



Современные подходы к интерпретации результатов клинических исследований по оценке эффективности терапии для лечения сердечной недостаточности. Анализ результатов рандомизированных исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA

Гиляревский С. Р.¹, Мареев Ю. В.²

В статье обсуждаются результаты современных исследований по оценке эффективности применения препаратов для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). Приводятся современные подходы к всесторонней оценке данных, полученных в разных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Рассматривается роль методов представления результатов РКИ, уточняется различие между отношением риска и относительным риском. Обсуждаются мнения экспертов об ограниченности упрощенных подходов к сравнению результатов крупных РКИ, которые основаны лишь на сравнениях отношений рисков без учета характеристик пациентов, продолжительности исследования и абсолютного числа развившихся неблагоприятных исходов. Приводится информация о роли учета множественных сравнений при оценке клинических исходов в РКИ. В статье предпринята попытка сопоставления результатов исследования VICTORIA по изучению верицигуата у пациентов, недавно перенесших эпизод декомпенсации СНнФВ, с результатами РКИ по оценке эффектов препаратов, входящих в состав стандартной терапии.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, оценка результатов исследований, верицигуат, сравнение результатов исследований.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Байер". PP-M_VER-RU-0014-1.

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Гиляревский С. Р.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала, ORCID: 0000-0002-8505-1848, Мареев Ю. В. — к.м.н., с.н.с. отдела кардиологии, ORCID: 0000-0002-7285-2048.

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

АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, НГЛТ2 — натрий-глюкозный транспортер 2-типа, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, RR — (англ. relative risk) относительный риск.

Рукопись получена 27.01.2023

Рецензия получена 04.04.2023

Принята к публикации 12.04.2023



Для цитирования: Гиляревский С. Р., Мареев Ю. В. Современные подходы к интерпретации результатов клинических исследований по оценке эффективности терапии для лечения сердечной недостаточности. Анализ результатов рандомизированных исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5422. doi:10.15829/1560-4071-2023-5422. EDN DWMCLN

Modern approaches to interpretation of clinical trial results to evaluate the effectiveness of heart failure therapy. Analysis of the results of randomized trials PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced and VICTORIA

Gilyarevsky S. R.¹, Mareev Yu. V.²

The article discusses the results of modern studies evaluating the effectiveness of drug therapy for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Modern approaches to a comprehensive evaluation of data obtained in various randomized clinical trials (RCTs) are presented. The role of methods for presenting the RCT results is considered, as well as the difference between hazard ratio and relative risk is clarified. Expert opinions are discussed about the limitations of simplified approaches to comparing the results of large RCTs, which are based only on comparisons of hazard ratio without taking consideration of patient characteristics, study duration, and the absolute number of adverse outcomes that developed. Information is provided on the role of accounting for multiple comparisons in assessing clinical outcomes in RCTs. The article compares the VICTORIA results on the study of vericiguat in patients with a recent episode of HFrEF decompensation with RCTs on the evaluation of the effects of drugs that are part of standard therapy.

Keywords: heart failure, evaluation of research results, vericiguat, comparison of research results.

Relationships and Activities. The article was supported by AO Bayer. PP-M_VER-RU-0014-1.

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ²National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Gilyarevsky S. R.* ORCID: 0000-0002-8505-1848, Mareev Yu. V. ORCID: 0000-0002-7285-2048.

*Corresponding author:
sgilarevsky@rambler.ru

Received: 27.01.2023 Revision Received: 04.04.2023 Accepted: 12.04.2023

For citation: Gilyarevsky S. R., Mareev Yu. V. Modern approaches to interpretation of clinical trial results to evaluate the effectiveness of heart failure therapy. Analysis of the results of randomized trials PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced and VICTORIA. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5417. doi:10.15829/1560-4071-2023-5417. EDN DWMCLN

Необходимость разработки и внедрения новых лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности

Прогноз пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) в последние десятилетия стал более благоприятным прежде всего за счет внедрения в клиническую практику лекарственных средств с доказанной эффективностью [1]. Прогресс такой терапии начался с получения доказательств эффективности применения вазодилататоров [2], затем были получены данные о положительном влиянии на прогноз приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые на долгие годы стали основой базовой терапии пациентов с СНнФВ [3, 4]. В последующем была подтверждена эффективность добавления к иАПФ (или блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА)) β -блокаторов [5-7] и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [8, 9]. Кроме того, у пациентов с СНнФВ африканского происхождения, большая часть которых принимали иАПФ и β -блокаторы, добавление гидралазина и изосорбида динитрата приводило к снижению смертности [10]. В последующем были получены данные о том, что у пациентов с синусовым ритмом и устойчивым повышением частоты сердечных сокращений (>70 уд./мин) применение селективного ингибитора каналов I_f синоатриального (синусного) узла приводит к уменьшению частоты госпитализации по поводу СН [11]. Позднее удалось подтвердить преимущества применения сакубитрила/валсартана по сравнению с приемом эналаприла по влиянию на прогноз пациентов с СНнФВ [12]. Несмотря на достигнутые преимущества указанной терапии с доказанной эффективностью, у пациентов с СНнФВ сохранялся высокий остаточный риск развития неблагоприятных исходов, что стало основанием для продолжения разработки новых лекарственных средств [13].

