

КОНГРЕСС АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГОВ 2010: КРИЗИС КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

С.Ю. Марцевич*, Ю.В. Лукина

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

Кафедра доказательной медицины, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

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

Введение

Прошедший в середине марта 2010 в Атланте очередной конгресс Американской коллегии кардиологов, как всегда, принес много новостей и не обманул ожидания многочисленных собравшихся здесь кардиологов со всего мира. Источником этих новостей были, прежде всего, результаты доложенных здесь недавно завершившихся контролируемых клинических исследований (КИ). Значимость многих из этих КИ для практической медицины оказалась столь велика, что в ближайшее время можно ожидать существенных изменений в стратегии лечения ряда заболеваний, в первую очередь артериальной гипертензии (АГ).

Артериальная гипертензия: стоит ли значительно снижать АД?

Как известно, принципы лечения АГ многократно обсуждались и пересматривались в деталях в последние десятилетия. Современные клинические рекомендации (КР), в первую очередь КР Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ, достаточно строго определили основные алгоритмы лечения этого заболевания, многие из которых представлялись незыблемыми. Так, в последние годы жестко и последовательно отстаивалась необходимость строгого контроля АД у больных с наиболее высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь у больных с сахарным диабетом. Для последних стали рекомендовать стойко снижать АД до уровня в 130/80 мм рт.ст. и ниже. Как выяснилось, однако, такая рекомендация не была подкреплена результатами конкретных КИ и фактически представляла собой соглашение экспертов (т.е. имела уро-

вень доказательства С). Этот факт был отмечен недавно в пересмотре Европейских рекомендаций по лечению АГ — документе рабочей группы Европейского общества по гипертензии, который ставил под сомнение доказанность ряда принципов лечения АГ и фактически призывал к пересмотру стратегии лечения АГ у ряда категорий больных [1].

Результаты доложенных в Атланте КИ полностью подтвердили эти опасения. В первую очередь об этом свидетельствовали результаты исследования ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Исследование ACCORD проводилось среди пациентов с сахарным диабетом и наличием ишемической болезни сердца (ИБС) или высоким риском ее развития. Всего в нем участвовало более 10 000 больных. Исследование состояло из 3 частей. Результаты первой части были доложены 2 года тому назад и оказались весьма необычными. Было показано, что жесткий контроль гликемии у таких больных не имеет никаких преимуществ перед менее жестким контролем гликемии, что в определенной степени противоречило существующим КР.

Во второй части исследования ACCORD было продемонстрировано, что интенсивное снижение АД (систолическое менее 120 мм рт.ст.) не имело преимуществ перед более мягким снижением АД (систолическое менее 140 мм рт.ст.) в отношении влияния на первичную конечную точку — нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин. Более жесткий контроль АД в основной группе достигался за счет более интенсивного назначения антигипертензивных препаратов практически всех существующих групп. Статины и антиагреганты использовали одинаково часто в обеих группах. Побочные действия, в первую очередь гипотония, синкопе, брадикардии, гиперкалиемия значимо чаще регистрировались в группе интенсивного лечения, что свидетельствует о том, что значительное снижение АД нередко достигается в ущерб безопасности терапии. Аналогично нарушение функции почек и повышение сывороточного креатинина чаще возникали при более значительном снижении АД. Лишь общее количество инсультов и частота нефатальных инсультов были статисти-

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины ММА им. И.М. Сеченова

Лукина Юлия Владимировна, к.м.н., ст. н. с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины ММА им. И.М. Сеченова

чески значимо ниже в группе более активного лечения АГ. Последнее обстоятельство вполне согласуется с выводами предшествовавших мета-анализов, продемонстрировавших, что в предупреждении этого заболевания значительное снижение АД обладает существенными преимуществами перед менее значительным снижением АД. Таким образом, эта часть исследования ACCORD явно не подтвердила обоснованности тактики лечения АГ у больных с сахарным диабетом, четко прописанной в КР.

В третьей части исследования ACCORD изучали эффект добавления фенофибрата к симвастатину на основные фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (первичная конечная точка). Длительность наблюдения составляла 4-8 лет (в среднем 4,7 лет). Никакого влияния на вероятность возникновения первичной конечной точки фенофибрат не оказывал. Оказалось также, что препарат не влиял ни на одну из предопределенных вторичных конечных точек. Не удалось выявить эффект фенофибрата ни в одной из подгрупп (в зависимости от возраста, расы, тяжести сахарного диабета, выраженности сердечно-сосудистой патологии, исходного уровня фракций холестерина или триглицеридов). И лишь в подгруппе с повышенными триглицеридами и одновременно сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности был выявлен эффект фенофибрата на первичную конечную точку на грани статистической значимости ($p=0,0567$), что оставляет небольшую надежду доказать целесообразность применения фенофибрата у этой категории больных.

