

## Новости очередного конгресса Европейского общества кардиологов в Мюнхене: научные исследования в помощь практической медицине

Сергей Юрьевич Марцевич\*

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Статья посвящена обсуждению основных новостей с очередного конгресса Европейского общества кардиологов, проходившего в Мюнхене с 25 по 29 августа 2018 г. Рассматриваются результаты только что закончившихся рандомизированных клинических исследований (РКИ). Представленные на конгрессе РКИ в основном были посвящены не новым лекарственным препаратам, а особенностям применения уже известных, что явилось важным именно для клинической практики.

**Ключевые слова:** Европейское общество кардиологов, рандомизированные клинические исследования, клиническая практика.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю. Новости очередного конгресса Европейского общества кардиологов в Мюнхене: научные исследования в помощь практической медицине. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):790-794. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-790-794

### News of the Annual Congress of the European Society of Cardiology in Munich: Research to Help Practical Medicine

Sergey Yu. Martsevich\*

National Medical Research Center for Preventive Medicine  
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The article is devoted to the discussion of the main news from the annual congress of the European Society of Cardiology (Munich, August 25-29, 2018). The results of just completed randomized clinical trials (RCTs) are reviewed. The RCTs presented at the congress were mainly devoted not to new drugs, but to the features of the use of already known drugs, which was important for clinical practice.

**Keywords:** European Society of Cardiology, randomized clinical trials, clinical practice.

**For citation:** Martsevich S.Y. News of the Annual Congress of the European Society of Cardiology in Munich: Research to Help Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):790-794. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-790-794

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sergymartsevich@mail.ru

С 25 по 29 августа 2018 г. в Мюнхене проходил очередной конгресс Европейского общества кардиологов (ESC), подтвердивший статус самого многочисленного медицинского форума в мире: в нем приняло участие 32850 делегатов из 156 стран мира. Среди всех конгрессов ESC конгресс в Мюнхене занял третье место по посещаемости.

Как обычно, наибольший интерес вызывали результаты только что закончившихся рандомизированных клинических исследований (РКИ). Характерно, что представленные на конгрессе РКИ были посвящены в основном не новым лекарственным препаратам, а особенностям применения уже известных, давно использующихся в практической медицине лекарств. Вот почему результаты прошедшего конгресса единодушно рассматриваются как крайне важные именно для клинической практики. Остановимся на результатах наиболее существенных из них.

Сразу два РКИ были посвящены аспирину как препарату для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследовании ASCEND изучали роль аспирина и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в первичной профилактике ССО у больных с сахарным диабетом (СД) и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Исследование было начато в 2005 г. За это время по результатам мета-анализов и наблюдательных исследований АСК была расценена не только как бесполезный для первичной профилактики у больных с СД, но и опасный препарат, ему в клинических рекомендациях по лечению СД был присвоен класс рекомендаций III (потенциально опасный препарат).

В исследование ASCEND было включено 15480 больных, которым с помощью рандомизации был назначен аспирин (100 мг/д), либо плацебо. Одновременно больных рандомизировали в группы, получающие ПНЖК, либо плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 7,4 года. Первичной конечной точкой (ПКТ) была смерть от ССО, развитие нефаталь-

Received / Поступила: 24.09.2018

Accepted / Принята в печать: 26.09.2018

ного инфаркта миокарда (ИМ), нефатального мозгового инсульта (МИ), транзиторной ишемической атаки (ТИА). ПКТ безопасности для аспирина было развитие любого серьезного кровотечения.

Исследование показало, что применение аспирина статистически значимо снижало риск развития ПКТ на 12%. При этом вероятность кровотечений на фоне применения аспирина возросла на 29% (в основном, за счет кровотечений из желудочно-кишечного тракта). Авторы сделали вывод, что польза от назначения аспирина больным с СД (которая раньше вообще отрицалась) полностью обесценивается высокой частотой побочных действий. Тем не менее, в обсуждении исследования отмечалось, что риск кровотечений на фоне терапии аспирином может быть снижен, поэтому окончательно отрицать роль аспирина при первичной профилактике у больных с СД преждевременно.

Назначение препарата ПНЖК, по данным исследования ASCEND, никак не повлияло на вероятность развития ПКТ. Это в очередной раз свидетельствует о бесполезности применения ПНЖК в целях первичной профилактики, по крайней мере в тех дозах, в которых они назначались в исследовании ASCEND и ряде других, относительно недавно закончившихся РКИ. Остается надеяться, что использование ПНЖК в больших дозах (такие исследования проводятся в настоящее время) даст лучший результат.

В исследовании ARRIVE также изучали профилактический эффект аспирина у 12546 больных без ССЗ, имеющих умеренный риск ССО. Основная группа получала аспирин в дозе 100 мг в кишечнорастворимой оболочке, контрольная группа получала плацебо. Средний период наблюдения составил 60 мес, эффект оценивали по времени до развития смерти от ССО, нефатальных ИМ или МИ, нестабильной стенокардии или ТИА. Анализ показал, что частота развития ПКТ была одинаковой в основной и контрольной группах (4,29% и 4,48%, соответственно). Кровотечения из желудочно-кишечного тракта возникали в 2 раза чаще при применении аспирина, чем при применении плацебо, хотя их абсолютный риск был небольшим (0,97% в группе аспирина и 0,46% в группе плацебо). При обсуждении результатов исследования было отмечено, что абсолютный риск развития ПКТ в исследовании ARRIVE оказался в 2 раза ниже ожидаемого, поэтому аспирин мог не проявить своего профилактического эффекта в полной мере. Несмотря на отрицательный в целом (в отношении аспирина) результат исследования, авторы, базируясь на результатах вторичных анализов, считают, что вопрос о целесообразности использования этого препарата в качестве первичной профилактики не закрыт. На практике он должен решаться в индивидуальном порядке, исходя из риска ССО.