Особенность современного этапа внедрения в клиническую практику новых средств для лечения СН

До последнего времени новые данные об эффективности определенных препаратов для лечения СНнФВ появлялись последовательно, что позволяло оценить эффект каждого нового препарата, добавляемого к текущей стандартной терапии. Первые исследования по оценке эффективности применения β -блокаторов включали пациентов, которые применяли базовую терапию иАПФ. Несмотря на то, что в ходе выполнения исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) по оценке эффективности применения спиронолактона у пациентов с тяжелой СНнФВ было очень мало пациентов, которые принимали β -блокаторы, в после-

дующих исследованиях по оценке эффективности АМКР (эплеренона) у большинства пациентов базовая терапия включала иАПФ (или БРА) и β -блокаторы. Эффективность применения сакубитрила/валсартана оценивали в когорте пациентов, которые в группе контроля во всех случаях применяли иАПФ, и в обеих группах $>90\%$ пациентов принимали β -блокаторы, а в 50% случаев и АМКР [12]. Несмотря на то, что в ходе выполнения таких исследований редко достигалась целевая доза препаратов, у большей части пациентов применялась рекомендуемая базовая комбинированная терапия.

Однако на современном этапе оценка эффективности добавления нового препарата к считавшейся стандартной базовой терапии, а также принятие решения о составе оптимальной базовой терапии у пациентов с СНнФВ становится более сложной задачей, т.к. новые препараты изучаются и внедряются в клиническую практику практически одновременно. Так, в течение непродолжительного периода получено подтверждение эффективности добавления к стандартной терапии СНнФВ ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-типа (НГЛТ2) дапаглифлозина и эмпаглифлозина (независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета) [14]. Практически одновременно были представлены доказательства преимуществ применения растворимого стимулятора гуанилатциклазы верицигуата по сравнению с плацебо для снижения того же комбинированного показателя смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты госпитализаций по поводу СН, который использовался в исследованиях ингибиторов НГЛТ2. Такие данные были получены в ходе выполнения исследования VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) [15], в которое было включено 5050 пациентов, у которых недавно произошел эпизод декомпенсации СНнФВ. Наконец, в тот же период были опубликованы результаты исследования GALACTIC-HF по оценке влияния приема омекамтива мекарбила (нового активатора кардиоспецифичного миозина сердца) на тот же самый комбинированный показатель, в которое было включено >8 тыс. пациентов с СНнФВ [16]. Результаты этого исследования свидетельствовали об умеренном снижении основного комбинированного показателя. Следует отметить, что практически во всех недавно завершенных или продолжающихся исследованиях предполагалась невысокая частота применения сакубитрила/валсартана в связи с его медленным внедрением в клиническую практику [17].

Таким образом, практически одновременное внедрение в клиническую практику нескольких новых препаратов, прием которых улучшает прогноз пациентов с СНнФВ, обуславливает потребность в сравнении их эффективности. Учитывая отсутствие прямых сравне-

ний указанных средств, задача непрямого сравнения их эффектов становится очень непростой. Далее рассмотрены методологические трудности такого сравнения.

Проблема непрямого сравнения эффективности лекарственных препаратов в современной кардиологии

Выделяют несколько факторов, затрудняющих сравнение эффектов препаратов, изученных в разных исследованиях. К таким факторам относят различия по исходным характеристикам пациентов, наличие или отсутствие вводного периода, критериям включения и исключения, а также по участвующим в исследовании странам и по базовой терапии [18]. Кроме того, трудности сравнения обусловлены различиями по тщательности проверки соблюдения протокола исследования и наблюдения за пациентами, а также подходам к сообщению о развитии неблагоприятных исходов и по подтверждению таких исходов.

Отношение рисков (англ. Hazard ratio) (ОР), которое представляет собой функцию скорости изменения рисков, относится к наиболее частым показателям эффективности вмешательства в клинических исследованиях с оценкой показателей, отражающих продолжительность периода до развития клинических исходов. ОР обычно используют для сравнения групп по продолжительности периода до развития неблагоприятного исхода [19]. Как рассчитывают такой часто используемый показатель и отражает ли он реальный риск развития неблагоприятных исходов, по которому можно сравнивать результаты исследований?

Риск развития (hazard) исхода в каждой группе рассчитывают как частное от деления вероятности его развития в течение определенного периода и продолжительности такого периода, т.е. данный показатель отражает темпы развития неблагоприятного исхода [20]. Для каждой группы период исследования разделяют на очень короткие временные интервалы, и, следовательно, ОР отражает темпы развития исхода в любой момент выполнения исследования; темпы при использовании такого метода оценки должны быть постоянными в любой период исследования.

Однако при расчете ОР развития исхода не учитывают долю пациентов, у которых к концу исследования развился неблагоприятный исход, следовательно, данный показатель не позволяет точно оценить вероятность развития исхода в каждой группе к концу наблюдения. Для оценки такой вероятности используют показатель относительного риска (англ. relative risk) (RR), который, в отличие от ОР, позволяет сравнивать группы по доле пациентов, у которых в ходе выполнения исследования развился клинический исход. Напротив, ОР позволяет сравнивать риск развития исхода между группами в каждый момент исследования и не предоставляет информацию об относительной доле пациентов с развившимся исходом. Следует

отметить, что скорость развития исходов в каждой из групп может быть непостоянной в ходе выполнения исследования. Однако анализ выполняют исходя из допущения о том, что отношение скоростей развития неблагоприятных исходов в каждой из групп будет постоянным в течение всего периода наблюдения, т.е. это означает допущение о пропорциональности рисков [20]. Несмотря на то, что ОР отражает направление изменения RR (т.е. увеличение или снижение риска), изолированная оценка отношения риска не может использоваться для демонстрации выраженности RR [21].

