

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНТРОЛИРУЕМЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 2009 ГОДА: ЧТО НОВОГО В ОБЛАСТИ КАРДИОЛОГИИ

С.Ю. Марцевич*, Ю.В. Лукина

Отдел профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.
119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

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

В обзорах, посвященных анализу новых исследований в кардиологии, ранее мы неоднократно отмечали, сколь непросто был путь внедрения новых лекарственных препаратов. В частности, анализируя исследования, доложенные на конгрессах в 2008 г., было отмечено, что они значительно чаще давали отрицательный результат (в отношении выдвигавшейся в них гипотезы), чем положительный. В первую очередь, это касалось результатов изучения новых лекарственных препаратов, что дало повод говорить о наступлении некоего кризиса (после бурного прогресса последних десятилетий XX века) в области клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарств.

Каков будет вывод относительно исследований, результаты которых были доложены в 2009 г.? Сразу отметим, что в 2009 г. закончившихся крупных контролируемых рандомизированных исследований было меньше, чем в 2008, поэтому выводы о дальнейших перспективах делать рано. Тем не менее, обращает на себя внимание тот факт, что, по крайней мере, в одной области — борьбе с тромбообразованием — прогресс оказался очевиден и есть основания говорить о появлении, по крайней мере, двух принципиально новых лекарственных препаратов, обладающих существенными преимуществами перед используемыми в настоящее время.

Как известно, проблема улучшения отдаленных результатов лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) крайне актуальна. Важнейшее место в этой терапии играют препараты, предотвращающие развитие тромбоза за счет антиагрегантного действия. Ранее было показано, что так называемая двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота, АСК плюс клопидогрел) при ОКС имеет преимущества перед терапией только АСК (исследования CURE, COMMIT), однако эта же терапия существенно увеличивает риск кровотечений. Считается, что клопидогрел имеет ряд недостатков, основным среди которых

называют медленное начало его действия (вследствие особенностей фармакокинетики). Относительно недавно был предложен другой препарат этой группы, прасугрел, обладающий более быстрым началом эффекта и более выраженным антиагрегантным действием. В исследовании TRITON-TIMI было показано, что прасугрел более эффективен в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, чем клопидогрел, однако этот препарат был менее безопасен, значительно чаще вызывал кровотечения (в том числе смертельные), чем клопидогрел. За счет этого прасугрел не обладал преимуществами перед клопидогрелом во влиянии на общую смертность. Поэтому поиск новых препаратов этой группы (антагонистов АДФ-рецепторов) активно продолжался, результатом чего стало создание двух новых препаратов — кангрелора и тикагрелора.

Эффективность кангрелора была изучена в двух крупных исследованиях, результаты которых были опубликованы в 2009 г.: CHAMPION PCI и CHAMPION-PLATFORM, которые проводились у больных ОКС. Ни в одном из этих исследований преимущества кангрелора перед клопидогрелом доказаны не были.

Намного интереснее оказались результаты изучения тикагрелора. В исследовании PLATO сравнивали его эффективность и безопасность (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг в сутки) с клопидогрелом (нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг в сутки). 18624 пациентов с ОКС с подъемом ST и последующим стентированием (38%) и без подъема ST и последующим инвазивным или медикаментозным лечением (62%) были рандомизированы в группы тикагрелора и клопидогрела. Лечение продолжалось в течение 6-12 месяцев. Назначение тикагрелора оказывало достоверно более выраженное, чем назначение клопидогрела, влияние на первичную конечную точку эффективности (сердечно-сосудистая смертность, острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт), при этом

частота первичной конечной точки безопасности (выраженного кровотечения) была одинаковой в обеих группах. Результаты исследования PLATO дают основание предполагать, что появился более эффективный и не менее безопасный, чем клопидогрел, антиагрегант, который может существенно улучшить результаты лечения больных с ОКС.

