НОВОСТИ ПОСЛЕДНЕГО КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГИИ (НОВЫЙ ОРЛЕАН, 2–5 АПРЕЛЯ 2011 Г.)

С.Ю. Марцевич[1,2]*, Н.П. Кутишенко[1], Л.Ю. Дроздова[1]

[1] Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

[2] Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

2-5 Апреля 2011 г. в Новом Орлеане (США) состоялся ежегодный конгресс Американской Коллегии Кардиологов. Прошедший конгресс был на редкость небогат на результаты новых рандомизированных контролируемых исследований лекарственных препаратов. Тем не менее, представленные исследования заслуживают внимания.

В исследовании OSCAR (OlmeSartan and Calcium Antagonists Randomized study) [1], которое проводилось в Японии, сравнивали эффективность монотерапии высокими дозами антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) и комбинацией обычных доз АРА с антагонистами кальция. Для этого у 1 217 пожилых больных (65-84 лет) с артериальной гипертонией (АГ) и высоким риском осложнений (наличие сердечно-сосудистых заболеваний, нарушенная функция почек, сахарный диабет) назначали либо АРА олмесартан в суточной дозе 40 мг, либо комбинацию олмесартана с азелнидипином или амлодипином. Срок наблюдения в этом исследовании составил в среднем 3 года. Первичной конечной точкой была смерть от любых причин или любое сердечно-сосудистое осложнение. АД несколько больше (и статистически значимо) снизилось в группе комбинированной терапии олмесартаном и амлодипином. Однако вероятность достижения первичной конечной точки достоверно не отличалась в двух группах больных, более того, отмечена тенденция к худшему результату у больных, получавших высокую дозе АРА (коэффициент риска=1,31; p=0,1717). Лишь в подгруппе больных с наличием сердечно-сосудистых заболеваний эффект комбинированной терапии был более выражен и статистически значим (по сравнению с монотерапией АРА), а у больных с сахарным диабетом, напротив, наблюдалась тенденция (статистически незначимая) к более выраженному эффекту монотерапии АРА.

Нельзя не отметить, что результаты исследования OSCAR входят в определенные противоречия с существующими клиническими рекомендациями по лечению АГ. Необходимо подчеркнуть, однако, что включенная в него популяция больных может существенно отличаться по реакции на лекарственные препараты от лиц европейской расы.

Те же самые группы препаратов изучались и в исследовании NAGOYA HEART STUDY [2]. Его целью было сравнение влияния валсартана (80-160 мг) и амлодипина (5-10 мг) на заболеваемость и смертность у 1 150 больных с АГ и сахарным диабетом 2-го типа или нарушенной толерантностью к глюкозе. Первичная конечная точка этого исследования заключалась в развитии любого сердечно-сосудистого события. Вторичной конечной точкой была общая смертность больных. Исследователи стремились достичь целевых цифр АД (<130/80 мм рт.ст.), для чего к основным изучаемым препаратам при необходимости впоследствии добавляли антигипертензивные препараты других групп. Степень снижения АД оказалась одинаковой в обеих группах. Частота достижения первичной конечной точки была одинаковой в обеих группах (9,4% в группе валсартана и 9,5% в группе амлодипина). Анализ отдельных составляющих первичной конечной точки показал, что лишь в риске развития застойной сердечной недостаточности валсартан имел преимущества перед амлодипином (частота ее появления составила 0,5% и 2,6% при применении валсартана и амлодипина, соответственно). Частота нежелательных явлений (как это ни покажется странным) не различалась (106 в группе валсартана и 112 в группе амлодипина). Частота новых случаев рака (регистрация которых на фоне терапии АРА в настоящее время представляется особенно важной) была одинаковой в обеих группах (22 случая в груп-

Сведения об авторах:
Марцевич Сергей Юрьевич *– д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*
Кутишенко Наталья Петровна *– д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ*
Дроздова Любовь Юрьевна *– м.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ*

пе валсартана и 23 случая в группе амлодипина). Авторы исследования назвали и его ограничения: более низкую, чем ожидалось, частоту сердечно-сосудистых событий в обеих группах больных. Кроме того, в исследование было включено меньшее число больных, чем предполагалось изначально. Результаты этого исследования в принципе не являются неожиданными, хотя авторы не скрывали, что надеялись на лучший эффект валсартана исходя из результатов проведенного ранее исследования KYOTO HEART STUDY [3].