Врачи нередко пытаются сравнить результаты исследований с помощью сопоставления ОР с целью ответа на вопрос об относительном влиянии терапии разных типов на прогноз. Однако по мнению экспертов такой подход представляется неоптимальным, может быть неточным и его не рекомендуют использовать с такими целями [18]. Так, любое значение ОР <1,0 обычно не дает представления выраженности снижения RR или различиях по абсолютному риску. Однако, как указывалось ранее, такое ОР указывает на направление изменения риска. Какие же альтернативные подходы предлагают эксперты для преодоления таких ограниченных возможностей ОР для точной оценки эффектов вмешательства в исследованиях с оценкой продолжительности периода до развития неблагоприятного исхода?

К таким альтернативным подходам эксперты относят различие по частоте развития клинических исходов, оцениваемых с помощью метода Каплана-Мейера в определенный момент исследования, или ограниченную среднюю выживаемость без развития исхода (restricted mean survival time) в течение определенного периода [21, 22]. Потребность к использованию таких альтернативных показателей обусловлена тем, что ОР не позволяет ни оценить точно выраженность риска в ходе выполнения исследования, ни сравнить результаты исследований по эффективности разных вмешательств. По мнению экспертов [18], предпочтительным подходом к оценке терапии каждого типа, несмотря на ограниченные возможности такого сравнения, должен быть всесторонний учет особенностей исследований с оценкой частоты развития клинических исходов, продолжительности наблюдения, а также снижения абсолютного риска и RR. Кроме того, при сравнении результатов исследований можно использовать и такой показатель, как площадь под кривыми Каплана-Мейера в течение определенного стандартизованного для каждого из исследований периода, например, в течение 12 мес.

Попытки сравнения результатов исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA

Как указывалось ранее, наибольший интерес представляет сравнение эффектов терапии, которые были изучены в современных рандомизированных клини-

