

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА В ПАРИЖЕ: ЧТО ВЗЯТЬ НА ЗАМЕТКУ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

С.Ю. Марцевич^{1,2*}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Конгресс Европейского кардиологического общества в Париже: что взять на заметку практическому врачу

С.Ю. Марцевич^{1,2*}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Освещены основные события конгресса Европейского общества кардиологов (ЕОК), проходившего в Париже с 27 по 31 августа 2011 г. Представлены результаты недавно закончившихся контролируемых рандомизированных исследований, фармакоэпидемиологические исследования, дополнительные анализы ряда ранее закончившихся исследований, новые клинические рекомендации ЕОК, а также итоги дебатов по спорным вопросам кардиологии, оценке результатов клинических исследований и приверженности терапии.

Ключевые слова: конгресс Европейского общества кардиологов.

РФК 2011;7(5):653-657

Congress of European Society of Cardiology in Paris: what practical physician should take for the notes

S.Yu. Martsevich^{1,2*}

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The main events of the Congress of the European Society of Cardiology (ESC) held in Paris, (August 27-31, 2011) are highlighted. The results of recently completed randomized controlled studies, pharmacoepidemiological studies, additional analysis of a number of previously completed studies, new clinical ESC guidelines, as well as results of debates on controversial issues in cardiology, assessment of clinical trials data and therapy compliance are presented.

Key words: congress of the European Society of Cardiology.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):653-657

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

Проходивший в Париже с 27 по 31 августа 2011 г. очередной конгресс Европейского общества кардиологов выделялся четкой организацией работы, а также большим количеством новой научной информации, которая может оказать существенное влияние на практическую медицину.

Результаты только что закончившихся контролируемых рандомизированных исследований

Новых крупных контролируемых рандомизированных исследований, закончившихся к моменту проведения конгресса, было относительно немного, однако результаты их представляют значительный интерес для практического здравоохранения.

Одним из наиболее значимых событий конгресса было представление результатов исследования ARISTOTLE. В это исследование был включен 18 201 больной с фибрилляцией предсердий (ФП) и по край-

ней мере одним фактором риска мозгового инсульта. С помощью двойного слепого рандомизированного метода больным назначали либо апиксабан, новый антикоагулянт, относящийся к группе ингибиторов Ха-фактора, в дозе 5 мг 2 раза/день, либо варфарин (дозу которого титровали таким образом, чтобы поддерживать международное нормализованное отношение (МНО) между 2,0 и 3,0). Исследование строилось по типу доказательства того, что апиксабан «не хуже» (non-inferior), чем варфарин, в профилактике осложнений ФП. Продолжительность наблюдения составила в среднем 1,8 лет. Первичной конечной точкой было развитие мозгового инсульта или системной эмболии.

Частота достижения первичной конечной точки составила 1,27% в группе апиксабана и 1,60% в группе варфарина (отношение рисков [OR] 0,79; $p < 0,001$). Общая смертность в группе апиксабана составила 3,52%, в группе варфарина 3,94% (OR=0,89; $p = 0,047$). Частота геморрагического инсульта оказалась в два раза ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина (0,24% в год и 0,47% в год, соответственно). Частота серьезных кровотечений оказалась достоверно меньше в группе апиксабана, чем в группе варфарина.

Сведения об авторе:

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

Таким образом, апиксабан в исследовании ARISTOTLE продемонстрировал как минимум такую же эффективность, как варфарин, в профилактике тромботических осложнений у больных с ФП, при этом он оказался более безопасным, чем варфарин (этот результат явился относительно неожиданным). Ранее, как известно, у таких же больных была доказана эффективность двух других новых антикоагулянтов — дабигатрана (прямого ингибитора тромбина) в исследовании RELY и ривароксабана (ингибитора Ха-фактора) в исследовании ROCKET AF. Иными словами, на сегодняшний день в арсенале врача появились три новых препарата, не уступающих варфарину по эффективности и превосходящих его по удобству использования (нет необходимости контролировать МНО и часто титровать дозу препарата), а в ряде случаев и по безопасности (апиксабан). Это, видимо, свидетельствует о скором радикальном изменении тактики лечения больных с мерцательной аритмией и об окончании «эры варфарина». Следует отметить, однако, что все эти новые препараты еще долгое время будут доступны лишь в виде оригинальных, т.е. весьма недешевых и малодоступных значительной части больных.

Интересно, что американская FDA уже рекомендовала использовать дабигатран (Прадакса) для профилактики тромботических осложнений у больных с ФП. Совсем недавно FDA выступило против рекомендации использования ривароксабана как средства профилактики тромботических осложнений у больных с ФП. В исследовании ROCKET AF, в котором ривароксабан показал себя не хуже варфарина, терапия варфарином была, по мнению FDA, не полностью адекватной, так как время, в течение которого больные, принимавшие этот препарат, находились в пределах терапевтических значений МНО, было меньше, чем в других исследованиях. Остается ожидать, каким будет решение FDA относительно возможности использования апиксабана.