Не менее важной проблемой кардиологии является проблема снижения риска тромбообразования у больных фибрилляцией предсердий. Как известно, «золотым стандартом» этой терапии с позиций доказательной медицины в течение длительного времени является варфарин — препарат, однако, достаточно неудобный в применении и не лишенный серьезных побочных действий. В исследовании RE-LY сравнивали влияние дабигатрана, нового прямого ингибитора тромбина для приема внутрь, и традиционного варфарина на вероятность возникновения мозгового инсульта и тромбоэмболии (первичная конечная точка) у 18 113 больных фибрилляцией предсердий и высоким риском осложнений. Средняя продолжительность лечения составила 2 года. Оказалось, что дабигатран в дозе 110 мг в сутки равноэффективен варфарину, однако более безопасен в отношении выраженных кровотечений. Дабигатран в дозе 150 мг более эффективен, чем варфарин, в предупреждении мозгового инсульта и тромбоэмболии при одинаковом риске выраженных кровотечений, однако чаще вызывает диспепсию и неопасные желудочно-кишечные кровотечения. Если данные исследования RE-LY подтвердятся в других исследованиях, можно будет утверждать, что в арсенале практического врача появился более эффективный, удобный и безопасный, чем варфарин, антикоагулянт.

На сегодняшний день, однако, практический врач должен решать, каким образом максимально предотвратить риск тромботических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с помощью доступных традиционных препаратов. В решении этого вопроса весьма важными могут оказаться результаты исследования ACTIVE-A. В нем было показано, что добавление клопидогрела к АСК существенно снижает риск серьезных сердечно-сосудистых событий (по сравнению с назначением только АСК) у больных постоянной формой фибрилляции предсердий и высоким риском осложнений, которым не может быть назначена терапия антагонистами витамина К (непрямыми антикоагулянтами, в первую очередь варфарином).

Оказалось, что добавление клопидогрела существенно снижает вероятность мозгового инсульта, при этом, однако, клопидогрел существенно увеличивал риск появления серьезных кровотечений. Напомним, что несколько лет назад были опубликованы результаты исследования ACTIVE-W, в котором проводилось пря-

мое сравнение клопидогрела в сочетании с АСК и варфарином. В этом исследовании было показано, что назначение варфарина более эффективно в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение комбинации клопидогрела и АСК. Таким образом, основываясь на результатах этих двух исследований, можно сделать следующий вывод в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий и в первую очередь мозгового инсульта у больных фибрилляцией предсердий: наиболее эффективен и, соответственно, наиболее показан в таких случаях варфарин; при невозможности его назначения следует использовать комбинацию клопидогрела и АСК; назначение только АСК возможно либо у больных с невысоким риском осложнений, либо при непереносимости такой комбинации.

В других областях кардиологии прогресс оказался весьма скромным. Несколько неожиданными (но только на первый взгляд) оказались результаты исследования OMEGA, в котором не подтвердилась гипотеза о положительном влиянии препаратов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ОПЖК) на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда. Ранее в исследовании GISSI-HF было продемонстрировано небольшое, но статистически значимое положительное влияние ОПЖК на прогноз жизни больных с сердечной недостаточностью, из чего был сделан вывод (вполне обоснованный с точки зрения доказательной медицины) о целесообразности добавления ОПЖК в терапию больных хронической сердечной недостаточностью. Контролируемое двойное слепое исследование OMEGA проводилось в 104 центрах Германии и включило 3851 больных инфарктом миокарда. 1940 больным (основная группа) к лечению был добавлен препарат ОПЖК, содержащий 460 мг эйкозопентаеновой кислоты и 380 мг докозагексаеновой кислоты, остальным больным (контрольная группа) к лечению добавили 1 г оливкового масла в день. Наблюдение за больными продолжалось 1 год. Средний возраст больных составил 64 года, у четверти больных регистрировались признаки сердечной недостаточности (фракция выброса менее 45%). Около ¾ больных в остром периоде была сделана коронарная ангиопластика, практически все больные получали комбинированную антиагрегантную терапию, антигипертензивные препараты (бета-блокаторы — 85%, ингибиторы АПФ — 69%), а также статины (81%). Частота внезапной сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка) оказалась невысокой и была абсолютно одинаковой в обеих группах (1,5%). Однако и по вторичным конечным точкам (общая смертность, повторный инфаркт миокарда, мозговой инсульт и др.) никаких различий между основной и контрольной группами выявлено не было. Отрица-

