

НОВОСТИ ПОСЛЕДНИХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ КОНГРЕССОВ: ЕСТЬ НАД ЧЕМ ЗАДУМАТЬСЯ

Прошедший 2008 г. был как никогда богат публикациями результатов крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Многие из них ожидалось давно, поскольку изучавшиеся в них препараты, как правило, уже широко использовались в клинике и проверка их отдаленных эффектов могла сильно повлиять (и, как оказалось, повлияла) на стратегию лечения того или иного заболевания.

В целом, среди результатов последних РКИ оказалось больше отрицательных (т.е. отвергающих исходные гипотезы), чем положительных. Иными словами, очень часто не удавалось подтвердить предполагавшиеся положительные свойства лекарственных препаратов. Это позволяет думать об определенном кризисе в области клинической фармакологии, о чем мы уже писали раньше.

Мы попытаемся проанализировать результаты закончившихся в 2008 г. РКИ с позиций доказательной медицины, т.е. исключительно с точки зрения доказанности или недоказанности влияния конкретного препарата на заявленную в исследовании первичную конечную точку. Положительные результаты были получены, в основном, в отношении далеко не новых препаратов. Их применяли либо по новым показаниям (исследования JUPITER и PHARAO, GISSI-HF), либо в относительно новом сочетании (исследование ACCOMPLISH), либо у строго ограниченных групп больных (исследование HYVET). Последнее исследование было «обречено на успех». В нем сравнивали эффект комбинированной терапии артериальной гипертонии (АГ) диуретиком индапамидом в сочетании с ИАПФ периндоприлом у больных старше 80 лет с эффектом плацебо (!). Сравнения с плацебо при АГ уже давно не практикуются по этическим соображениям. Преимущества гипотензивной терапии по сравнению с её отсутствием даже для лиц этого возраста не требуют доказательства, поскольку в ряде РКИ (например, SYST-EUR) участвовали больные очень пожилого возраста, и у них гипотензивная терапия всегда давала очень хороший результат (в отношении выживаемости). Тем не менее, после завершения исследования HYVET мы с уверенностью можем говорить: АГ необходимо лечить у лиц любого возраста и комбинация индапамида с периндоприлом на сегодняшний день является наиболее оправданной с позиций доказательной медицины.

Намного сложнее толковать результаты исследований PHARAO (как и ранее проведенного, аналогичного по протоколу исследования TROPHY) и JUPITER. В этих трех исследованиях была сделана попытка использовать хорошо известные препараты в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Не сомневаясь в до-

стоверности полученных результатов, позволим себе задуматься, как использовать эти результаты на практике. Исходя из результатов исследования PHARAO (и ранее проведенного исследования TROPHY) следует рекомендовать ИАПФ рамиприл либо антагонист рецепторов ангиотензина кандесартан огромному множеству лиц с высоким нормальным АД (в нашей стране это не один десяток миллионов). Аналогично, следуя результатам исследования JUPITER, мы должны рекомендовать самый мощный на сегодня статин – розувастатин – огромному количеству лиц, не имеющих каких-либо жалоб (таких людей далеко не всегда можно назвать больными) и с относительно невысоким риском сердечно-сосудистых осложнений (нормальным АД, нормальным уровнем липидов, но повышенным уровнем С-реактивного белка). Особенно если учесть, что огромное количество больных намного более высокого риска, чем те, что участвовали в исследовании JUPITER, реально не получает тех препаратов (того же розувастатина), которые они должны были бы получать для спасения жизни.

Пожалуй, наиболее реальными для практического применения являются результаты исследования GISSI-HF, доложенные на Европейском конгрессе кардиологов в Мюнхене. Они оказались достаточно неожиданными, показав, что у больных с сердечной недостаточностью добавление n-3 полиненасыщенных жирных кислот (1 г в сутки при однократном приеме) способствует незначительному (на 8%), но статистически значимому снижению риска смерти или госпитализации по поводу ухудшения состояния. Авторы сделали вывод, что добавление n-3 полиненасыщенных жирных кислот «умеренно эффективно, безопасно и дешево». Действительно, эффект оказался весьма скромным, однако с позиций доказательной медицины к этим результатам придраться невозможно. Выступавший в дискуссии профессор М. Komajda отметил, что «умеренный эффект» требует длительного времени: кривые смертности между больными, получавшими и не получавшими этот препарат, начали расходиться только через 2 года после начала исследования. Тем не менее, он согласился, что добавление n-3 полиненасыщенных жирных кислот является единственным реальным новшеством в терапии таких больных и этот факт должен быть учтен при составлении очередных клинических рекомендаций. Интересно, что розувастатин в этом же исследовании не влиял на выживаемость больных, что фактически поставило точку в длительных спорах о целесообразности применения статинов при лечении сердечной недостаточности.

