СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

НОВОСТИ ОЧЕРЕДНОГО КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (ЛОНДОН, 28 АВГУСТА – 2 СЕНТЯБРЯ 2015 ГГ.): СТАРЫЕ ЛЕКАРСТВА МОГУТ ОКАЗАТЬСЯ ЛУЧШЕ НОВЫХ

С.Ю. Марцевич*, Н.П. Кутишенко

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

Освещаются новости конгресса Европейского общества кардиологов (Лондон, 2015). Обсуждаются результаты последних рандомизированных контролируемых исследований и данные наблюдательных исследований (регистров).

Ключевые слова: Европейское общество кардиологов, сердечно-сосудистые заболевания, рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, регистры.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(5):517–521

News of the European Society of Cardiology Congress (London, 28 August – 2 September 2015): old drugs may be better than the new ones

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

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

News of the European Society of Cardiology Congress (London, 2015) is presented. The results of recent randomized controlled trials and observational studies (registers) data are discussed.

Key words: European Society of Cardiology, cardiovascular diseases, randomized controlled trials, observational studies, registries.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(5):517–521

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

Введение

С 28 августа по 2 сентября 2015 г. в Лондоне проходил ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов (ЕОК), собравший рекордное количество участников (32035 человек). В настоящее время это самый крупный конгресс в области медицины, в котором принимали участие специалисты со всего света.

Как всегда, участников конгресса в первую очередь интересовали недавно закончившиеся крупные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), результаты которых, как известно, в значительной мере влияют на клинические рекомендации и, в конечном счете, на реальную клиническую практику. Представленные на конгрессе результаты РКИ, как это нередко бывает, не всегда оправдывали ожидания.

Артериальная гипертензия

Особенностью данного конгресса являлось то, что на нем были озвучены результаты сразу нескольких РКИ,

касающихся лечения артериальной гипертензии (АГ). Лечение АГ – одна из наиболее изученных областей доказательной кардиологии. Основные принципы лечения АГ были установлены в крупных РКИ, проводившихся в конце прошлого столетия. В 70-х–90-х гг. XX века на рынке появилось огромное количество антигипертензивных препаратов (АГП) самых различных групп. Однако впоследствии на протяжении длительного времени практическая медицина фактически не получала новых АГП. В основном это было следствием дефицита инновационных молекул. Те же немногие из них, которые доходили до клинических испытаний, как правило, давали совсем не такой эффект, на который рассчитывали их создатели. Поэтому регулярно обновлявшиеся клинические рекомендации по лечению АГ в основном меняли тактику лечения, но практически не изменяли тот набор лекарств, которые использовались для достижения поставленных в рекомендациях целей.

Прошедший конгресс во многом подтвердил *status quo*. Наиболее значимое РКИ – PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy number 2) продемонстрировало новые и достаточно уникальные свойства одного из самых старых используемых в кардиологии препаратов – спиронолактона. Этот препарат впервые появился в 1959 г. и представ-

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель
отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель
лаборатории фармакоэпидемиологических исследований
того же отдела

лялся, в первую очередь, как диуретик. В последнее время его стали относить к группе так называемых ингибиторов минералокортикоидных рецепторов.

В исследование PATHWAY-2, которое спонсировалось Британским фондом сердца, было отобрано 335 больных с резистентной АГ, которую лечили до этого в соответствии с современными клиническими рекомендациями (т.е. на фоне применения 3 АГП у них не достигались целевые цифры АД). Этим больным к терапии поочередно добавляли спиронолактон (25-50 мг), бисопролол (5-10 мг), доксазозин длительного высвобождения (4-8 мг), плацебо. Исследование проводилось с помощью слепого метода. Длительность назначения каждого из названных препаратов или плацебо составляла 12 нед. Артериальное давление фиксировали по измерениям, сделанным больными в домашних условиях. Исследование фактически проводилось по перекрестному протоколу, когда каждый больной служил своим собственным контролем.