тельный результат исследования объясняют по-разному. Некоторые считают, что включенные больные получали максимально возможную по эффективности терапию, улучшить которую уже практически невозможно. Однако, учитывая отрицательные результаты сразу двух недавно проведенных мета-анализов в отношении эффективности ОПЖК в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, результаты исследования OMEGA также представляются вполне логичными.

В исследовании AURORA проверялась гипотеза, могут ли статины улучшить выживаемость больных с конечной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе (2776 больных, возраст от 50 до 80 лет). Добавление к терапии розувастатина в дозе 10 мг вызывало существенное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (в среднем на 43%), триглицеридов и С-реактивного белка. Однако частота возникновения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный мозговой инсульт) была одинаковой в группе, получавшей розувастатин, и в группе, получавшей плацебо (срок наблюдения в среднем составил 4 года). Результаты исследования AURORA, как и результаты недавнего исследования CORONA (изучение розувастатина у больных с хронической сердечной недостаточностью) наглядно продемонстрировали, что способности статинов не безграничны и что наивно искать препарат, решающий сразу все проблемы лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Тем не менее, в тех областях, где статины уже хорошо себя зарекомендовали, нередко находятся новые формы их использования. В небольшом, но крайне важном для практического здравоохранения исследовании ARMYDA-RECAPTURE изучали, повлияет ли «нагрузочная» доза аторвастатина на отдаленные результаты ангиопластики (80 мг за 12 ч до процедуры и 40 мг за 2 ч до процедуры) у 352 больных ИБС (как хронически протекающей, так и при ОКС), которые уже находились на длительной терапии разными препаратами из группы статинов. Оказалось, что добавление «нагрузочной» дозы аторвастатина существенно уменьшало вероятность возникновения первичной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или необходимости в реваскуляризации в течение 30 дней наблюдения (частота достижения первичной конечной точки в группе, получавшей плацебо, составила 9,1%, а в группе, получавшей «нагрузочную» дозу аторвастатина, — 3,4%). Простота, доступность и безопасность использованного в данном исследовании подхода, а также впечатляющие отдаленные результаты дают право уже сейчас рекомендовать его использование в клинике.

Новые сомнения в отношении антиатеросклероти-

ческого действия эзетимиба (блокатора обратного всасывания холестерина) посеяло исследование ARBITER 6 — HALTS, в котором у больных ИБС сравнивали эффект добавления к терапии статинами лекарственной формы никотиновой кислоты пролонгированного действия (2 г в день) или эзетимиба (10 мг в день). Добавление никотиновой кислоты в меньшей степени, чем добавление эзетимиба, снижало уровень холестерина ЛНП, однако в большей степени повышало уровень холестерина ЛВП. Добавление эзетимиба никак не влияло на толщину интима-медиа сонных артерий (как и в исследовании ENHANCE), добавление никотиновой кислоты вызывало отчетливое уменьшение этого показателя. Следует отметить, однако, что исследование было прекращено досрочно, что могло, по мнению некоторых исследователей, привести к преувеличению эффекта никотиновой кислоты. Кроме того, не все согласны с тем, что динамика толщины интимы-медии способна отразить антиатеросклеротический эффект. По-видимому, ясность в ситуацию с эзетимибом внесут результаты исследования IMPROVE-IT, которые станут доступны не ранее 2011 г. (в этом исследовании изучается роль влияния эзетимиба на отдаленный прогноз жизни больных с ОКС).