Следует остановиться и на результатах исследования ACCOMPLISH. Здесь был достигнут достаточно впечатляющий результат при назначении фиксированной комбинации давным-давно известных препаратов – амлодипина и бенazeприла. Исследование показало, что вероятность первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда или мозговой инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризация коронарных артерий, реанимация после внезапной смерти) была на 20% меньше при использовании комбинации бенazeприл+амлодипин, чем при использовании комбинации бенazeприл+гидрохлортиазид. Отсюда был сделан вывод, что изначальное назначение комбинации ИАПФ и антагониста кальция имеет очевидные преимущества перед комбинацией ИАПФ и диуретика, что, возможно, вскоре найдет отражение в клинических рекомендациях по лечению АГ.

Если взглянуть на результаты другой группы исследований, то в числе «проигравших» или «не выигравших» чаще всего оказывались антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА). Цель исследования ONTARGET заключалась, во-первых, в доказательстве того, что АРА телмисартан не уступает классическому ИАПФ рамиприлу в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений у больных высокого риска (74% имели ИБС, 21% – перенесенный инсульт или транзиторную ишемическую атаку, 36-38% – сахарный диабет) без сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка (эта цель была выполнена), а во-вторых, в изучении эффективности комбинации рамиприла и телмисартана, на которую возлагались большие надежды.

Напомним, что ранее примерно у такого же контингента больных эффективность рамиприла была доказана в сравнении с плацебо (исследование HOPE). Это послужило поводом рекомендовать рамиприл (и некоторые другие ИАПФ) для снижения вероятности сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким их риском, в том числе и лицам с нормальным АД (АГ в исследовании ONTARGET также регистрировалась лишь у части больных). Длительность наблюдения за больными в исследовании ONTARGET составила в среднем 4 года. Большинство больных в процессе исследования получало аспирин, статины, бета-блокаторы.

Снижение АД в группе, получавшей рамиприл, и в группе, получавшей телмисартан, в среднем оказалось почти одинаковым (на 6,0/4,6 и 6,9/5,2 мм рт.ст., соответственно), а в группе, получавшей комбинацию этих препаратов, оно было существенно большим (на 8,4/6,0 мм рт.ст.). В исследовании ONTARGET была достигнута лишь первая цель: вероятность возникновения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, развитие нефатальных инфаркта миокарда или мозгового инсульта, госпитализация по поводу сердечной не-

достаточности) была одинаковой для рамиприла и телмисартана (16,46% и 16,66%, соответственно). Это позволило с высокой степенью достоверности утверждать, что телмисартан не уступает рамиприлу (хотя были предположения, что телмисартан окажется лучше рамиприла). Переносимость телмисартана оказалась несколько лучше переносимости рамиприла (больные достоверно реже прекращали лечение при применении телмисартана, чем при применении рамиприла), в первую очередь, за счет более редкого возникновения кашля (у 360 больных при приеме рамиприла и у 93 больных при приеме телмисартана) и более редкого возникновения ангионевротического отека (у 25 больных на фоне рамиприла и у 10 больных на фоне телмисартана). Однако избыточная гипотония чаще возникала при применении телмисартана (229 больных), чем при применении рамиприла (149 больных). Вторая задача исследования ONTARGET выполнена не была: комбинированное назначение рамиприла и телмисартана не давало никаких преимуществ по сравнению с каждым из этих препаратов в отдельности; более того, существенно чаще давало побочные эффекты (гипотония, синкопе, желудочно-кишечные расстройства, нарушения функции почек).

Еще два исследования с телмисартаном дали однозначно отрицательный результат. В исследовании PROFESS (самом крупном на сегодняшний день исследовании по вторичной профилактике мозгового инсульта) проверялась гипотеза о том, что максимально раннее назначение телмисартана после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) способно снизить риск повторного мозгового инсульта (первичная конечная точка). В исследование были включены более 20000 больных; срок наблюдения составлял в среднем 2,5 года. К сожалению, статистически значимого влияния телмисартана на вероятность возникновения мозгового инсульта зарегистрировано не было. Более того, в первые 6 мес наблюдения количество случаев мозгового инсульта в группе телмисартана достоверно увеличивалось. После 6 мес, однако, количество мозговых инсультов в этой группе было достоверно ниже, чем в контрольной. Назначение телмисартана не повлияло и на вероятность появления новых случаев сахарного диабета (вторичная конечная точка). В группе телмисартана существенно чаще регистрировались побочные эффекты, в первую очередь гипотония, синкопе и диарея. Неудачу исследования PROFESS авторы объяснили недостаточным сроком наблюдения и недостаточным снижением АД под действием телмисартана.