Фенофибрат способствовал существенному снижению уровня триглицеридов, некоторому увеличению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и практически не влиял на уровень холестерина липопротеидов низкой плотности. Препарат повышал частоту выявления увеличенного креатинина сыворотки крови. Из положительных эффектов фенофибрата отмечено лишь некоторое уменьшение частоты микро- и макроальбуминурии.

Таким образом, и эта часть исследования ACCORD не подтвердила ряд позиций современных КР, относящихся к целесообразности использования фибратов вообще и фенофибрата в частности у больных с сахарным диабетом.

Результаты продленного наблюдения и дополнительно анализа исследования INVEST (International Verapamil SR – Trandolapril Study), также доложенные в Атланте, удивительным образом перекликались с результатами второй части исследования ACCORD, где сравнивались две тактики снижения АД. В этот анализ были включены только пациенты с ИБС и сахарным диабетом. Как известно, исследование INVEST проводилось с 1997 по 2003 гг., а в представленном дополнительном наблюдении оценили смертность в этой подгруппе больных до 2008 г. Из 22 576 больных, включенных в исследование INVEST, сахарный диабет был зарегистрирован у 6 400. Отдаленные данные по смертности получены для 4 370 больных СД.

Предметом дополнительного исследования было сравне-

ние показателей смертности в подгруппах больных, у которых систолическое АД (САД) снижалось менее 130 мм рт.ст. (подгруппа жесткого контроля САД) и у которых оно поддерживалось на уровне 130-140 мм рт.ст. (подгруппа обычного контроля САД). Контрольной подгруппой служили больные, у которых САД было выше 140 мм рт.ст. Общая смертность за изученный период составила 19,4% в группе жесткого контроля САД, 18,2% – в группе обычного контроля САД (130-140) и 23,7% – в контрольной группе (САД выше 140 мм рт.ст.). Наиболее высокий риск смерти отмечен среди больных с САД менее 115 мм рт.ст.

Безусловно, данные дополнительного анализа исследования INVEST следует интерпретировать с осторожностью (так как дополнительная его часть проводилась без рандомизации, отсутствовали данные об АД за период дополнительного наблюдения), однако они не могут не обратить на себя внимания в первую очередь из-за близости к результатам, полученным в исследовании ACCORD.

В исследовании NAVIGATOR (Nateglinid and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), состоявшем из двух ветвей, изучали способность двух препаратов – натеглинида и валсартана влиять на вероятность осложнений у 9 306 пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам. У включенных пациентов АД было нормальным или незначительно повышенным (средние цифры САД составили 139 мм рт.ст.). Натеглинид – так называемый прандиальный регулятор глюкозы, стимулирующий выброс инсулина, – назначали по 60 мг 3 раза в день. Валсартан назначали по 160 мг в день. Так называемыми совместными первичными конечными точками в этом исследовании были частота развития сахарного диабета, расширенные сердечно-сосудистые события, главные сердечно-сосудистые события. Срок наблюдения составил в среднем около 5 лет.

Натеглинид снижал уровень глюкозы натощак, но парадоксально повышал его через 2 ч после еды. Он вызывал также увеличение массы тела. Препарат не оказывал никакого влияния на частоту новых случаев сахарного диабета и частоту сердечно-сосудистых событий. Натеглинид увеличивал также частоту случаев гипогликемии. Применение валсартана значимо снижало САД и диастолическое АД, а также уровень глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой. Валсартан существенно снижал вероятность появления новых случаев сахарного диабета ($p<0,001$). Снижение относительного риска развития сахарного диабета под влиянием валсартана составило 14%, абсолютного риска – 3,8%. Применение валсартана не влияло на вероятность сердечно-сосудистых событий. Общая смертность и сердечно-сосудистая смертность оказались одинаковыми в основной и контрольной группах. Побочные явления (гипотония) существенно чаще регистрировались в группе, получавшей валсартан.

Таким образом, и в исследовании NAVIGATOR снижение АД у лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском и незначительным повышением АД не приводило к снижению этого риска. И этот результат явно противоречит существующим

КР, которые прямо рассматривают необходимость антигипертензивной терапии у лиц с высоким нормальным АД и существенно повышенным сердечно-сосудистым риском.