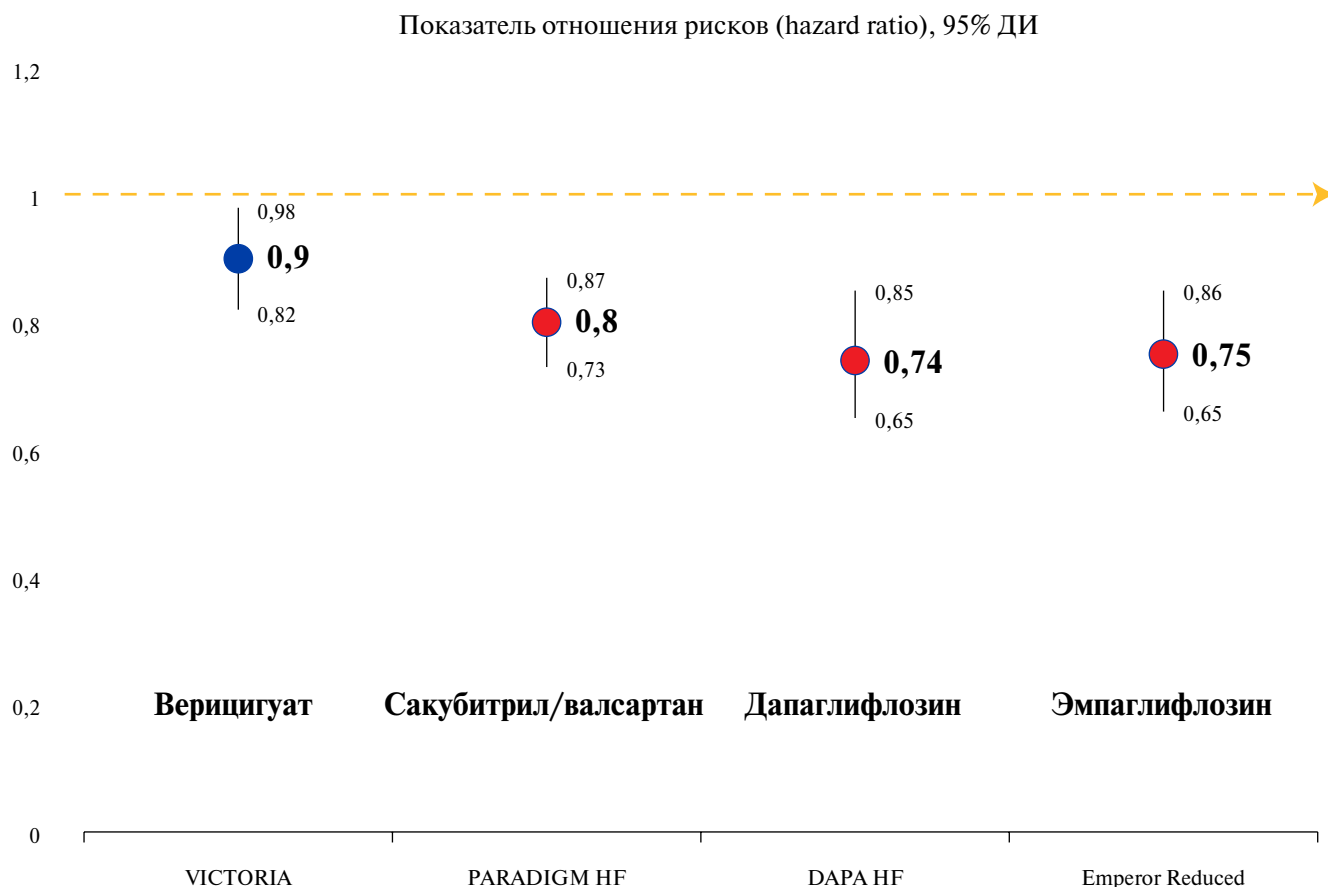


Рис. 1. Снижение риска развития исходов, включенных в основной показатель, в исследованиях VICTORIA, PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced.
Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

ческих исследованиях (РКИ). Напомним, что в ходе выполнения таких исследований использовали почти один и тот же основной комбинированный показатель — продолжительность периода до смерти от осложнений ССЗ или до первой госпитализации по поводу СН (в исследовании DAPA-HF основной показатель также включал продолжительность периода до обращения за медицинской помощью по поводу утяжеления СН). Результаты всех четырех исследований свидетельствовали о статистически значимом снижении основного комбинированного показателя за счет применения исследуемого препарата.

ОР развития исходов, включенных в основной показатель, в группе исследуемого препарата по сравнению с группой сравнения в исследовании PARADIGM-HF составляло 0,80 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,73-0,87) [12], в исследовании DAPA-HF 0,74 (95% ДИ: 0,65-0,85) [23], в исследовании VICTORIA 0,90 (95% ДИ: 0,82-0,98) [15] и в исследовании EMPEROR-Reduced 0,75 (95% ДИ: 0,66-0,85) (рис. 1).

Как указывалось ранее, для оценки эффекта терапии важно оценить снижение абсолютного риска на фоне терапии, и поскольку продолжительность наблюдения оказывает существенное влияние на число развившихся неблагоприятных исходов, сравнивать

результаты исследования следует со стандартизацией с учетом определенного периода наблюдения. Для этого можно использовать снижение абсолютного числа исходов в течение 12 мес. на 100 человеко-лет или снижение абсолютного риска в течение 12 мес.

Как видно из таблицы 1 и рисунка 2, исходный риск и частота развития неблагоприятных исходов в течение 1 года в этих исследованиях различались почти в 3 раза, что было связано с включением в исследования разных по риску наступления событий пациентов. В связи с этим снижение абсолютного риска было более выраженным в исследованиях с большим исходным риском событий. Так, в исследовании VICTORIA при менее значительном относительном снижении риска отмечалось выраженное снижение абсолютного риска (рис. 2).

Из рисунка 2 видно, что пациенты в исследовании VICTORIA имели значимо больший риск событий, чем пациенты в остальных работах. Такие различия, по крайней мере, отчасти, были обусловлены решением о включении в исследование VICTORIA пациентов, недавно (в предшествующие 6 мес.) перенесших эпизод декомпенсации СНФВ и имевших в связи с этим более высокий риск развития неблагоприятных исходов и наибольшую потребность в усилении терапии.

Таблица 1

Характеристики исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA, а также их результаты, которые представлены с помощью разных показателей