Весьма значимыми для практики могут оказаться результаты исследования PRODIGY. В этом исследовании проверяли гипотезу о том, будет ли иметь преимущества более длительная двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) в течение 24 мес по сравнению с более короткой ДАТ (в течение 6 мес) у больных ИБС, которым было выполнено стентирование коронарных артерий по любому поводу. Исследование было независимым и проводилось в 3 клиниках Италии, причем в него включали практически всех больных, которым за определенный период времени проводилась процедура установки стентов. Через 30 дн после стентирования всех больных поделили на 2 группы: 983 больных получали ДАТ в течение 6 мес (аспирин назначался в течение 24 мес), 987 больных получали ДАТ в течение 24 мес. Частота возникновения первичной конечной точки

(смерть, инфаркт миокарда, другие сердечно-сосудистые осложнения) оказалась одинаковой в обеих группах ($OR=0,98$), частота же кровотечений оказалась существенно выше в группе, получавшей более длительную ДАТ. Авторы исследования сделали вывод, что современные клинические рекомендации переоценивают преимущества длительной ДАТ после стентирования коронарных артерий. При обсуждении результатов исследования было отмечено, что необходимо дожидаться результатов более крупных трайлов, посвященных этой же проблеме (DAPT, ISAR-SAFE и др.), однако уже сейчас ясно, что ДАТ не должна продолжаться бесконечно.

В исследовании RUBY-1 оценивали безопасность, переносимость и эффективность дарексабана, нового антикоагулянта, воздействующего на Ха-фактор, у больных с острым коронарным синдромом. Это было проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование 2-й фазы. Основной целью исследования была оценка безопасности этого препарата, который добавляли к ДАТ. Поэтому первичной конечной точкой было развитие серьезного кровотечения в течение 6 мес лечения. Вторичные конечные точки включали показатели смертности и вероятность развития других сердечно-сосудистых осложнений. Дарексабан назначался в дополнение к ДАТ в 6 различных дозировках, его действие сравнивали с плацебо. Всего было включено 1 264 больных. 939 получали различные дозы дарексабана, 319 — плацебо. Частота кровотечений практически во всех группах больных, получавших дарексабан, была выше, чем у больных, получавших плацебо. Не было выявлено положительного эффекта препарата на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее, поскольку дарексабан в целом хорошо переносился, авторы считают оправданным изучение влияния низких доз этого препарата на вероятность серьезных сердечно-сосудистых осложнений после острого коронарного синдрома. Ранее другой похожий препарат, апиксабан, в исследовании APPRAISE-2, добавляемый к терапии таких же больных, не продемонстрировал влияния на частоту ишемических событий, увеличив при этом риск серьезных кровотечений.

В исследовании dal-VESSEL изучали сосудистые эффекты и безопасность дальсестрапиба у больных с ИБС или с риском развития ИБС. Дальсестрапиб относится к группе так называемых CETP-ингибиторов — препаратов, способных повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Предшествующий препарат этой группы — торсестрапиб, обладавший такими же свойствами, оказал отрицательное влияние на показатели смертности (в исследовании ILLUMINATE), по-видимому, из-за способности повышать АД и, естественно, был отвергнут. В исследо-

вание dal-VESSEL были включены 476 больных, срок наблюдения за которыми составил 36 нед. О безопасности судили в первую очередь по результатам мониторингирования АД. Эндотелиальную функцию оценивали с помощью вызываемой потоком дилатации (flow-mediated dilatation). Исследование показало, что дальсетапиб не вызывал эндотелиальной дисфункции и не повышал АД. При этом препарат отчетливо увеличивал уровень липопротеинов высокой плотности, не влияя на уровень липопротеинов низкой плотности и ApoB. Есть основания надеяться, что при длительном применении дальсетапиб будет более благоприятно влиять на выживаемость больных, чем его предшественник торсетапиб.

Фармакоэпидемиологические исследования

На конгрессе были представлены результаты одного из крупнейших фармакоэпидемиологических исследований PURE, которые были доложены одним из известнейших кардиологов профессором S.Yusuf, являвшимся его координатором. PURE — это проспективное эпидемиологическое исследование, в котором анализировали частоту применения лекарственных препаратов с доказанным действием во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений в различных странах с разным уровнем экономического развития, а также в зависимости от социального статуса больных. Выборка составила 628 городских и сельских регионов в 17 странах и охватила всего более 390 000 человек, наблюдавшихся в 2003–2010 гг.

