

Новости очередного конгресса европейского общества кардиологов в Риме: очевидное и доказанное – это не одно и то же

Сергей Юрьевич Марцевич*, Наталья Петровна Кутишенко

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр 3

Освещаются новости конгресса Европейского общества кардиологов (Рим, 2016 г.). Обсуждаются результаты последних рандомизированных контролируемых исследований, данные наблюдательных исследований (регистров), общие проблемы в представлении и интерпретации полученных данных.

Ключевые слова: Европейское общество кардиологов, сердечно-сосудистые заболевания, рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, регистры.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Новости очередного конгресса европейского общества кардиологов в Риме: очевидное и доказанное – это не одно и то же. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):610-613. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-610-613

News of the Annual Congress of the European Society of Cardiology in Rome: the Obvious and Proven – it's not the Same Thing

Sergey Yu. Martsevich*, Natalya P. Kutishenko

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990, Russia

News of the European Society of Cardiology Congress (Rome, 2016) is reviewed. The results of recent randomized controlled trials, observational studies (registers) data, common problems in the presentation and interpretation of the reviewed data are discussed.

Keywords: European Society of Cardiology, cardiovascular disease, randomized controlled trials, observational studies, registries.

For citation: Martsevich S. Yu., Kutishenko N.P. News of the Annual Congress of the European Society of Cardiology in Rome: the Obvious and Proven – it's not the Same Thing. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):610-613. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-610-613

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): SMartsevich@gnicpm.ru

С 26 по 31 августа 2016 г. в Риме проходил очередной конгресс Европейского общества кардиологов, собравший рекордное количество делегатов – 33050 человек (в 2015 г. в Лондоне собралось 32773 человека), подтвердивший статус самого крупного медицинского конгресса в мире.

Результаты недавно закончившихся рандомизированных контролируемых исследований

Как всегда, в первую очередь всех интересовали результаты недавно закончившихся рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на которых, как известно, основываются современные клинические рекомендации (КР). На этот раз результаты новых РКИ оказались, как никогда, неожиданными, в большинстве завершившихся РКИ получен результат, противопо-

ложный ожидаемому. Данные ряда РКИ иногда не соответствовали давно сложившимся представлениям и входили в противоречие с существующей клинической практикой.

Пожалуй, наилучшим примером таких исследований является крупнейшее по длительному наблюдению исследований ишемической болезни сердца (ИБС) у больных, подвергшихся стентированию коронарных артерий, РКИ NORSTENT (The Norwegian Coronary Stent Trial). В это исследование включены 9013 больных ИБС (как с острым коронарным синдромом, так и со стабильно протекающей ИБС), которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и после рандомизации устанавливался либо обычный непокрытый металлический стент (4509 больных), либо современный стент с лекарственным покрытием 4504 больных). Первичной конечной точкой (ПКТ) была либо смерть от любой

Received / Поступила: 17.10.2016

Accepted / Принята в печать: 18.10.2016

причины, либо нефатальный инфаркт миокарда. Средний срок наблюдения за больными составил 5 лет. Анализ полученных данных показал, что никаких преимуществ в отношении улучшения исходов ИБС стенты с лекарственным покрытием (в сравнении с обычными стентами) не имеют: частота ПКТ у больных, которым были установлены стенты с лекарственным покрытием, составила 16,6%, а у больных, которым были установлены обычные стенты – 17,1% [относительный риск (ОР)=0,98; p=0,66]. Результаты исследования NORSTENT заставили задуматься об изменении существующих КР, отдающих в настоящее время явное предпочтение стентам с лекарственным покрытием.

В исследовании ANTARCTIC (Assessment of a Normal versus Tailored dose of prasugrel after stenting in patients Aged ≥ 75 years to Reduce the Composite of bleeding, stent Thrombosis Ischemic Complications) обратились к давней проблеме индивидуализации терапии антиагрегантами для повышения их эффективности. Как известно, первоначальные надежды на помощь генотипирования в выявлении больных, устойчивых к действию антиагрегантов, не оправдались. Контроль за агрегацией тромбоцитов с целью выявления слабо реагирующих на антиагреганты больных с последующим титрованием дозы клопидогрела также не привел к повышению эффективности терапии (исследование GRAVITAS). В исследовании ARCTIC, предшествовавшем исследованию ANTARCTIC, пытались повысить эффективность двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) с применением клопидогрела с помощью метода VerifyNow, позволяющего быстро выявить больных с пониженной чувствительностью к антиагрегантному действию клопидогрела. Этим больным доза клопидогрела подбиралась индивидуально, однако и в этом случае не было выявлено никаких преимуществ индивидуализированной ДАТ по сравнению со стандартной.