Характеристика	PARADIGM-HF [12]		DAPA-HF [23]		EMPEROR-Reduced [27]		VICTORIA [15]	
	Эналаприл	Сакубитрил/ валсартан	Плацебо	Дапаглифлозин	Плацебо	Эмплаглифлозин	Плацебо	Веригигуат
Медиана продолжительности наблюдения, мес.	7,0		18,2		16		10,8	
Характеристики исследования								
Препарат сравнения	Эналаприл		Плацебо		Плацебо		Плацебо	
Вводный период	Да, 2-недельный с приемом эналаприла с использованием слепого метода		Нет		Нет		Нет	
Средняя ФВ ЛЖ, %	29		31		28		29	
Средняя рСКФ, мл/мин/1,73 м²	68		66		62		61	
ФП, число пациентов (в %)	37		40		37		45	
Медиана концентрации NT-proBNP, пкг/мл	1615		1437		1906		2821	
ФК NYHA III или IV, число пациентов (в %)	25		33		25		41	
Отношение рисков (95% ДИ) для ключевых показателей								
Основной показатель	0,80 (0,73-0,87)		0,74 (0,65-0,85)		0,75 (0,65-0,86)		0,90 (0,82-0,98)	
Смерть от осложнений ССЗ	0,80 (0,71-0,89)		0,82 (0,69-0,98)		0,92 (0,75-1,12)		0,93 (0,81-1,06)	
Первая госпитализация по поводу СН	0,79 (0,71-0,89)		0,70 (0,59-0,83)		0,69 (0,59-0,81)		0,90 (0,81-1,00)	
Частота развития неблагоприятных исходов в течение 1 года (число исходов на 100 человеко-лет)								
Основной показатель	13,2	10,5	15,6	11,6	21,0	15,8	37,8	33,6
АСЧИ	2,7		4,0		5,2		4,2	
Смерть от осложнений ССЗ	7,5	6,0	7,9	6,5	10,8%	10,0%	13,9	12,9
АСЧИ	1,5		1,4		0,8 (НЗ)		1,0 (НЗ)	
Первая госпитализация по поводу СН	Нет данных	Нет данных	9,8	6,9	15,5	10,7	29,1	25,9
АСЧИ	1,6		2,9		4,8		3,2	
Частота развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. по данным анализа с помощью метода Каплана-Мейера								
Основной показатель	13,8%	11,0%	15,1%	11,5%	20,4%	15,2%	34,4%	30,7%
САР	2,8%		3,6%		5,2%		3,7%	
Смерть от осложнений ССЗ	7,1%	5,6%	7,5%	6,2%	10,0%	10,8%	13,3%	12,1%
САР	1,5%		1,3%		0,5%		1,1%	
Первая госпитализация по поводу СН	8,5%	7,0%	9,8%	7,3%	15,8%	10,7%	28,2%	25,5%
САР	1,5%		2,6%		5,1%		2,7%	
Частота применения определенных препаратов или устройств, число пациентов (в %)								
иАПФ (или БРА)	100/50*		84		88,8		74	
β-блокатор	93		96		94,7		93	
АМКР	55		71		31,0		70	
Сакубитрил/валсартан	50%**		11		18,3		15	
Кардиовертер-дефибриллятор	15		26		31		28	
Ресинхронизирующая терапия	8		8		11,8		15	

Примечание: * — до начала исследования 100% применяли иАПФ или БРА, после рандомизации 50% пациентов принимали эналаприл в соответствии с рандомизацией. ** — 50% пациентов в соответствии с рандомизацией принимали сакубитрил/валсартан.

Сокращения: АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АСЧИ — абсолютное снижение числа исходов в пересчете на 1 год, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САР — снижение абсолютного риска, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК NYHA — функциональный класс по классификации New-York Heart Association, ФП — фибрилляция предсердий, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Данные, подтверждающие эффективность применения веригигуата у пациентов с выраженной СН, соответствующей III или IV функциональному клас-

су (ФК) NYHA, заслуживают отдельного обсуждения. Результаты анализа в подгруппах участников исследования VICTORIA в зависимости от ФК NYHA