Очень разочаровали и результаты исследования TRANSCEND, в которое включали больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (всего 5926 человек), не переносящих ИАПФ (рамиприл) и не вошедших поэтому в исследование ONTARGET. Всем больным, получавшим современную медикаментозную терапию (в первую очередь статины, бета-блокаторы, антиагреганты), до-

бавляли либо телмисартан (80 мг в день), либо плацебо, надеясь, что телмисартан будет лучше влиять на исходы заболевания. Наблюдение продолжалось в среднем в течение 56 мес. Телмисартан хорошо переносился больными. АД в группе, получавшей телмисартан, оказалось достоверно ниже, чем в контрольной группе. Однако частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) была одинаковой в обеих группах. Следует отметить, что анализ вторичных конечных точек в исследовании TRANSCEND выявил в ряде случаев некоторые преимущества телмисартана.

Результаты перечисленных выше исследований показали, что АРА не могут рассматриваться как основные препараты для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (исключая больных с сердечной недостаточностью); «золотым стандартом» такой терапии остаются ИАПФ (в первую очередь, рамиприл и периндоприл).

Что касается сердечной недостаточности, то и здесь АРА потерпели поражение. Это стало ясно после совсем недавнего (на последнем конгрессе Американской ассоциации кардиологов) представления результатов исследования I-PRESERVE, в котором более чем у 4-х тысяч больных с сердечной недостаточностью и сохраненной функцией левого желудочка (считается, что такие больные составляют около половины всей популяции больных с сердечной недостаточностью) сравнивали эффект АРА ирбесартана с плацебо. Ирбесартан не повлиял на вероятность возникновения первичной конечной точки – общей смертности, госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности, развития инфаркта миокарда или мозгового инсульта, возникновения аритмии.

Особо надо остановиться на результатах исследования BEAUTIFUL. Некоторые авторы заранее предсказывали успех этого исследования, однако реальность оказалась несколько иной. Напомним, что в этом исследовании изучали действие ивабрадина (специфического блокатора If каналов синоатриального узла) на вероятность смерти, госпитализации в связи с сердечным приступом или ухудшением течения сердечной недостаточности (первичная конечная точка) у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 40%). Всего в исследовании участвовало 10917 больных. Ивабрадин назначали в дозе 5-7,5 мг дважды в день в течение 2 лет. По влиянию на первичную конечную точку ивабрадин оказался неэффективен: вероятность сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, поступления в стационар по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности была совершенно одинаковой у больных основной и контрольной группы. У заранее определенной подгруппы больных с частотой сердечных сокращений в покое более 70 в мин ивабрадин также не влиял на вероятность возникновения первичной ко-

нечной точки. Не было выявлено различий между основной и контрольной группами и во влиянии на большинство вторичных конечных точек. Лишь в подгруппе больных с частотой сердечных сокращений в покое более 70 в мин назначение ивабрадина снизило вероятность достижения вторичной конечной точки – госпитализации по поводу инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии и необходимости реваскуляризации. Согласимся, что с позиции доказательной медицины результат более чем скромный.

Подводя итог, отметим еще раз неоднозначность трактовки результатов большинства недавно завершившихся РКИ. Эти результаты наверняка будут поводом для многочисленных дискуссий (в первую очередь, в отношении их внедрения в практическую медицину). Очевидно, однако, что радикальных сдвигов в стратегии лечения пока не произойдет, поскольку мы не получили ни одного принципиально нового препарата, позволяющего существенно (по сравнению с уже существующими) снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Тем не менее, практически врачам и ожидающим их помощи пациентам, по-видимому, пока беспокоиться не стоит. Ранее созданные препараты столь значительно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, что необходимо быстрее внедрять их в реальную клиническую практику.

Расшифровка названий исследований, упоминающихся в тексте

JUPITER – Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin.

PHARAO – Prevention of Hypertension with the ACE inhibitor Ramipril in patients with high-normal blood pressure.

GISSI-HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca.

ACCOMPLISH – Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension.

HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial.

TROPHY – Trial of Preventing Hypertension.

SYST-EUR – Systolic Hypertension – Europe.

ONTARGET – Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial.

HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation Study.

PROFESS – Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes trial.

TRANSCEND – Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-in-tolerant subjects with cardiovascular Disease

I-PRESERVE – Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.

BEAUTIFUL – morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction.

С.Ю. Марцевич