В исследовании ANTARCTIC у больных с острым коронарным синдромом, которым проводилось ЧКВ, в качестве стандартного препарата использовался прасугрел, контрольная группа получала этот препарат в стандартной дозе 5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Основная же группа получала индивидуализированную с помощью метода VerifyNow ДАТ, в которую входили прасугрел или клопидогрел, причем дозы препаратов через определенное время могли корректироваться на основании того же метода. Однако и такая индивидуализированная терапия не привела к улучшению отдаленных исходов заболевания (средний срок наблюдения более 1 года), более того, она не была более безопасной. Все это позволило авторам прийти к следующему выводу: «Исследование ANTARCTIC, как и исследование ARCTIC, подтверждает нецелесообразность мониторинга функции тромбоцитов для индивидуализации терапии. Отрицательный результат

не зависел от уровня риска и используемого препарата из группы антагонистов P2Y₁₂-рецепторов».

В исследовании PRAGUE-18 впервые проводилось прямое сравнение двух современных антиагрегантов – прасугрела и тикагрелора при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Было рандомизировано 1230 больных. Частота ПКТ (смерть, рецидив инфаркта миокарда, инсульт, сильное кровотечение или необходимость повторной реваскуляризации) не отличалась между двумя группами через 7 и 30 дней (контрольные сроки наблюдения), что позволило авторам сделать вывод об отсутствии различий у этих двух препаратов. Однако целый ряд методических дефектов исследования (недостаточная статистическая мощность, слабый контроль за приверженностью терапии после 7-го дня наблюдения и др.) заставляют проявить осторожность в трактовке результатов этого очень важного по поставленной цели исследования.

В исследовании NIPPON, проводившемся в Японии, была поставлена очень важная с клинической точки зрения задача – сравнить эффективность и безопасность ДАТ разной продолжительности – 6 и 18 мес после установки биоразрывимых стентов. Было рандомизировано 2772 больных, имеющих показания к проведению ЧКВ. ПКТ было развитие «нежелательных клинических и цереброваскулярных событий». Анализ проводился по методу «non-inferior». Он показал, что 6-месячная ДАТ не уступает 18-месячной по вероятности наступления ПКТ. Частота кровотечений не различалась в обеих группах. Авторы отметили целый ряд ограничений своего исследования (в первую очередь, в отношении контроля за приверженностью назначенной терапии). Тем не менее, это исследование является очередным доказательством того, что длительность ДАТ после ЧКВ может быть сокращена.

Целый ряд РКИ был посвящен изучению эффективности гиполипидемической терапии. В исследовании ACCELERATE обратились к изучению еще одного препарата из группы так называемых трапибов, или СЕТР-ингибиторов (cholesterylester transfer protein inhibitor), т.е. препаратов, являющихся ингибиторами транспортного белка холестерина эфиров. Как известно, эта группа представлена несколькими препаратами. Первый из них – торсетрапиб в исследовании ILLUMINATE, значительно улучшая показатели липидного обмена, отрицательно повлиял на показатели смертности. Другие препараты этой группы в РКИ давали нейтральный результат в отношении влияния на исходы болезни. В исследовании ACCELERATE участвовали 12092 больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Половине из них к лечению добавляли эвасетрапиб, половине – плацебо. Почти все больные исходно получали статины, причем половина из них – в высоких дозах. ПКТ в исследовании была сердечно-сосудистая смерть,