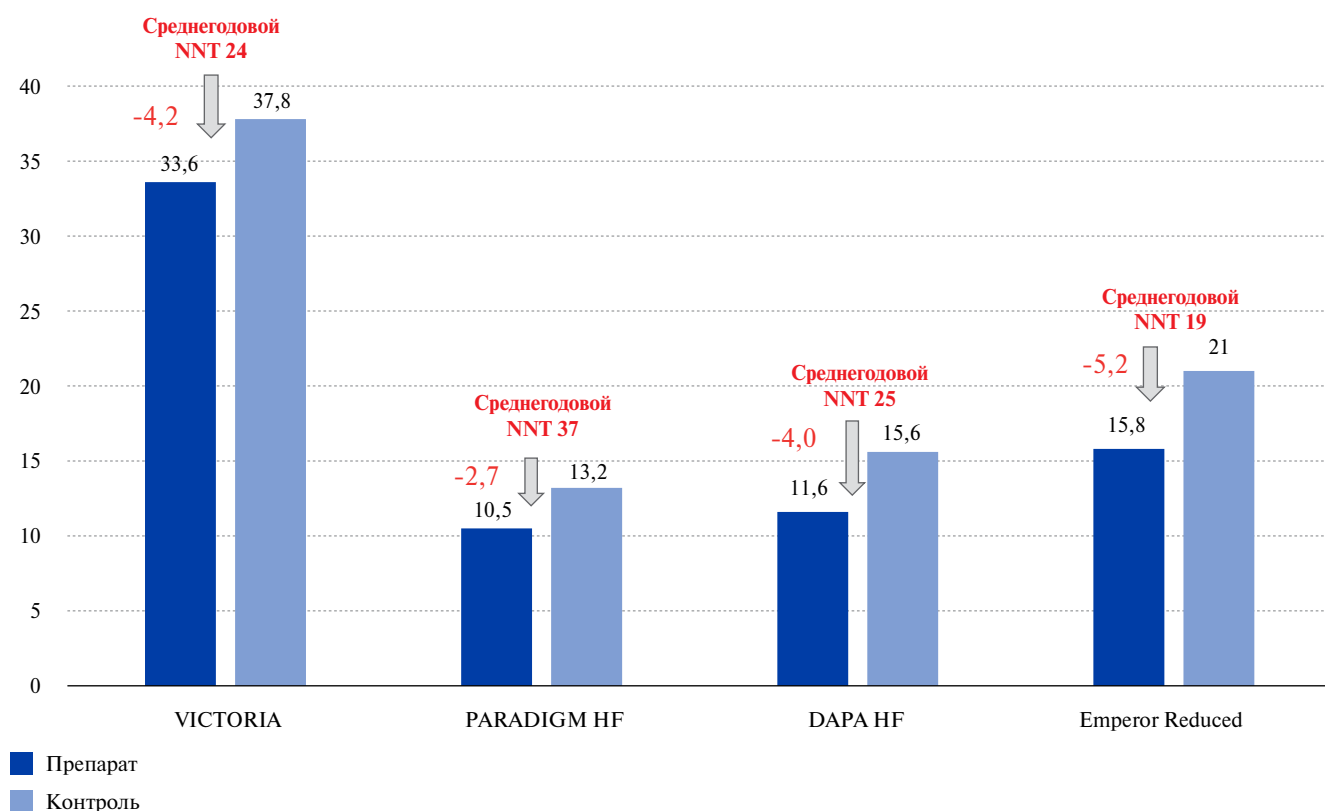


Рис. 2. Риск развития неблагоприятных исходов и снижение абсолютного риска в рассматриваемых исследованиях.

Примечание: NNT — number need to treat — число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, по сравнению с контрольной группой. $NNT = 1/\text{абсолютное снижение риска}$.

Таблица 2

Различия по общей смертности или смертности от осложнений ССЗ в ходе выполнения исследований, включавших пациентов с СНнФВ

Исследование, год	Смертность в группе вмешательства, %	Смертность в группе контроля, %	Различие по смертности между группами, %	Снижение ОР смерти, %	Продолжительность наблюдения
CONSENSUS, 1987 [4]	26,0	44,0	8,0	40*	6 мес.**
SOLVD, 1991 [3]	35,2	39,7	4,5	16*	41,4 мес.**
CIBIS II, 1999 [6]	11,8	17,3	5,5	34*	15 мес.**
MERIT-HF, 1999 [7]	7,2	11,0	3,8	34*	12 мес.**
RALES, 1999 [8]	35,0	46,0	11,0	30*	24 мес.**
EMPHASES-HF, 2011 [9]	12,5	15,5	3,0	24*	21 мес.***
PARADIGM-HF, 2014 [12]	17,0	19,8	2,8	20*	27 мес.***
DAPA-HF, 2019 [23]	11,6	13,9	2,3	17*	18,2 мес.***
VICTORIA, 2020 [15]	20,3	21,2	0,9	—	10,8 мес.***

Примечание: * — статистически значимое снижение общей смертности; ** — средняя продолжительность наблюдения; *** — медиана продолжительности наблюдения.

Сокращение: ОР — отношение рисков.

указывают на сохранение преимуществ приема веригуата по сравнению с плацебо у пациентов с более выраженной СН.

В то же время результаты анализа в подгруппах исследований PARADIGM-HF и DAPA-HF свидетельствовали о том, что у пациентов с III или IV ФК NYHA эффективность применения как сакубитри-

ла/валсартана, так и дапаглифлозина была менее выраженной [12, 23]. Более того, в исследовании PARADIGM-HF отмечалось статистически значимое взаимодействие между ФК NYHA и эффективностью приема сакубитрила/валсартана для снижения основного показателя (р для взаимодействия 0,03) [12]. Такие данные согласуются с результатами

исследования LIFE, не показавшего преимуществ сакубитрил-валсартана над валсартаном у пациентов с тяжелой хронической СН (advanced heart failure), имевших IV ФК, в отношении снижения уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида [24].

Можно ли сравнивать результаты исследований PARADIGM-HF, DAPA-HF и VICTORIA, EMPEROR-Reduced по показателю смертности от осложнений ССЗ?

Во всех четырех обсуждаемых исследованиях было отмечено существенное и статистически значимое снижение частоты первой госпитализации по поводу СН. Однако до сих пор многие эксперты считают, что общую смертность или смертность от осложнений ССЗ следует считать наиболее важным компонентом основного комбинированного показателя при оценке результатов исследований, включавших пациентов с СНФВ. Тем не менее такое суждение не соответствует контексту современных крупных исследований, включавших таких пациентов. Дело в том, что для надежного доказательства снижения смертности от осложнений ССЗ за счет терапии необходимо выполнение анализа данного показателя как отдельного критерия оценки — т.е. оценки риска смерти от всех причин и смерти от ССЗ как отдельных вторичных точек. Следует также учитывать, что чем больше дополнительных показателей оценивают, тем больше вероятность, что хотя бы по одному из них будут случайные различия. В связи с этим в оценке дополнительных показателей используются поправки на множественные сравнения или иерархический подход при оценке исходов, при котором последовательно оценивают статистическую значимость различий по заранее сделанному плану. Так, в исследовании DAPA-HF использовался иерархический подход к оценке дополнительных показателей, и оценка смертности от любой причины должна была проводиться только при подтверждении статистической значимости различий по показателю частоты ухудшения функции почек, т.е. по показателю, занимающему в иерархии более высокое положение. Поскольку различий по такому показателю достигнуто не было, надежная трактовка данных о смертности становилась невозможной. В то же время в исследовании PARADIGM-HF в ходе выполнения иерархического анализа дополнительных показателей смерть от всех причин оценивалась сразу же после оценки основного показателя, а оценка "почечных исходов" располагалась в иерархии ниже [12]. Это дает основание считать, что в исследовании PARADIGM-HF смертность снижалась, хотя была лишь дополнительным показателем.

