).

Клінічне значення. Результати дослідження CAPRICORN мають важливе значення для раннього лікування пацієнтів з гострим ІМ, ускладненим дисфункцією ЛШ або серцевою недостатністю. Хоча є достатньо даних на підтримку застосування бета-блокаторів у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, до проведення дослідження CAPRICORN не було контрольованих даних, які дали б змогу визначити роль бета-блокаторів при лікуванні дисфункції лівого шлуночка у ранньому післяінфарктному періоді.

Найважливішою єдиною знахідкою дослідження CAPRICORN є те, що карведилол знизив смертність від усіх причин на 23%. Хоча оригінальною первинною кінцевою точкою була смертність від усіх причин, її модифікували з метою охопити більшу кількість клінічних подій, включивши до неї госпіталізації з серцево-судинних причин. Тому показник p (0,03) був би статистично значущим за умови оригінального дизайну дослідження, проте цього не сталося після модифікації кінцевої точки.

Яким чином слід інтерпретувати результати дослідження CAPRICORN?

Суворий статистичний підхід веде нас до висновку, що первинна кінцева точка не була досягнута. Однак інтерпретація результатів повинна брати до уваги історичний контекст дослідження. Дослідження CAPRICORN є першим контрольованим дослідженням бета-блокатора у післяінфарктних пацієнтів у наш час і взагалі першим дослідженням бета-блокатора у післяінфарктних пацієнтів з дисфункцією ЛШ. Можливо, ще більше значення має ймовірність того, що CAPRICORN буде останнім плацебо-контрольованим дослідженням бета-блокатора у післяінфарктних пацієнтів. Цю думку підтверджує складність проведення цього дослідження в США та інших країнах, де багато лікарів уже зробили висновок на підставі даних з досліджень серцевої недостатності у пацієнтів після ІМ, що бета-блокатори будуть корисними для хворих, у яких після гострого ІМ виникла дисфункція ЛШ. Таким чином, незважаючи на проблему з дизайном, CAPRICORN має критичне значення щодо майбутнього призначення бета-блокаторів у ранньому післяінфарктному періоді.

При ретроспективній оцінці не викликає сумніву, що CAPRICORN не було чистим дослідженням ні пацієнтів з серцевою недостатністю, ні постінфарктних хворих; швидше це було унікальне гібридне дослідження. У цьому контексті важливо зважити ефекти на інші кінцеві точки, більш типові для досліджень пацієнтів, які перенесли ІМ, а саме повторний ІМ чи комбінацію повторного ІМ і смертності від усіх причин. У дослідженні CAPRICORN виявили зниження на 41% повторних нефатальних ІМ і на 29% зниження комбінованої кінцевої точки повторного ІМ чи смертності від усіх причин. Обидві знахідки мають важливе значення для клінічної практики.

Які висновки треба зробити з дослідження CAPRICORN? Якщо загальні результати дослідження CAPRICORN розглядати в історичному контексті досліджень пацієнтів після ІМ і досліджень пацієнтів з серцевою недостатністю, вони підсилюють висновок про те, що карведилол знижує смертність після ІМ. Зниження на 23% смертності від усіх причин подібне до того, яке передбачили з мета-аналізу 24 контрольованих досліджень бета-блокаторів після ІМ. Аналогічно, ефект подібний до того, який передбачили на основі ретроспективного аналізу впливу застосування бета-блокатора у пацієнтів, рандомізованих до інгібітору АПФ у дослідженнях SAVE та AIRE.

Яким є клінічний вплив дослідження CAPRICORN? Знахідки позитивного впливу на виживання у дослідженні CAPRICORN є особливо важливими, оскільки дослідження проводили у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ і в багатьох випадках реперфузійну терапію, адже жоден з цих методів не був у наявності під час ранніх досліджень бета-блокаторів після ІМ. Щоб кількісно оцінити клінічне значення дослідження, треба розрахувати кількість пацієнтів, яких необхідно лікувати протягом року, щоб урятувати одне життя. Для дослідження CAPRICORN цей показник становить 43, що є ідентичним показнику, отриманому в дослідженнях інгібіторів АПФ після ІМ. Оскільки майже всі пацієнти в дослідженні CAPRICORN (98%) отримували інгібітор АПФ, позитивний ефект карведилолу є доповненням до ефекту інгібітору АПФ.

Висновок

CAPRICORN було першим у наш час контрольованим дослідженням, в якому оцінювали роль бета-блокаторів у терапії постінфарктних пацієнтів з дисфункцією ЛШ. Дані дослідження забезпечують переконливі докази, що карведилол чинить клінічно важливий ефект на виживання у цій підгрупі пацієнтів високого ризику. Важливо наголосити, що хоча в дослідженні CAPRICORN хворі мали суттєву дисфункцію ЛШ і в багатьох випадках потребували терапії діуретиками для контролю симптомів серцевої недостатності, з дослідження виключали пацієнтів з найбільш важкою серцевою недостатністю, які потребували постійної терапії внутрішньовенними діуретиками або інотропними засобами. Тому таких пацієнтів не треба розцінювати як кандидатів для призначення бета-блокатора, доки не буде досягнуто адекватного рівня гемодинамічної компенсації.

Отримані дані підтверджують висновок, що застосування карведилолу (бета-блокатора) має бути складовою стандартної терапії у пацієнтів з постінфарктною дисфункцією ЛШ чи серцевою недостатністю за відсутності протипоказань.

Стаття надрукована у скороченому вигляді.

«Медицина світу», №5, 2004.