

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

НОВОСТИ ОЧЕРЕДНОГО КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (БАРСЕЛОНА, 2014): ОПРАВДАВШИЕСЯ И НЕ ОПРАВДАВШИЕСЯ НАДЕЖДЫ

С.Ю. Марцевич*, Н.П. Кутишенко

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

Освещаются новости конгресса Европейского общества кардиологов (Барселона, 2014). Обсуждаются результаты последних контролируемых клинических исследований, новые клинические рекомендации и данные регистров, представленные на конгрессе.

Ключевые слова: Европейское общество кардиологов, клинические рекомендации, клинические исследования, регистр.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):530-533

News from the annual Congress of European Society of Cardiology (Barcelona 2014): realized and unrealized expectations

S.Y. Martsevich*, N.P. Kutishenko

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

News from Congress of the European Society of Cardiology (Barcelona, 2014) is highlighted. Results of recent controlled clinical trials, new clinical recommendations and registers data that were presented at the Congress are discussed.

Key words: European Society of Cardiology, clinical guidelines, clinical trials, register.
Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):530-533

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

С 30 августа по 3 сентября 2014 г. в городе Барселона (Испания) проходил очередной ежегодный конгресс Европейского Общества Кардиологов (ЕОК), собравший рекордное количество участников (30 331 человек). Как всегда, на конгрессе были представлены результаты только что закончившихся исследований, как контролируемых, так и наблюдательных (выполненных, в первую очередь, в рамках проводящихся медицинских регистров). Кроме того, на конгрессе был представлен целый ряд недавно принятых Обществом клинических рекомендаций (КР).

Результаты контролируемых клинических исследований

На конгрессе были доложены результаты целого ряда недавно закончившихся контролируемых клинических исследований (ККИ), многие из которых с нетерпением ожидалось как учеными, так и практическим врачами. В последнее время стало привычным, что многие ККИ не подтверждают заложенной в них гипотезы и дают отрицательный результат в отношении изучаемого метода лечения или конкретного препарата. Про-

шедший конгресс в целом не стал исключением, однако несколько ККИ продемонстрировали результат лучше ожидаемого, что вселяет оптимизм в отношении появления новых эффективных лекарств и подходов к лечению.

Пожалуй, больше всего впечатлили результаты исследования PARADIGM-HF, в котором у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сравнивали отдаленную эффективность нового препарата, представляющего собой сочетание блокатора рецептора ангиотензина и ингибитора неприлизина (пока не имеющего коммерческого названия и использовавшегося под кодом LCZ696) и традиционно применяемого ингибитора АПФ эналаприла. LCZ696 обладает способностью одновременно блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и повышать уровень эндогенных вазодилататоров [angiotensin receptor blocker and neprilysin inhibitor (ARNI)]. В исследование включили 8442 больных ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (2-4 класса по классификации NYHA). Первичной конечной точкой была смерть или госпитализация по поводу ухудшения течения ХСН. Исследование показало, что LCZ696 на 20% снижал вероятность неблагоприятного исхода заболевания по сравнению с эналаприлом, причем это различие имело высокую статистическую значимость. Авторы исследования полагают, что LCZ696 и подоб-

Сведения об авторах:

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований того же отдела

ные ему препараты могут вскоре заменить ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина в лечении больных ХСН. Следует заметить, что в течение многих лет попытки создать новые лекарства для лечения ХСН заканчивались неудачно, поэтому появление принципиально нового препарата, доказавшего влияние на «жесткие» конечные точки, является большим событием в кардиологии.

Определенный прогресс наметился в гипополипидемической терапии больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Ретроспективный анализ исследования ODYSSEY LONG TERM показал, что алирокумаб, представляющий собой человеческие моноклональные антитела, относящийся к новому классу гипополипидемических препаратов (ингибиторы PCSK9), снижал вероятность сердечно-сосудистых осложнений (сердечной смерти, нефатального инфаркта миокарда, фатального или нефатального мозгового инсульта, нестабильной стенокардии). Три дополнительных исследования, выполненные в рамках исследования ODYSSEY, продемонстрировали выраженную гипополипидемическую активность алирокумаба: частота достижения целевых цифр холестерина липопротеинов низкой плотности (менее 1,8 ммоль/л) у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений достигала 70% и более.