Следует отметить, что достичь различий по смертности в современных исследованиях по оценке эф-

фективности вмешательств у пациентов с СНФВ намного труднее, чем в ходе выполнения ранних исследований, включавших пациентов с таким типом СН. Такую закономерность можно легко проследить, проанализировав данные, представленные в таблице 2. Несмотря на вариабельность различий по смертности между группами, которая могла быть обусловлена различиями по выраженности СН у участников исследований и/или по продолжительности наблюдения, обращает внимание в целом *тенденция к уменьшению выраженности различий между группами по общей смертности в более современных исследованиях, что, по-видимому, обусловлено прежде всего более эффективной базовой терапией в обеих группах, а также тенденцией к уменьшению продолжительности наблюдения за пациентами в ходе выполнения исследований*. Очевидно, что в таких условиях статистическая мощность исследований для оценки влияния исследуемого препарата на смертность (тем более как основного показателя, как это было в ранних исследованиях) становится недостаточной. Как уже говорилось выше, в современных исследованиях в некоторых случаях смертность или смертность от осложнений ССЗ оценивают с помощью иерархического подхода, но даже в таких случаях, несмотря на очевидно высокую клиническую значимость таких исходов, они располагаются обычно в нижней части иерархии, что отражает представление авторов исследования о невысокой вероятности достижения преимущества вмешательства по влиянию на смертность [25].

Таким образом, несмотря на важность анализа компонентов основного показателя, который выполняют для ответа на вопрос об однонаправленности их изменений, оценивать результаты исследования или сравнивать результаты исследования (с определенными допущениями об ограниченных возможностях такого сравнения) можно только по тем показателям, которые оценивались с помощью иерархического подхода. Но в любом случае в первую очередь следует учитывать основной показатель в целом.

Переносимость лекарственных препаратов для лечения СН у пациентов с выраженными клиническими проявлениями заболевания

При сравнении лекарственных средств их переносимость, особенно, у пациентов с более выраженной СН, становится важным показателем, т.к. от переносимости зависит возможность подбора доз и степень соблюдения предписанной терапии.

При оценке четырех исследований видно, что все изученные препараты имеют хороший профиль безопасности и переносимости.

Так, в исследовании PARADIGM HF терапия отменялась реже в группе сакубитрила-валсартана по сравнению с группой эналаприла (у 10,7% и 12,3%

пациентов, соответственно, $p=0,03$), а основным побочным эффектом была артериальная гипотония. В исследовании VICTORIA не отмечалось статистически значимого увеличения случаев гипотонии (у 9,1% и 7,9% пациентов в группе верицигуата и в группе плацебо, соответственно, $p=0,12$) и ухудшения функции почек на фоне применения верицигуата.

Следует отметить, что дизайном исследования PARADIGM-HF был предусмотрен вводный период с применением исследуемых препаратов у всех пациентов, в рамках которого у 2079 из 10513 пациентов была отмечена их непереносимость, приведшая к их исключению из исследования. В то же время в других исследованиях такого вводного периода не было и исследуемые препараты с использованием слепого метода назначались сразу после рандомизации.

Сравнительная эффективность комбинированной базовой терапии для лечения СН

Учитывая независимый механизм действия, применение верицигуата вместе с компонентами стандартной терапии является целесообразным для снижения высокого остаточного риска неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших эпизод декомпенсации СНФВ. Вместе с тем, с учетом вероятности ограниченной переносимости многих из компонентов базовой терапии СНФВ, возникает вопрос о том, в какой степени использование верицигуата вместо других современных компонентов базовой терапии позволит сохранить в целом эффект комбинированной терапии. Очевидно, что дать точный ответ на такой вопрос не представляется возможным без соответствующих результатов РКИ. Поэтому приходится обращаться к результатам сетевого метаанализа, представляющего собой относительно новый статистический метод, который позволяет выполнять как прямые, так и непрямые сравнения, даже в тех случаях, когда прямое сравнение эффективности различных тактик лечения не проводилось [26].

В анализ были включены исследования, результаты которых были опубликованы с января 1987г по январь 2020г. В них изучалась эффективность применения иАПФ, БРА, β -блокаторов, АМКР, дигоксина, сочетания гидралазина и изосорбида динитрата, ивабрадина, сакубитрила/валсартана, ингибиторов НГЛТ2, верицигуата и омекамтива мекарбила. Эффективность разных вариантов комбинированной терапии оценивали по основному показателю общей смертности. Увеличение продолжительности жизни за счет определенной комбинированной терапии оценивали с использованием данных 2 крупных когорт пациентов с СНФВ. Было найдено 75 РКИ, в целом включивших 95444 пациента. Наиболее выраженное снижение смертности достигалось за счет сочетанной терапии сакубитрилом/валсартаном, β -блокаторов, АМКР и ингибитором НГЛТ2 (ОР

0,39 при 95% ДИ: 0,31-0,49 при сравнении с отсутствием терапии). "Замена" в 4-компонентной терапии ингибитора НГЛТ2 на верицигуат сопровождалась статистически сопоставимым влиянием на смертность по сравнению с отсутствием терапии (ОР 0,41 при 95% ДИ: 0,32-0,53). Комбинированная терапия, включавшая иАПФ, β -блокатор, АМКР и верицигуат, т.е. в отсутствие сакубитрила/валсартана и ингибитора НГЛТ2, сопровождалась более выраженным влиянием на общую смертность (ОР 0,49 при 95% ДИ: 0,39-0,62) по сравнению с 3-компонентной терапией иАПФ, β -блокатором и АМКР (ОР 0,52 при 95% ДИ: 0,44-0,61). Данные о 4-компонентной терапии, включающей β -блокатор, АМКР, ингибитор НГЛТ2 и верицигуат, не были представлены. При всей условности сравнений, выполненных с помощью сетевого метаанализа, полученные данные подтверждают эффективность современной сочетанной 4-компонентной терапии, включающей не только давно изученные препараты, но и такие современные препараты, как сакубитрил/валсартан, ингибитор НГЛТ2 или верицигуат.