Нередко исследования, проведенные с уже хорошо известными препаратами, но изучающие их назначение в ином режиме, в определенной степени меняют представление об этих препаратах. Так получилось с представителем антагонистов рецепторов ангиотензина — АРА лозартаном. В исследовании NEAAL, в которое включали больных с систолической сердечной недостаточностью (фракция выброса менее 40%), не переносивших прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ (всего 3846 человек), этот препарат пытались использовать в значительно большей, чем ранее предлагалось, дозе. Применение лозартана (средний срок наблюдения 4,7 лет) в дозе 150 мг в сутки значимо снижало вероятность достижения первичной конечной точки (общая смертность или поступление в стационар по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности) по сравнению с применением этого же препарата в дозе 50 мг в сутки ($p=0,027$). Необходимо отметить, однако, что прием большой дозы лозартана достоверно чаще вызывал и побочные действия (гиперкалиемию, гипотонию, повышение уровня креатинина).

Как известно, в более ранних исследованиях (ELITE-II) лозартан, назначаемый в максимальной дозе 50 мг в сутки, не показал преимуществ перед ИАПФ каптоприлом и не рассматривался в клинических рекомендациях (во всяком случае, Европейского общества кардиологов) как препарат, обладающий доказанной эффективностью у больных с хронической сердечной недостаточностью. По-видимому, данные ис-

следования HEAAL дают основания рассматривать лозартан (наряду с валсартаном и кандесартаном) как препарат, показанный для лечения таких больных, правда лишь тех, кто не переносит прием ИАПФ (поскольку только такие больные включались в исследование HEAAL).

Нельзя не обратить внимания на результаты опубликованного в 2009 г. исследования TIPS, в котором изучались возможность и безопасность применения комбинированного лекарственного препарата Поликап, направленного на коррекцию сразу нескольких факторов риска. В состав Поликапа входят тиазидный диуретик гидрохлортиазид, бета-блокатор атенолол, ингибитор АПФ рамиприл, симвастатин и АСК. Первоначально предлагалось использовать аналогичный препарат (Полипил) во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, однако никаких клинических исследований с препаратом Полипил не проводилось.

В исследовании TIPS Поликап назначался в качестве первичной профилактики 2053 лицам в возрасте 45–80 лет, имеющим хотя бы один из ряда факторов риска (курение, сахарный диабет, повышенное систолическое и/или диастолическое АД, ожирение, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности или пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности). Изучали действие препарата на так называемые «суррогатные» конечные точки. Поликап хорошо переносился при длительном назначении и позволял, как правило, поддерживать уровень АД и липидов на целевом уровне, существенно сни-

жая за счет этого расчетные показатели риска сердечно-сосудистых осложнений. Важно, что все составляющие Поликапа — качественные дженерики, за счет этого его стоимость очень невысока.

Однако остается множество вопросов, связанных с возможностью и целесообразностью использования таких препаратов в качестве средств первичной профилактики. В первую очередь неясно, все ли лица, имеющие 1 или 2 фактора риска, должны получать столь мощную лекарственную терапию. Окончательно неясна и роль АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому целесообразность включения этого препарата в состав комбинированной таблетки также спорна.

Заявлено, что создатели Поликапа вскоре планируют начать крупное контролируемое рандомизированное исследование, изучающее роль этого препарата в первичной профилактике с учетом его влияния на жесткие конечные точки. Безусловно, что результат этого исследования (если оно все же будет проведено) будет крайне интересен и с научной, и с практической точки зрения.

Подводя итог, отметим, что результаты новых контролируемых исследований независимо от того, подтвердилась или нет заложенная в них гипотеза, внесли очень значительный вклад в доказательную медицину, что, безусловно, найдет отражение в современных клинических рекомендациях и еще больше расширит возможности практического врача в предупреждении осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.