Другой новый гипополипидемический препарат, дарапладиб, являющийся прямым ингибитором липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂, в крупном международном исследовании SOLID-TIMI 52 (13026 больных, госпитализированных в течение последних 30 дней по поводу острого коронарного синдрома), длившемся в среднем 2,5 лет, никак не повлиял на вероятность возникновения первичной конечной точки (смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда или неотложная реваскуляризация по поводу ишемии миокарда). Это уже второе крупное исследование, не выявившее положительного эффекта дарапладиба, что ставит под сомнение перспективы дальнейшего использования этого препарата.

Полное разочарование принесли результаты исследования SIGNIFY. В это ККИ были включены более 19 тысяч больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС), с исходной частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 70 ударов в мин, не имеющих признаков сердечной недостаточности. Этим больным к стандартной терапии добавляли либо плацебо, либо ивабрадин, блокатор I_f-рецепторов, обладающий специфическим действием на синусовый узел и способный за счет этого уменьшать ЧСС. Стратегия лечения больных ИБС длительное время в значительной степени строилась на том, что повышенная ЧСС является одним из факторов риска неблагоприятного прогноза ИБС, соответственно, препараты, уменьшающие

ЧСС, рассматривались как одни из основных в лечении этого заболевания. Благоприятное влияние бета-адреноблокаторов (ББ) на исходы ИБС подтверждало эту точку зрения. Однако, справедливости ради, надо отметить, что это действие ББ было доказано лишь для больных, перенесших инфаркт миокарда или имеющих признаки сердечной недостаточности. Никаких реальных доказательств влияния ББ на прогноз жизни у больных неосложненной ИБС на сегодняшний день не существует.

В ранее проводившихся ККИ, изучавших влияние препарата на отдаленные исходы ИБС, ивабрадин продемонстрировал довольно скромные результаты: отсутствие влияния на первичную конечную точку в исследовании BEAUTIFUL (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда или сердечной недостаточности), достоверное влияние на таковую в исследовании SHIFT у больных с ИБС и сердечной недостаточностью (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ухудшения сердечной недостаточности), которое, правда, было обусловлено влиянием на второй компонент этой конечной точки (частоту госпитализаций), а не на показатели смертности.

В исследовании SIGNIFY ивабрадин, назначаемый в дозах 5-10 мг 2 раза в день, несмотря на вызываемое им существенное уменьшение ЧСС, не оказал никакого влияния на вероятность возникновения первичной конечной точки – сердечно-сосудистой смерти или нефатального инфаркта миокарда. В подгруппе больных с типичной стенокардией напряжения (их было более половины) ивабрадин проявлял отчетливое антиангинальное действие, однако и здесь не показал положительного влияния на исход заболевания. Более того, в этой подгруппе ивабрадин достоверно увеличивал (по сравнению с плацебо) риск возникновения первичной конечной точки ($p=0,018$).

Побочные действия ивабрадина в исследовании SIGNIFY в целом были типичными для этого препарата, однако, неожиданно было выявлено достоверное увеличение вероятности возникновения фибрилляции предсердий (ФП) среди больных, получавших ивабрадин.

Неудачный в отношении ивабрадина результат исследования SIGNIFY активно обсуждался на конгрессе, высказывались самые разнообразные точки зрения, вплоть до утверждения, что сама гипотеза о необходимости снижения ЧСС у больных стабильной ИБС неверна. Если это так, то ставится под сомнение и необходимость назначения ББ у больных с неосложненной ИБС (хотя все современные клинические рекомендации рассматривают ББ как препараты первого ряда у таких больных). Нельзя исключить, однако, что полученный в отношении ивабрадина результат объ-

ясняется спецификой действия самого препарата (возможно, его побочных действий), а не порочностью гипотезы снижения ЧСС.