Добавление спиронолактона было наиболее эффективным (дополнительное снижение систолического АД на 8,7 мм рт.ст.), действие этого препарата было существенно более выражено, чем действие бисопролола и доксазозина. Как заявил докладчик Bryan Williams, к концу исследования лишь 15 больных имели неконтролируемую АГ, т.е. имели показания к проведению ренальной денервации. Авторы считают, что спиронолактон, добавленный к терапии тремя АГП, существенно улучшает результаты лечения резистентной АГ и может рассматриваться как препарат выбора в такой ситуации. Этот факт должен найти отражение в обновленных клинических рекомендациях по лечению АГ. Важно, что спиронолактон выпускается в виде дженериков, и потому весьма доступен.

Упомянутый выше Британский фонд сердца спонсировал еще одно исследование по лечению АГ, в котором использовались старые АГП. В исследовании PATHWAY-3, в которое был отобран 441 больной, сравнивали эффект калий-сберегающего диуретика амилорида (10-20 мг), гидрохлортиазид (ГХТ, 25-50 мг) и комбинации амилорида (5-10 мг) и ГХТ (12,5-25 мг). Все эти препараты добавляли к ранее получаемому лечению АГ (в основном ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА). Длительность лечения каждым из диуретиков (или их комбинации) составляла 12 нед. В исследовании оценивали степень снижения АД, а также результаты теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

На фоне применения ГХТ результаты ТТГ имели тенденцию к ухудшению, при применении амилорида наблюдали улучшение результатов ТТГ; комбинированное назначение амилорида и ГХТ давало нейтральный эффект. Снижение АД было практически одинаковым при применении амилорида и ГХТ, но было выражено

достоверно больше при комбинации амилорида и ГХТ. Уровень калия в крови снижался при применении ГХТ, увеличивался при применении амилорида, и оставался неизменным при комбинированном назначении амилорида и ГХТ.

Авторы считают, что совместное применение амилорида и ГХТ обладает более выраженным антигипертензивным действием, чем назначение каждого из этих препаратов в отдельности, и при этом метаболически нейтрально. Результаты обоих исследований, PATHWAY-2 и PATHWAY-3, заставляют по-новому взглянуть на группы так называемых калийсберегающих диуретиков в лечении АГ, интерес к которым был значительно снижен с момента появления ингибиторов АПФ.

Из новых АГП интересные результаты показал недавно разработанный ингибитор рецепторов ангиотензина/неприлизина LCZ696, представляющий собой комбинацию вальсартана и сакубитрила. Ранее препарат хорошо проявил себя при лечении сердечной недостаточности. В исследовании PARADIGM-HF было показано его существенное преимущество перед эналаприлом во влиянии на первичную конечную точку – смерть от сердечно-сосудистых причин и экстренную госпитализацию по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности. В международном исследовании PARAMETER (участвовало 12 стран) 454 пожилым больным АГ рандомизированным методом назначали либо LCZ696, либо олмесартан. Эффект оценивали по снижению АД, измеренного на брахиальной артерии, а также по снижению центрального АД в аорте. Через 12 нед снижение центрального давления в аорте на фоне терапии LCZ696 (на 12,6 мм рт.ст.) было достоверно более выраженным, чем на фоне терапии олмесартаном (на 8,9 мм рт.ст.). По данным 24-часового мониторинга АД на брахиальной артерии и центрального давления в аорте LCZ696 также имел преимущество перед олмесартаном. Через 52 нед, когда к терапии добавлялись другие АГП, различие в уровне АД между двумя группами было незначимым, однако в группе LCZ696 потребность в добавочной терапии была значимо ниже.

В исследовании ATTEMPT-CVD (A Trial of Telmisartan Prevention of Cardiovascular Disease) у 1245 больных с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском сравнивали эффект АРА телмисартана со стандартной терапией АГ, не включающей АРА. Первичной конечной точкой было влияние терапии на уровень биомаркеров и мозгового натрийуретического пептида плазмы (BNP), вторичные конечные точки включали множество показателей, в том числе вероятность возникновения различных сердечно-сосудистых осложнений. Исследование продолжалось 3 года. Степень снижения систолического и диастолического АД оказалась одинаковой в обеих группах. Соотношение альбумина к креатинину в моче (UACR) и BNP плазмы существенно

больше снизились в группе, получавшей телмисартан. Различий в вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений между группами зафиксировано не было. Авторы считают, что исследование продемонстрировало способность АРА препятствовать связанному с возрастом повышению BNP независимо от влияния на уровень АД, а также снижать уровень UACR. Поскольку повышение UACR и BNP является независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых осложнений, предполагают, что АРА должны влиять на отдаленный прогноз заболевания, хотя это и не было доказано в данном исследовании.