Частота применения основных групп препаратов как при ИБС, так и при цереброваскулярных заболеваниях в среднем оказалась удивительно невысокой. Так, антиагреганты принимали 25,8% больных ИБС и 24,3% больных, перенесших инсульт. Анализ показал, что особенно плохо лечатся в странах с невысоким доходом, а также молодые, женщины, лица с невысоким уровнем образования, курильщики и лица без сахарного диабета. Авторы считают, что врачи привыкли корректировать отдельные факторы риска, но при этом плохо используют подходы, направленные на снижение риска в целом. Считают, что огромное число жизней могло бы быть спасено за счет применения дешевых и доступных лекарств. Одним из способов решения проблемы рассматривают так называемый полипил — комплексный лекарственный препарат, содержащий в себе несколько антигипертензивных препаратов, аспирин, статины. Полипил предлагается назначать всем людям старше 55 лет, а также более молодым лицам с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска. Полагают, что такая стратегия позволит существенно снизить показатели смертности.

Дополнительные анализы ряда ранее закончившихся исследований

На конгрессе был представлен целый ряд дополнительных анализов закончившихся ранее крупных рандомизированных исследований, многие из которых представляют существенный интерес.

Дополнительный анализ исследования KYOTO HEART показал, что добавление валсартана положительно влияло на частоту сердечно-сосудистых событий и у больных с нарушенной функцией почек. Результаты этого анализа, однако, были подвергнуты серьезной критике с точки зрения методической грамотности его проведения.

Дополнительный анализ исследования EMPHASIS-HF. В это исследование, как известно, включались больные с умеренно выраженной сердечной недостаточностью (2-го класса). Было показано, что добавление к терапии эплеренона (селективного антагониста альдостерона) существенно снижает вероятность возникновения первичной конечной точки — смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности. Анализировали результаты продленного лечения (двойным слепым методом). Показали, что эффект препарата на первичную конечную точку сохраняется в подгруппах больных с наиболее высоким риском осложнений: пожилых (старше 75 лет), с сахарным диабетом, с нарушенной функцией почек, с невысокой фракцией выброса (менее 30%), а также при низком систолическом АД (менее 123 мм рт.ст.). Отмечено, что эплеренон (в отличие от неселективного антагониста альдостерона спиронолактона) не оказывал отрицательного влияния на уровень гликозилированного гемоглобина, не повышал уровень кортизола в крови.

Дополнительный анализ результатов исследования SHIFT показал, что блокатор так называемых I₁-рецепторов ивабрадин препятствует сердечному ремоделированию у больных с хронической сердечной недостаточностью. Снижение частоты сердечных сокращений под действием препарата приводило к существенному уменьшению объемов левого желудочка и повышению фракции его выброса.

Были представлены результаты отдаленного наблюдения за больными, участвовавшими в исследовании ASCOT-LLA. В анализ вошли 4 605 больных, срок наблюдения за которыми составил 11 лет. Оказалось, что у больных, первоначально рандомизированных в группу аторвастатина, общая смертность оставалась существенно ниже, чем у больных, первоначально рандомизированных в контрольную группу. Достаточно неожиданным оказался факт, что более низкая смертность в группе аторвастатина объяснялась более низкой смертностью от некардиологических заболеваний, в первую очередь от инфекционных заболеваний. Предположили, что у ста-

тинов существуют какие-то дополнительные эффекты на процессы воспаления.

Представлен дополнительный анализ исследования ROCKET-AF, изучавшего эффективность ривароксабана в сравнении с варфарином у больных с мерцательной аритмией. Было показано, что у больных с нарушенной функцией почек ривароксабан обладает отчетливым эффектом.

Дебаты по спорным вопросам кардиологии

Вновь активно обсуждалась давно беспокоящая многих проблема: есть ли предел безопасному снижению АД у больных с артериальной гипертензией (АГ). Строгий анализ существующих на сегодняшний день данных привел к достаточно конкретным выводам: существование так называемой кривой J-типа может считаться доказанным для больных с ИБС (особенно в период острого инфаркта миокарда). Что касается инсульта, то следует разделять фазы болезни. В острый период любое снижение АД способно отрицательно повлиять на прогноз жизни. Что касается первичной и вторичной профилактики инсульта, то здесь на сегодняшний день принцип очевиден: чем ниже АД, тем лучше. Данные последнего мета-анализа, проведенного неврологами (M. Lee et al., 2011), также однозначно свидетельствуют в пользу более выраженного снижения АД.

Еще раз вернулись к вопросу о том, являются ли препараты — антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) лекарствами первого выбора при АГ. Было высказано два прямо противоположных мнения, более убедительным для аудитории показалось второе: на сегодняшний день нет никаких свидетельств преимуществ АРА перед ингибиторами АПФ, которым и следует отдавать предпочтение в большинстве случаев.