Исследование ATLANTIC затронуло проблему, крайне важную практически – целесообразность усиления догоспитальной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме. Оглашению результатов исследования предшествовала оживленная дискуссия о необходимости догоспитального применения P2Y12-ингибиторов при остром коронарном синдроме. Мнения участников этой дискуссии были прямо противоположны. Многие говорили о том, что исследование ATLANTIC внесет ясность в эту проблему. В это исследование были включены 1862 больных с развивающимся острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST сроком менее 6 час. С помощью рандомизации больные были разделены на 2 группы: одной на амбулаторном этапе был назначен тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг в дополнение к аспирину, другая группа получала плацебо на амбулаторном этапе, нагрузочную дозу тикагрелора в 180 мг давали только в клинике. В последующем все больные получали тикагрелор по 90 мг/д в течение 30 дней.

Анализ результатов не выявил различий в частоте развития комбинированных первичных конечных точек между двумя группами больных. Не было различий и в побочных действиях препаратов. При анализе по вторичным конечным точкам была отмечена более низкая частота тромбозов стента в первые 30 дней в группе, получавшей тикагрелор на догоспитальном этапе. Основной вывод исследования звучал не очень обнадеживающе: догоспитальное применение тикагрелора безопасно, но не увеличивает вероятности реперфузии перед проведением коронарной ангиопластики.

Сложный протокол исследования, большое число компонентов конечных точек, проведение дополнительного анализа по вторичным конечным точкам (правда, предусмотренного заранее) создают почву для неоднозначной трактовки результатов этого исследования (спонсированного компанией-производителем тикагрелора). Поэтому есть все основания полагать, что начатая дискуссия о целесообразности догоспитального назначения P2Y12-ингибиторов на этом не закончится.

В исследовании X-VerT включили 1504 больных ФП, которым планировалось проведение фармакологической или электрической кардиоверсии. С помощью рандомизации их разделили на 2 группы: одной назначали ривароксабан в дозе 20 мг, другой – варфарин. Дополнительно больные были разделены на подгруппы в зависимости от сроков проведения кардиоверсии (ранняя или отсроченная). Компонентами первичной комбинированной конечной точки были: инсульт или транзиторная ишемическая атака, периферическая тромбоемболия, инфаркт миокарда, сердечно-сосу-

дистая смерть. При рано проведенной кардиоверсии первичная конечная точка зарегистрирована у 0,71% больных в группе ривароксабана и у 1,02% больных – в группе варфарина. При отсроченной кардиоверсии первичная конечная точка зарегистрирована у 0,24% больных в группе ривароксабана и у 0,93% больных в группе варфарина. Не было выявлено различий в безопасности терапии в зависимости от сроков лечения и использованного антикоагулянта. Авторы исследования сделали вывод о том, что ривароксабан не уступает в эффективности и безопасности варфарину при необходимости предотвращения тромбозов во время и после проведения кардиоверсии, при этом применение ривароксабана может предоставить возможность проведения этой процедуры в более ранние сроки.

В исследовании COPPS-2 больным, которым проводилось хирургическое вмешательство на сердце, периоперативное назначение колхицина не повлияло на вероятность возникновения после операции ФП или появления перикардального/плеврального выпота. Кроме того, колхицин достаточно часто давал побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Все это позволило исследователям сделать вывод о том, что профилактическое назначение колхицина для предотвращения постперикардитомического синдрома не оправдано, целесообразно назначать его лишь при наличии конкретных клинических показаний.

Новые клинические рекомендации

В первую очередь надо отметить клинические рекомендации ЕОК по реваскуляризации миокарда, существенно изменившиеся по сравнению с предыдущей версией, в основном под влиянием результатов исследования SYNTAX [стали доступны данные 5-летнего наблюдения, не выявившие различий в смертности в большинстве подгрупп больных ИБС, которым проводили коронарное шунтирование (КШ) или выполняли чрескожную коронарную ангиопластику (ЧКВ) со стентированием]. Также стали доступны отдаленные результаты наблюдения за больными, которым были установлены новые виды стентов. В новых КР ЧКВ рассматриваются как эквивалент КШ в целом ряде клинических ситуаций, где ранее отдавалось предпочтение КШ. Важно, что в этих КР подробно рассматривается медикаментозная терапия, которая должна быть назначена после процедур реваскуляризации.