Исследование EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher in rEducing Late Loss After stENTing) [4] в определенном смысле подтвердило высказанное еще в 2009 г. предположение экспертов о том, что некоторым пациентам после установки коронарных стентов с лекарственным покрытием можно ограничить срок приема клопидогрела в составе двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) всего 6-ю мес. В этом относительно небольшом исследовании после установки стентов с лекарственным покрытием после рандомизации 721 пациент получал ДАТ в течение года, а 722 пациента – только в течение первых 6 мес. Первичная конечная точка не была жесткой (такой как, например, общая смертность, инфаркт миокарда, тромбоз в области стента и т.д.), за первичную конечную точку в исследовании EXCELLENT были выбраны изменения в коронарной артерии через год после проведенной процедуры. Результаты исследования показали, что через год наблюдения различий между обеими группами пациентов по данному показателю не было (4,4% против 4,7%), однако в подгруппе пациентов с сахарным диабетом, получавших ДАТ в течение 6 мес, конечные показатели были в три раза хуже, чем у пациентов, лечившихся ДАТ в течение года. Среди пациентов с установленным Cypher Select стентом также была отмечена негативная тенденция в подгруппе получавших ДАТ в течение 6 мес. Результаты EXCELLENT, возможно, будут востребованы при принятии решения о двойной антиагрегантной терапии у пациентов с высоким риском кровотечений или у пациентов, которым предстоит оперативное вмешательство.

Для принятия окончательного решения относительно длительности ДАТ после установки стента с лекарственным покрытием требуются более мощные с точки зрения статистики (15 000-20 000 пациентов) исследования с изучением влияния различных вариантов терапии на жесткие конечные точки. Такое исследование DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) [5] уже начато и в него включены около 2/3 запланированного количества пациентов, изучаемая продолжительность наблюдения в этом исследовании составит 12 против 30 мес. Остается только дождаться результатов этого большого проекта.

В исследовании MAGELLAN (Multicenter, Randomized, Parallel Group Efficacy and Safety Study for the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medically Ill Patients Comparing Rivaroxaban With Enoxaparin) [6] сравнивали эффективность ривароксабана и эноксапарина в предупреждении венозной тромбоэмболии у больных, госпитализированных в связи с различными тяжелыми соматическими заболеваниями (онкологическими, неврологическими, кардиологическими), сопровождающимися значительными ограничениями физической активности. Всего в исследование был включен 8 101 больной, которым назначали либо ривароксабан (внутрь в течение 35 дней), либо подкожно эноксапарин течение 10 дней. Первичной конечной точкой эффективности было развитие тромбоза глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии или смерть, связанная с венозной тромбоэмболией. Конечной точкой безопасности было развитие клинически значимого кровотечения. Анализ показал, что через 10 дней эффективность ривароксабана не уступала эффективности эноксапарина; через 35 дней частота достижения первичной конечной точки в группе эноксапарина была достоверно ниже, чем в группе ривароксабана. Частота кровотечений была достоверно больше в группе ривароксабана, чем в группе эноксапарина. Авторы сделали вывод о том, что необходим дополнительный анализ для выявления групп больных, которые могут получить наибольшую выгоду от применения ривароксабана.

На протяжении всего конгресса неоднократно обсуждались многие актуальные для практического врача проблемы. N. Kaplan, называя основные принципы лечения АГ у пожилых, призывал не снижать АД ниже уровня, достигнутого в рандомизированных контролируемых исследованиях (к чему иногда призывают клинические рекомендации). Основными препаратами, с его точки зрения, должны быть диуретики, в частности хлорталидон, комбинируемый, в первую очередь, с амлодипином. Им были предложены также конкретные методы профилактики ортостатической гипотонии, часто наблюдаемой у пожилых на фоне терапии антигипертензивными препаратами: подъем головного конца кровати на 15°, ношение обтягивающей эластичной одежды, длительные аэробные нагрузки и пр. Как всегда эмоциональный, F. Messerli в очередной раз подверг критике до сих пор широко используемые в США для лечения АГ диуретики и бета-блокаторы. По его мнению, в США эти препараты получают не менее 40 млн больных, что приводит к появлению около 250 тыс новых случаев сахарного диабета ежегодно.

Сразу на нескольких симпозиумах затрагивались проблемы лечения антиагрегантами больных ИБС, особенно перенесших острый коронарный синдром и/или различные инвазивные вмешательства. Интенсивно обсуждался вопрос, насколько новые препараты этого класса (в первую очередь прасугрел и тикагрелор) реально превосходят ставший стандартным за

последние годы клопидогрел. Большинство склонялось к мнению, что на сегодняшний день есть все основания считать тикагрелор наиболее эффективным и безопасным антиагрегантом. Высказывались прямо противоположные суждения и по поводу того, насколько оправданным является применение высоких доз клопидогрела для предотвращения резистентности к нему. Весьма актуален и вопрос выявления больных, резистентных к действию клопидогрела. Использование для этой цели генотипирования, по мнению большинства докладчиков, на сегодняшний день не может напрямую использоваться в практической медицине, хотя сам принцип генотипирования, безусловно, заслуживает дальнейшего изучения.