Ишемическая болезнь сердца

В исследовании MATRIX, в которое было включено 3610 больных, не удалось доказать, что продление антикоагулянтной терапии бивалирудином после проведения чрескожной коронарной ангиопластики приводит к снижению числа осложнений и имеет преимущества перед немедленным прекращением антикоагулянтной терапии после этой процедуры.

В исследовании CIRCUS (включено 970 больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST) не удалось продемонстрировать, что внутривенное введение циклоспорина перед первичной ангиопластикой улучшает отдаленные исходы заболевания (общая смертность, ухудшение течения сердечной недостаточности). Первоначально считалось, что циклоспорин будет препятствовать ремоделированию левого желудочка, так как в более ранних небольших исследованиях было показано, что циклоспорин способен уменьшать размеры инфаркта миокарда и его повреждение, связанное с реперфузией.

Сахарный диабет

Сразу в двух исследованиях было показано, что добавление к терапии больных сахарным диабетом 2-го типа, одновременно страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахароснижающих препаратов ликсисенатида (исследование ELIXA) и ситаглиптина (исследование TECOS) не приводило к увеличению вероятности сердечно-сосудистых осложнений даже у больных, имеющих признаки сердечной недостаточности. Это важно потому, что ранее демонстрировалось, что такие антидиабетические препараты, как саксаглиптин (исследование SAVOR-TIMI 53) и алоглиптин (исследование EXAMINE) увеличивали риск развития сердечной недостаточности.

Регистры

Традиционным для последних конгрессов ЕОК стало представление данных крупных наблюдательных исследований или регистров. В 2010 г. под эгидой ЕОК стартовал крупномасштабный проект EORP (EURObservational Research Programme), который в настоящее

время объединяет около 20 пилотных и долгосрочных наблюдательных программ по различным направлениям кардиологии, в каждой из которых принимают участие от 20 до 40 стран, а общее количество включенных пациентов уже достигло 100 тыс. человек. Michel Komajda представил результаты пилотной части регистра CICD (Chronic Ischemic Coronary Disease), основная долгосрочная программа которого начнется уже в сентябре 2015 года. В сравнении с данными Euro Heart Survey (2005 г.) пациенты, включенные в пилотную часть регистра CICD (2013-2014 г.г.), были старше, имели больше факторов риска и больше сопутствующих заболеваний. Также было показано, что обследование пациентов не выполнялось в полном объеме, далеко не всегда оценивалось наличие ишемии миокарда, крайне редко использовались современные методы визуализации. В целом отмечено улучшение качества вторичной профилактики: более частое использование ацетилсалициловой кислоты, ингибиторов АПФ, статинов, бета-адреноблокаторов, но, как отметил докладчик, назначение новых антиангинальных препаратов было недостаточным.

Как всегда, большой интерес вызвали результаты крупных регистров пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), которые отражают не только реальную ситуацию с назначением антикоагулянтной терапии, но также дают важную информацию об особенностях течения этого нарушения ритма сердца и его исходах. В настоящее время в регистр GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the Field) включено около 45 тыс. человек. Были представлены исходные данные по базовой терапии пациентов (n=39670), которая показала, что за последние 4 года (2010-2011 и 2014-2015 г.г.) существенно увеличилось количество пациентов, получающих антикоагулянты (с 57,4% до 71,1%), соответственно, сократилось количество пациентов, принимающих антиагреганты, количество пациентов, не получающих никаких антитромботических препаратов, не изменилось, и остается примерно на уровне 12%. В когортах пациентов, находящихся под наблюдением в течение 2-х лет и более (n=17162), было отмечено, что в первые 12 мес наблюдения такие события, как мозговой инсульт/системная эмболия, серьезные кровотечения и смерть от любой причины наблюдались чаще, чем в последующий год наблюдения (1,43 и 1,05; 0,83 и 0,56; 4,15 и 3,46 %/человеко-лет наблюдения, соответственно). На этапе двухлетнего наблюдения в регистре GARFIELD-AF смертность и частота инсультов оказалась выше, чем было продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях. Как отметил профессор Jean-Pierre Bassand, несмотря на то, что антикоагулянты имеют доказанное положительное влияние на снижение риска смерти и мозгового инсульта,