инсульт, экстренная реваскуляризация коронарных артерий или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Средняя продолжительность наблюдения составила 26 мес. У группы больных, которым к лечению был добавлен эвасетрапиб, наблюдали значительное снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и не менее значительное повышение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (по сравнению с контрольной группой, получавшей только статины). По современным представлениям можно было с высокой долей вероятности ожидать, что результатом таких изменений уровня липидов станет существенное улучшение исходов болезни. Однако никакого влияния на вероятность возникновения ПКТ эвасетрапиб не оказал, его действие ничем не отличалось от плацебо (ОР=1,01; р=0,91). Интересно, что анализ в самых разнообразных подгруппах ни в одной из них не выявил каких-либо преимуществ эвасетрапиба. Участвовавшие в обсуждении результатов исследования ученые однозначно выразили удивление полученными результатами. Неэффективность эвасетрапиба можно объяснить либо тем, что принцип достижения целевых значений ХС ЛПНП применим только к терапии статинами, либо наличием у эвасетрапиба (и, возможно, у всей группы СЕПР-ингибиторов) каких-либо побочных действий, нейтрализующих благоприятное влияние препарата на липидный профиль.

В исследовании HJ-PROPER (Heart Institute of Japan PRoper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetemibe in acute coRonary syndrome), проводившемся, как следует из его названия, в Японии, сравнивали эффективность монотерапии питавастатином и комбинации питавастатина с эзетимибом у 1734 больных с острым коронарным синдромом и дислипидемией. Длительность наблюдения составила около 3 лет, ПКТ являлась смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия или признаки ишемии, требующей проведения реваскуляризации. Как и в предыдущем исследовании, комбинированная гиполипидемическая терапия (питавастатин+эзетимиб) способствовала значительно более выраженному снижению ХС ЛПНП, чем монотерапия питавастатином, однако и в этом случае она не привела к улучшению исходов заболевания (ОР=0,89; р=0,152). Лишь в подгруппе больных с повышенным содержанием ситостерола (маркера абсорбции ХС) добавление эзетимиба способствовало достоверному улучшению исходов заболевания (по данным вторичного анализа). Таким образом, исследование HJ-PROPER также свидетельствует в пользу высказанной гипотезы о том, что достижение целевых цифр ХС ЛПНП не может считаться критерием эффективности терапии при применении других групп гиполипидемических препаратов, отличных от статинов.

Данные проводимых регистров

Результатам, полученным в процессе проведения многочисленных современных регистров, на конгрессе было отведено несколько сессий. Описание конкретных докладов, посвященных этой проблеме, требует отдельной публикации, остановимся лишь на сообщении S.Рососк, впервые представившего результаты 2-х летнего наблюдения за больными, перенесшими острый коронарный синдром. Это исследование EPICOR (long-term follow-up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients), которое проводилось по типу регистра и включало более 20000 больных в разных странах мира. По дизайну исследование очень напоминало российский регистр ЛИС-1, начатый в 2005 г. В нем выполнена оценка данных догоспитального обследования, госпитальной фазы, а также данных отдаленного наблюдения, собранных путем телефонных звонков через 1 и 2 года после выписки пациента из стационара. Проанализировав прогностическую значимость многочисленных факторов, авторы выбрали 5 из них, оказывавших наиболее неблагоприятное влияние на выживаемость больных. Такими факторами оказались возраст, сниженная фракция выброса, невыполнение реваскуляризации или тромболиза в остром периоде инфаркта миокарда, низкие показатели качества жизни (по опроснику EQ-5D), наличие сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе. На основании этих данных авторами была создана формула, позволяющая прогнозировать риск смерти. Разделение всех больных на основании этой формулы на 6 подгрупп риска и последующее сравнение показателей выживаемости между этими группами на основании кривых Каплана-Мейера выявило значительные различия. Авторы считают, что предложенный ими прогностический индекс обладает существенными преимуществами перед используемыми в настоящее время.

Клинические рекомендации

На конгрессе было доложено содержание 5-ти новых КР Европейского общества кардиологов: обновленные варианты рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, дислипидемиям, фибрилляции предсердий. Совершенно новыми КР были рекомендации «Кардио-онко», т.е. рекомендации по улучшению качества лечения онкологических заболеваний с учетом кардиотоксичности используемых химиопрепаратов.