Представляет интерес и высказанное одним из докладчиков мнение, что следует обсудить вопрос о замене в клинической практике аспирина на клопидогрел в тех случаях, когда сейчас принято назначать только аспирин. До настоящего времени небольшие, но статистически значимые преимущества клопидогрела в эффективности и безопасности по сравнению с аспирином (исследование CAPRIE [7]) не принимались в расчет из-за высокой стоимости оригинального клопидогрела. Теперь, с появлением дешевых дженериков клопидогрела, широкое его назначение станет намного более доступным и, возможно, эти небольшие различия между аспирином и клопидогрелом трансформируются в достаточно значимые цифры предотвращенных тромботических осложнений в масштабах всей популяции больных.

Важно, что в нескольких докладах была подчеркнута необходимость создания для практического врача простых и доступных алгоритмов оценки риска осложнений в конкретных клинических ситуациях. Так, недавно была предложена новая классификация тяжести кровотечений (BARC), а также шкала оценки риска кровотечений после острого коронарного синдрома и инвазивных вмешательств. Большой интерес представляет также доложенный на конгрессе новый алгоритм оценки прогноза жизни больных со стабильно протекающей ИБС, основанный на дополнительном анализе результатов исследования COURAGE [8].

Следует отметить исследование PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve) [9], в котором не изучались лекарственные препараты, но результаты которого очень важны для практического врача при решении вопроса о тактике лечения. В исследование были включены 699 пациентов из 26 центров с критическим стенозом аортального клапана и высоким операционным риском. Пациенты были рандомизированы в группу либо транскатетерной замены клапана – (бедренный доступ [n=244] или трансапикальный доступ [n=104]), либо открытого оперативного вмешательства (n=351). 42 пациента не прошли манипуляции, согласно условиям рандомизации. Результаты исследования показали, что у пациентов, относящихся к категории высокого риска при проведении оперативного вмешательства, транскатетерная замена аортального клапана не уступает обычной операции замены аортального клапана по уровню смертности в течение года. Случаи инсульта и сердечно-сосудистых осложнений были более частыми при транскатетерной замене аортального клапана; кровотечения и новые случаи мерцательной аритмии – при классическом вмешательстве.

В заключение хочется еще раз отметить крайнюю практическую важность доложенных результатов клинических исследований.

Литература

1. Ogawa H., Kim-Mitsuyama S., Jinnouchi T. et al. Rationale, design and patient baseline characteristics of OlmeSartan and calcium antagonists randomized (OSCAR) study: a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients (ClinicalTrials. gov no. NCT00134160). Hypertens Res 2009;32(7):575-80.
2. Matsushita K., Muramatsu T., Kondo T. et al; NAGOYA HEART Study Group. Rationale and design of the NAGOYA HEART Study: comparison between valsartan and amlodipine regarding morbidity and mortality in patients with hypertension and glucose intolerance. J Cardiol 2010;56(1):111-7.
3. Strauss M.H., Hall A.S. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. Eur Heart J 2010;31(2):261-2.
4. Park K.W., Yoon J.H., Kim J.S. et al. Efficacy of Xience/promus versus Cypher in rEducing Late Loss after stENTing (EXCELLENT) trial: study design and rationale of a Korean multicenter prospective randomized trial. Am Heart J. 2009 May;157(5):811-817.
5. Trial watch. DAPT study. Harv Heart Lett 2010;20(5):7.
6. Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R. et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. J Thromb Thrombolysis 2011 Feb 27 [Epub ahead of print].
7. Durand-Zaleski I., Bertrand M. The value of clopidogrel versus aspirin in reducing atherothrombotic events: the CAPRIE study. Pharmacoeconomics 2004;22 Suppl 4:19-27.
8. Maron D.J., Boden W.E., Weintraub W.S. et al. Is Optimal Medical Therapy as Used in the COURAGE Trial Feasible for Widespread Use? Curr Treat Options Cardiovasc Med 2011;13(1):16-25.
9. George J.C., Varghese V., Dangas G., Popma J.J. Transcatheter aortic valve implantation: lessons from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial. JACC Cardiovasc Interv 2011;4(1): 132-3.

Поступила 21.04.2011
Принята в печать 26.04.2011