та/системной эмболии, они не могут напрямую повлиять на многие причины, приводящие к смертельным исходам у пациентов с ФП. Без внимания не остались вопросы о необходимости модификации шкал для оценки рисков у таких пациентов, изучения влияния на исходы этнических, возрастных, гендерных различий, наличия коморбидности (например, хронической болезни почек, инфаркта миокарда и т.д.), а также более глубокой оценки роли терапии антикоагулянтами в реальной клинической практике и т.д.

Около 20 тыс. пациентов в настоящее время включено в регистр GLORIA-AF (Global Registry on Long-Term Oral Antitrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation). Профессор Menno Huisman доложил результаты по 15092 пациентам, отметив что у 53,4% включенных пациентов была диагностирована пароксизмальная форма ФП, у 11,1% – постоянная, у остальных – персистирующая, примерно у трети из всех включенных пациентов (32%) ФП была бессимптомной. Предварительные результаты продемонстрировали преобладание назначения новых оральных антикоагулянтов (за исключением 1-го региона – Азии), хотя в целом назначение антагонистов витамина К также остается достаточно высоким (32,3%). Несмотря на высокий риск мозгового инсульта, значительная доля пациентов продолжает принимать ацетилсалициловую кислоту (11,3%), а 7,8% не принимают никакой антитромботической терапии (наиболее характерно для 1-го региона, к которому была отнесена и Россия).

Реальная практика

Известно, что довольно часто возникают сомнения по поводу того, насколько полно и точно можно переносить результаты клинических исследований в реальную практику. Наблюдательное исследование XANTUS (Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation), результаты которого были доложены профессором John Camm, выполнялось в соответствии с требованиями European Medicines Agency. Оказалось, что пациенты с неклапанной ФП, принимающие ривароксабан (n=6784), отличаются по клиническим характеристикам от пациентов, включенных в исследование ROCKET AF: в среднем у них меньше показатели риска по шкале CHADS₂ (2,0 и 3,5, соответственно), что более соответствует подобным показателям в исследованиях RE-LY и ARISTOTEL, меньше частота наблюдавшихся больших кровотечений (2,1 и 3,6 событий/100 пациенто-лет), желудочно-кишечных кровотечений (0,9 и 2,0 событий/100 пациенто-лет), а также инсультов (0,7 и 1,7 событий/100 пациенто-лет). При анализе базы данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (ARNO CardioVascular Observatory), в которую вошли 41413 пациентов, докладчиком Aldo Maggiony было убедительно показано,

что пациенты с ХСН по своим клиническим характеристикам существенно отличаются от пациентов, принимавших участие в рандомизированных контролируемых исследованиях. Более того, повторные госпитализации в реальной клинической практике происходят гораздо чаще, и примерно в половине случаев по причинам, не связанным с ухудшением течения ХСН. В целом соответствие лечения пациентов принятым рекомендациям не было оптимальным: в недостаточно полном объеме назначались соответствующие препараты и не соблюдался установленный режим дозирования. Таким образом, проведение длительных наблюдательных исследований становится необходимым с целью подтверждения соответствия результатов клинических исследований для пациентов, которых наблюдают в реальной клинической практике.

В когорте пациентов исследования VISION (Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study), которым было проведено внесердечное хирургическое вмешательство, было показано, что прием статинов хотя бы в течение 7 дней до операции был ассоциирован с низким риском сердечно-сосудистых событий в первые 30 дней после операции [отношение рисков (ОР) 0,57; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,47-0,69; p<0,001]. Как сообщил докладчик Otavio Berwanger, эти данные требуются подтвердить в крупных контролируемых рандомизированных исследованиях.