Дискуссии

На конгрессе неоднократно звучали выступления по спорным вопросам кардиологии. В качестве примера можно привести ставшую традицией критическую оценку недавно закончившихся РКИ известным английским биостатистиком S.Рососк, который высказал по-

желание соблюдать четкость и ясность в интерпретации результатов РКИ. Так, например, результаты спланированного по факториальному принципу (2×2) исследования The Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3), касающиеся оценки антигипертензивной (кандесартан/гидрохлоротиазид 16 мг/12,5 мг или плацебо) и гиполипидемической терапии (розувастатин 10 мг или плацебо), были представлены в журнале The New England Journal of Medicine в трех отдельных публикациях. На фоне гиполипидемической терапии комбинированная ПКТ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) регистрировалась существенно реже, чем при приеме плацебо (3,7% и 4,8% соответственно), в то время как антигипертензивная терапия в сравнении с плацебо существенно не повлияла на частоту ПКТ (4,1% и 4,4% соответственно). Как отметил S.Росоцк, если бы результаты исследования HOPE-3 при сравнении всех 4-х вариантов терапии были представлены в одной публикации одновременно с данными анализа межгруппового взаимодействия, то стало бы очевидным отсутствие существенного влияния любого из вариантов лечения на частоту ПКТ, а также и на частоту вторичной конечной точки (ПКТ в комбинации с реваскуляризацией, сердечной недостаточностью или остановкой сердца).

Определенные опасения вызывают результаты исследований, завершившихся преждевременно по причине явного превосходства изучаемого метода лечения. Как считает S.Росоцк, это может отразиться на объективной оценке результатов в виде преувеличения значимости показателей, отражающих эффективность, и в недооценке (недополучении) данных, отражающих безопасность нового терапевтического подхода. Известно, что исследование SPRINT (Systolic Blood Pressure Investigation Trial) было прекращено ранее запланированного срока из-за явного преимущества интенсивной антигипертензивной терапии в сравнении с обычным подходом. Однако раннее прекращение исследования поставило вопросы о безопасности снижения систолического артериального давления ниже 120 мм рт.ст., не исключая тот факт, что число зарегистрированных серьезных нежелательных явлений (эпизоды гипотонии, почечной недостаточности, синкопе, электролитных нарушений) в группе интенсивного лечения, возможно, было бы существенно больше, если бы исследование завершилось в установленный срок.

Интересные результаты были получены в исследовании GAUSS-3 (The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial), продемонстрировавшем существенное преимущество ингибитора PCSK9 в сравнении с эзимибром в снижении ХС ЛПНП (36,1%; 95% доверительный интервал 31,1-41,1%; $p < 0,0001$) у пациентов, не переносивших статины. Эти данные, безусловно, требуют проведения крупных исследований с оценкой влияния ингибиторов PCSK9 на частоту сердечно-сосудистых событий. Однако S.Росоцк высказал определенные сомнения в том, что уровень ХС ЛПНП сможет стать таким же суррогатным показателем для оценки эффективности ингибиторов PCSK9, каким он сейчас является для статинов в отношении показателей выживаемости.

В продолжение темы аккуратности представления данных РКИ S.Росоцк обратил внимание на факты, когда конечные точки, определенные в протоколе, не всегда становятся отражением наиболее существенных результатов исследования, а комбинированные конечные точки, в состав которых входят показатели смертности, часто могут вводить в заблуждение, поэтому данные по смертности требуют особого рассмотрения и анализа.

Заключение

В заключение отметим, что прошедший конгресс дал медицинской науке огромный фактический материал в виде результатов конкретных РКИ, далеко не всегда подтвердивших существовавшие ранее взгляды, даже те, которые считались совершенно очевидными. Этот материал в самое ближайшее время должен быть критически осмыслен и трансформирован в практические рекомендации для клиницистов. Ранее же полученные данные, уже сейчас воплотившиеся в новые КР, должны быть взяты на вооружение практическими врачами в самое ближайшее время.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Статья впервые опубликована на сайте Национального общества доказательной фармакотерапии <http://cardiodrug.ru/news/lenta-novostei/novosti-cat.html>.

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Natalya P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Research of the Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