Заключение

В ходе выполнения всех 4 РКИ (PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и VICTORIA) было достигнуто однонаправленное снижение как частоты госпитализаций, так и смертности от осложнений ССЗ, однако учитывая существенное ограничение медианы продолжительности наблюдения в исследовании VICTORIA, трактовать отдельно данные о влиянии терапии на смертность не представляется обоснованным. Более того, отличия критериев включения и популяций пациентов в отдельных РКИ при СНФВ свидетельствуют о неправомерности прямого сравнения результатов. Сопоставление результатов исследований с учетом различий по абсолютному риску дает более точное представление о реальном эффекте применяемой в исследованиях терапии. Несмотря на то, что изолированный анализ отношений рисков для основного показателя создает впечатление о различной эффективности препаратов для терапии СНФВ, при сравнении результатов по эффективности в течение 1 года лечения или по снижению частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в течение 12 мес. становится очевидным сходство сакубитрила/валсартана, дапаглифлозина, эмпаглифлозина и верицигуата по величине терапевтического эффекта. Поскольку анализировать данные о снижении абсолютного риска следует с учетом исходного риска в исследуемой популяции, снижение абсолютного риска следует рассматривать одновременно со степенью снижения относительного риска. Следует учитывать, что различия между исследованиями по выраженности снижения абсолютного риска могут быть обусловлены разли-

чениями между исследуемыми популяциями по исходному риску развития неблагоприятных исходов.

Несмотря на то, что оптимальным подходом к оценке сравнительной эффективности остается прямое сравнение в ходе выполнения РКИ, такое сравнение во многих случаях невозможно и вряд ли когда-либо будет возможно. В таких случаях, по мнению экспертов [18], альтернативным и обоснованным подходом считают сравнение результатов исследования с учетом критериев включения и исходного риска, что позволяет ответить на вопрос о том, в какой степени полученные в исследованиях данные можно распространять на популяцию пациентов с определенными характеристиками, а также оце-

нить частоту развития исходов, продолжительность наблюдения и установленное снижение относительного и абсолютного риска. В то же время следует помнить о том, что простое сравнение отношений рисков должно считаться неоптимальным, и более того, может вводить в заблуждение. При необходимости непрямого сравнения результатов исследований наилучшим подходом считается всесторонняя оценка полученных доказательств эффективности, которая позволяет оценить достоинства препарата в определенной клинической ситуации.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Байер". PP-M_VER-RU-0014-1.

Литература/References

- Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory. *JACC Heart Fail.* 2021;9(1):1-12. doi:10.1016/j.jchf.2020.10.014.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314(24):1547-52. doi:10.1056/NEJM198606123142404.
- Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302. doi:10.1056/NEJM199108013250501.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55. doi:10.1056/NEJM199605233342101.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13. doi:10.1016/S0140-6736(98)11181-9.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7. doi:10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi:10.1056/NEJM199909023411001.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al.; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049-57. doi:10.1056/NEJMoa042934.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
- Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail.* 2020;13(6):e007132. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al.; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al.; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):105-16. doi:10.1056/NEJMoa2025797.
- DeVore AD, Hill CL, Thomas L, et al. Patient, Provider, and Practice Characteristics Associated With Sacubitril/Valsartan Use in the United States. *Circ Heart Fail.* 2018;11(9):e005400. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005400.
- Butler J, Anstrom KJ, Armstrong PW. Comparing the Benefit of Novel Therapies Across Clinical Trials: Insights From the VICTORIA Trial. *Circulation.* 2020;142(8):717-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047086.
- Sedgwick P. Hazards and hazard ratios. *BMJ.* 2012;345. doi:10.1136/bmj.e5980.
- Sedgwick P, Joecks K. Interpreting hazard ratios. *BMJ.* 2015;351:h4631. doi:10.1136/bmj.h4631.
- Sutradhar R, Austin PC. Relative rates not relative risks: addressing a widespread misinterpretation of hazard ratios. *Ann Epidemiol.* 2018;28(1):54-7. doi:10.1016/j.annepidem.2017.10.014.
- Zhao L, Claggett B, Tian L, et al. On the restricted mean survival time curve in survival analysis. *Biometrics.* 2016;72(1):215-21. doi:10.1111/biom.12384.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- Mann DL, Givertz MM, Vader JM, et al.; LIFE Investigators. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7(1):17-25. doi:10.1001/jamacardio.2021.4567.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
- Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med.* 2002;21:2313-24. doi:10.1002/sim.1201.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.