Важной темой остаются вопросы соответствия реальной клинической практики и положений современных клинических рекомендаций. Результаты пилотного проекта EORP-AF Pilot Registry (EURObservational Research Programme – Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase) были представлены профессором Georgy Lip, который отметил, что выполнение кардиологами рекомендаций ESC по профилактике мозгового инсульта (2012 г.) у пациентов с ФП ассоциировано с благоприятным исходом: на 60% снижается частота достижения комбинированной точки «смерть от сердечно-сосудистых событий и любые тромбозэмболии» по сравнению с пациентами, которые были отнесены к группе «overtreatment» (назначение оральных антикоагулянтов при CHA₂DS₂-VASC=0) или «undertreatment» (отсутствие назначения оральных антикоагулянтов при высоком риске). Более того, у «overtreatment» пациентов на 70% (ОР=1,72; 95% ДИ 1,20-2,47) увеличивался риск достижения комбинированной конечной точки «смерть от сердечно-сосудистых событий, любые тромбозэмболии, кровотечение». В конце своего выступления G. Lip напомнил, что в октябре 2013 г. в рамках EORP стартовала основная долгосрочная программа наблюдательного исследования, от которого ожидают более полных ответов на вопросы относительно исходов основного заболевания, связанных с выполнением ре-

комендаций ЕОК и поиском предикторов приверженности рекомендациям.

Не совсем однозначными оказались результаты дополнительного анализа данных, полученных в регистре CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), в котором пациенты наблюдались как кардиологами ($n=27304$), так и врачами других специальностей – не кардиологами ($n=5164$). Профессор Michal Tendera представил результаты 4-х летнего наблюдения, которое продемонстрировало интересный факт: пациенты, наблюдавшиеся у кардиолога, имели меньший риск сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт; $OR=0,80$; 95% ДИ $0,68-0,94$), в то время как частота больших кровотечений у пациентов, которых лечили кардиологи, была больше.

От лица участников исследования EUROSPIRE IV выступила профессор Kornelia Kotseva, которая представила данные по отдельному направлению этого большого проекта: оценка первичной профилактики среди пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (2014-2015 г.г.). Данные 1842 пациентов (Болгария, Великобритания, Польша, Румыния, Хорватия) были проанализированы в сравнении с аналогичными данными EUROSPIRE III (2007-2008 г.г.). Как отметила докладчик, за прошедшие 8 лет в целом не произошло существенных изменений в распространенности таких факторов риска, как курение или центральное ожирение, при этом более 80% пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений имеют избыточную массу тела/ожирение. К сожалению, не улучшилась ситуация с контролем АД, липидного спектра и диабета. Kotseva K. особо подчеркнула, что необходимы новые профилактические программы, объединяющие коррекцию образа жизни и факторов риска, адаптированные к сложившимся культурным традициям каждой страны.

Следует отметить, что многие докладчики обращали внимание на существующие определенные ограничения представленных материалов касающихся регистров, в первую очередь, это касалось неоднородности групп пациентов, влияния временных и географических факторов, а также факторов, которые сложно оценить или измерить (например, социально-экономические

факторы), и т.д. Тем не менее, всегда делался акцент на том, что наблюдательные исследования – это основной источник данных, позволяющих оценить и проанализировать определенные тенденции в лечении, развитии осложнений и исходов основного заболевания, что дает возможность для развития новых концепций и подходов в лечении пациентов и профилактике осложнений. Регистры остаются источником ценного материала на пути улучшения качества сердечно-сосудистой терапии, позволяющего уменьшить существующие различия между теорией и практикой.

Клинические рекомендации

На конгрессе были приняты сразу несколько обновленных клинических рекомендаций: 1) диагностика и лечение легочной гипертензии, 2) диагностика и лечение заболеваний перикарда, 3) лечение пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и предупреждение внезапной смерти, 4) лечение инфекционного эндокардита, 5) лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST.

Заключение

В заключение отметим, что прошедший конгресс, как и всегда, предоставил обширную доказательную базу для решения вопроса о целесообразности использования (или, напротив, ограничения использования) тех или иных методов лечения в самых разных областях кардиологии. В ближайшее время это должно найти отражение в обновленных клинических рекомендациях, следование которым является надежным путем повышения эффективности и безопасности лечения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Статья впервые опубликована на сайте Национального общества доказательной фармакотерапии <http://cardiodrug.ru/news/lenta-novostei/slaider/esc-congress2015.html>.

Поступила: 02.10.2015
Принята в печать: 02.10.2015