В КР по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) определена важность мультидисциплинарного подхода к данному заболеванию, включающего современные технологии визуализации сердца, генетического тестирования, интервенционных вмешательств, установки имплантируемых устройств и фармакотерапии. В КР по диагностике и лечению заболеваний аорты впервые в одном документе ком-

плексно рассматриваются острые и хронические заболевания грудного и брюшного отделов аорты. Данные КР как бы заполнили собой нишу между большим количеством существующих европейских рекомендаций по ведению пациентов с различными заболеваниями сердца и заболеваниями периферических артерий. Спектр заболеваний аорты, включенных в данный документ, достаточно широк, что также свидетельствует о его своевременности и важности. КР по острой эмболии легочной артерии объединили результаты последних исследований в данной области и, в первую очередь, касающихся использования новых антикоагулянтов, как в остром периоде, так и для предупреждения повторных эмболий. Очень важные рекомендации, касающиеся ведения пациентов, для которых наличие сердечно-сосудистых заболеваний может стать причиной осложнений во время несердечных оперативных вмешательств, были подготовлены ЕОК совместно с Европейским Обществом Анестезиологов с привлечением ряда Ассоциаций, Советов и Рабочих групп ЕОК.

Регистры

Уже второй год на конгрессе проводится так называемая «Горячая линия регистров» (Registry Hot Line), на которой докладываются самые последние данные, полученные в самых различных регистрах сердечно-сосудистых заболеваний.

В очередной раз доложены данные крупного международного проспективного регистра GLORIA-AF (50 стран, 56000 больных). Его задачей является охарактеризовать больных с вновь выявленной неклапанной ФП с риском мозгового инсульта (МИ) по шкале CHA₂DS₂-VASc > 1 (т.е., однозначно нуждающихся по современным КР в проведении терапии антикоагулянтами), оценить факторы риска МИ, а также влияние различных видов антитромботической терапии на риск развития МИ. Анализ более чем 10000 больных показал, что 7,6% не получают терапии антикоагулянтами, 11,5% получают аспирин, 32,3% – варфарин, остальные – новые пероральные антикоагулянты (НОАК), среди которых наибольшая доля приходится на дабигатран. Эти данные были подвержены значительной вариабельности в разных странах мира.

Можно ли отменять ББ у больных, перенесших инфаркт миокарда, не имеющих признаков сердечной недостаточности? На этот вопрос попытались ответить с помощью анализа данных французского регистра боль-

ных, перенесших острый инфаркт миокарда в конце 2005 г. (исследование FAST-MI). В этом регистре участвовало 223 клиники во Франции, всего включено 3670 больных. Для 96% больных были доступны данные 5-летнего наблюдения. ББ получали 89% больных. Специальная процедура propensity score matching позволила выделить 2 практически одинаковые группы больных – длительно получавших ББ (280 человек) и прекративших их прием (142 человека). Анализ выживаемости не выявил различий между этими группами. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о том, что терапия ББ благоприятно влияет на прогноз в ранние сроки после ИМ. Прекращение же приема ББ при отсутствии сердечной недостаточности в течение первого года после перенесенного ИМ не увеличивает 5-летней смертности больных.

В США был проведен анализ базы данных пациентов, перенесших ИМ в 2010-2013 гг., которым были назначены статины и ингибиторы АПФ. Изучали влияние приверженности терапии этими препаратами на вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Приверженность оценивали по так называемому показателю PDS (Proportion of Days Covered), т.е. по количеству дней, на которые больным были выписаны рецепты на упомянутые выше лекарства. По степени приверженности больные были разделены на 3 группы (полностью приверженные, частично приверженные и не приверженные терапии). Вероятность сердечно-сосудистых осложнений была существенно ниже у больных с высокой приверженностью, группы с отсутствием приверженности и с частичной приверженностью не отличались между собой по вероятности возникновения осложнений (срок наблюдения – около 3 лет).

Подводя итог, отметим, что многие представленные на конгрессе результаты исследований вселяют оптимизм в отношении их последующего применения в практической медицине. Принятые на конгрессе клинические рекомендации как раз и являются результатом анализа ранее проведенных исследований, предоставляя врачу возможность реализовать на практике то, что было ранее доказано в научных исследованиях. Анализ же данных постоянно проводимых регистров позволяет отследить успешность внедрения этих результатов в широкую медицинскую практику.

Поступила: 20.10.2014

Принята в печать: 20.10.2014