Фибрилляция предсердий: необходима осторожность в снижении ЧСС

Правомочность существующих КР, но уже в области лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), была поставлена под сомнение результатами исследования RACE II (Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation). Как известно, ранее в исследованиях AFFIRM и RACE было доказано, что прогноз жизни пациентов с постоянной формой ФП одинаков как при терапии, направленной на восстановление синусового ритма (терапия, контролирующая ритм), так и при терапии, направленной только на контроль частоты сердечных сокращений (терапия, контролирующая пульс). Поэтому последний вид терапии стал основным у пациентов с постоянной формой ФП. Считалось, что оптимальная частота сердечных сокращений должна быть менее 80 в минуту, однако этот факт, зафиксированный в КР, был фактически результатом соглашения экспертов и не основывался на данных доказательной медицины. В исследовании RACE II у 614 больных с постоянной формой ФП (возраст менее 80 лет, исходная ЧСС более 80 в минуту), находившихся на терапии непрямими антикоагулянтами, сравнивали 2 типа терапии. Первый был направлен на жесткий контроль частоты сердечных сокращений (менее 80 в мин при регистрации ЭКГ в покое), второй заключался в мягком контроле частоты сердечных сокращений (менее 110 в мин при регистрации ЭКГ в покое). Для достижения желаемого эффекта на частоту сердечных сокращений в обеих группах использовали бета-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин, назначаемые как в виде монотерапии, так и в комбинациях. Срок наблюдения составил 2-3 года. Комбинированная первичная конечная точка представляла собой общую смертность, госпитализацию по поводу ухудшения сердечной недостаточности, мозговой инсульт, системную эмболию, серьезные кровотечения и ряд других угрожающих жизни состояний. Суммарная частота достижения первичной конечной точки оказалась даже ниже (12,9%) при менее жестком контроле частоты сердечных сокращений, чем при более жестком (14,9%), отличия, однако, не были статистически значимы.

Прочие исследования

Кратко упомянем о других исследованиях, доложенных на конгрессе в Атланте. В исследование STOP-AF (Sustained Treatment Of Paroxysmal Atrial Fibrillation) включали пациентов с 2 или более документированными ЭКГ эпизодами ФП в течение последних 2 мес, у которых медикаментозная терапия одним или более антиаритмическим препаратом не дала эффекта (в качестве препаратов для предупреждения ФП в США используются пропafenон, флекаинид, соталол;

для амиодарона в США ФП как показание к назначению не зарегистрировано). После рандомизации (2:1) 163 больным была выполнена криобаллонная абляция (КБА), 82 больным была назначена медикаментозная терапия. Срок наблюдения составил 12 мес. Успех терапии в отношении устранения эпизодов ФП значительно чаще регистрировался в группе КБА. Наиболее частым осложнением КБА был паралич диафрагмального нерва (11,2% больных), у большинства (86,2%) его симптомы исчезли через 1 год.

Довольно похожим на исследование STOP-AF по поставленным задачам было исследование CABANA (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation), которое было заявлено как пилотное. В нем сравнивали эффективность катетерной абляции (КА) с лекарственной терапией в предупреждении эпизодов ФП у больных с различной сопутствующей патологией — АГ, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой. КА оказалась значимо более эффективной, однако с течением времени ее эффект несколько уменьшился.

Задачей исследования EXPLORE-Xa (A Phase 2, Randomized, Parallel Group, Dose-Finding, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Tolerability and Pilot Efficacy of Three Blinded Doses of the Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared With Open-Label Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation) было оценить безопасность и переносимость препарата бетриксабан, назначаемого в различных дозах — 40, 60, 80 мг 1 раз в день — у 508 больных с ФП неклапанной этиологии. Бетриксабан представляет собой ингибитор Ха-фактора, предназначенный для приема внутрь. Его эффективность и безопасность сравнивали с таковыми варфарина, доза которого подбиралась индивидуально. Первичная конечная точка заключалась во времени до развития клинически значимого кровотечения. Оказалось, что бетриксабан в дозе 40 мг был более безопасен, чем варфарин, а в дозах 60 и 80 мг обладал такой же, как и варфарин, переносимостью.

Заключение

В заключение еще раз подчеркнем крайнюю практическую важность доложенных в Атланте результатов КИ. Они в который раз подтвердили, что в современной медицине опираться можно только на строго доказанные факты. Попытки подмены этих фактов рассуждениями и соглашениями, пусть и логичными на первый взгляд, о пользе тех или иных методов лечения или конкретных препаратов часто направляют на ложный путь.

Литература

1. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-47.