Весьма эмоционально проходили дебаты по поводу целесообразности применения уже упоминавшегося выше полипила. Симпозиум, посвященный этой проблеме, имел громкое название «Может ли полипил спасти мир?». Сторонники полипила, в первую очередь S. Yusuf, утверждали, что широкое бесконтрольное назначение полипила всем больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (в первую очередь все лицам старше 55 лет, а также более молодым лицам, имеющим определенный набор факторов риска) эффективно (в отношении коррекции факторов риска), безопасно и способно существенно снизить показатели сердечно-сосудистой смертности. Альтернативное мнение звучало следующим образом: необходимо в первую очередь выявлять лиц с начальными признаками заболевания (в первую очередь ИБС), тем более что современные методы позволяют это делать. Именно на этих людей, а не на всех подряд, должны быть на-

правлены профилактические воздействия, в том числе с помощью лекарственных препаратов.

Представление новых клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов

На конгрессе были представлены четверо новых клинических рекомендаций. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий охватывают все виды периферического атеросклероза (за исключением атеросклероза аорты) и являются плодом совместной работы клиницистов самых разных специальностей: кардиологов, неврологов, радиологов, сосудистых хирургов. Важно, что эти рекомендации призывают и практического врача подходить к проблеме комплексно, ни в коем случае не фокусируя внимание только на одном органе (как это часто, к сожалению, встречается на практике).

Рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. В диагностике ведущая роль уделяется анализу высокочувствительного тропонина. От врача требуют использовать доступные шкалы оценки прогноза (GRACE) и риска кровотечений (CRUSADE). В терапии антиагрегантами впервые ведущее место отдают новым препаратам — прасугрелу и тикагрелору. Клопидогрелу отводят место препарата резерва, его рекомендуют использовать тогда, когда нет возможности назначать более новые антиагреганты.

Рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных содержат раздел о применении лекарственных препаратов. Обсуждается вопрос об использовании антикоагулянтов у беременных с протезированными клапанами сердца.

Рекомендации по лечению дислипидемий. В них даются достаточно четкие алгоритмы действий в тех или иных ситуациях для практического врача. Хотя холестерин липопротеинов низкой плотности по-прежнему остается главной мишенью терапевтических воздействий, определенное влияние имеет и воздействие на липопротеины высокой плотности, апо В, триглицериды. Рекомендации уходят от вопроса о приоритетной роли конкретных препаратов внутри класса статинов. Подчеркивается, что диета имеет огромное значение во влиянии на исходы заболевания, однако какие-либо данные о влиянии пищевых добавок и отдельных пищевых продуктов отсутствуют.

Проблема оценки результатов клинических исследований

Специальная сессия, транслировавшаяся по Интернету, была посвящена трактовке результатов современных клинических исследований. На конкретных примерах было показано, как выбор протокола иссле-

дования, критериев включения и исключения, первичной и вторичных конечных точек может повлиять на результат. Еще раз было подчеркнуто, какую опасность могут нести в себе дополнительные анализы результатов крупных исследований. Приводились примеры и явного манипулирования результатами уже проведенных исследований.

Проблема приверженности терапии

Эта проблема обсуждалась многократно на протяжении работы конгресса. Подробный анализ всех возможных методов повышения приверженности терапии достаточно четко показал, что на сегодняшний день эффективность ни одного из этих методов не может считаться доказанной. Представляет интерес дополнительный анализ исследования ONTARGET, в котором изучили влияние плохой приверженности терапии на возникновение сердечно-сосудистых событий. Более склонными к нарушениям назначенного режима приема лекарств оказались женщины, лица с невысокой физической активностью, лица, страдающие сахарным диабетом, а также нейropsychическими заболеваниями и

курильщики. Показано, что любое нарушение приверженности назначенной терапии весьма существенно повышает риск возникновения сердечно-сосудистых событий. Показано также, что после перенесенных сердечно-сосудистых событий приверженность терапии существенно снижается.

Необходимо отметить также, что в процессе работы конгресса неоднократно подчеркивалась значимость современных регистров заболеваний. На открытии конгресса президент Европейского общества кардиологов М. Komajda даже назвал 2011 год «годом регистров». Регистры в медицине позволяют получить реальное представление о существующей медицинской практике, ее особенностях в различных регионах, различных типах медицинских учреждений и пр. От себя отметим, что многие исследования, оценивающие эффективность и особенности применения многих лекарственных препаратов (в том числе исследования, предложенные на конгрессе в Париже), строятся на основании тех или иных существующих регистров.

Поступила 06.10.2011
Принята в печать 07.10.2011