Два РКИ были посвящены изучению эффективности применения новых оральных антикоагулянтов (ОАК) у тех категорий больных, где их эффективность ранее не была доказана. Наиболее значимым из этих РКИ было исследование COMMANDER-HF, в которое включили 5022 больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН; фракция выброса левого желудочка менее 40%), имеющих синусовый ритм на ЭКГ. Этим больным к стандартной (весьма интенсивной) терапии добавляли либо ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/д, либо плацебо. Оптимизм в отношении возможности ривароксабана улучшать исходы заболевания у таких больных дал вторичный анализ результатов исследований COMPASS и ATLAS ACS TIMI 51, в которых в подгруппах больных, имевших признаки сердечной недостаточности (правда, не столь выраженные, как у больных, включенных в исследование COMMANDER-HF), добавление к терапии ривароксабана продемонстрировало положительный эффект в отношении снижения риска ССО. Длительность наблюдения в исследовании COMMANDER-HF составила в среднем 21,1 мес. ПКТ были смерть от любых причин, либо развитие нефатальных ИМ или МИ. ПКТ безопасности было развитие либо фатального кровотечения, либо кровотечения, приведшего к существенному нарушению здоровья.

Анализ результатов не выявил никакого влияния ривароксабана на вероятность возникновения ПКТ (относительный риск=0,94, доверительный интервал 0,84-1,05). Следует отметить высокий абсолютный риск развития ПКТ в обеих группах больных (25,0% в группе ривароксабана и 26,2% в группе плацебо). Это свидетельствует о том, что в исследование включались очень тяжелые больные, с крайне неблагоприятным прогнозом жизни, который определялся, в первую очередь, наличием ХСН. Учитывая, что все они получали достаточно мощную современную лекарственную терапию, с нашей точки зрения трудно было рассчитывать на серьезное улучшение прогноза их жизни при добавлении к терапии антикоагулянта.

Эффективность ривароксабана изучали также в исследовании MARINER. Этот препарат назначали в качестве профилактики у выписанных после госпитализации больных, имеющих повышенный риск тромбообразования. Риск последнего оценивали с помощью специальной валидизированной шкалы, разработанной при анализе результатов регистра IMPROVE. Таким больным в рутинной практике антикоагулянты назначаются, как правило, лишь во время госпитализации. В исследовании MARINER в 671 центре (из 36 стран) было включено более чем 12000 больных, которым с помощью двойного слепого рандомизированного метода назначали в течение 4 мес либо ривароксабан в дозе 10-7,5 мг/д (в зависимости

от клиренса креатинина), либо плацебо. Анализ показал, что назначение ривароксабана не оказало существенного влияния на вероятность возникновения ПКТ, которая заключалась в возникновении нефатальной венозной тромбоэмболии (ВТЭ) или смерти, связанной с ВТЭ. Во вторичном, заранее спланированном анализе удалось показать, что назначение ривароксабана снижало вероятность развития ВТЭ, сопровождающейся клиническими симптомами. Вероятность кровотечений была невысокой и достоверно не отличалась у больных, получавших и не получавших ривароксабан. Несмотря на общий отрицательный результат исследования, его авторы считают, что, учитывая продемонстрированную в нем безопасность применения ривароксабана, его целесообразно назначать тяжелым больным, имеющим высокий риск ВТЭ при выписке из стационара.

Исследование GLOBAL LEADERS – очередное исследование по применению двойной антиагрегантной терапии у больных после чрескожной коронарной ангиопластики и стентирования. В него были включены почти 16000 больных, которым выполнялись коронарные вмешательства по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) или стабильно протекающей ИБС. В исследование включались только больные, которым устанавливался биолимус-выделяющий стент. С помощью рандомизации больных разделяли на группы – основную, получавшую комбинацию аспирина и тикагрелора в течение 1 мес, а затем монотерапию тикагрелором в течение 23 мес (7980 больных), и контрольную, получавшую в течение 12 мес стандартную двойную антиагрегантную терапию – аспирин в сочетании с тикагрелором – для больных, перенесших ОКС, клопидогрел – для больных со стабильной ИБС, затем в течение 12 мес – монотерапию аспирином (7988 больных). Комбинированная ПКТ включала смерть от любых причин или Q-образующий ИМ. Вторичной конечной точкой было развитие выраженного или умеренного кровотечения.

Через 12 мес частота возникновения ПКТ была статистически значимо меньше в основной группе, чем в контрольной (1,95% и 2,47%, соответственно; относительный риск 0,79). Частота кровотечений существенно не различалась в основной и контрольной группах. Через 24 мес, однако, различия в частоте ПКТ стали статистически незначимыми. Авторы связали исчезновение эффекта тикагрелора через 24 мес с плохой приверженностью больных к приему этого препарата, зарегистрированной во время второго года наблюдения, предложив в связи с этим провести еще один анализ по методу «per protocol» (когда учитываются только те больные, которые реально получали изучаемый препарат, в данном случае – тикагрелор). Напомним, однако, что анализ РКИ с помощью такого

метода считается некорректным, о чем, кстати, говорилось на этом же конгрессе на специальном симпозиуме, посвященном трактовке результатов РКИ. Поэтому вопрос о возможности практического использования терапии, изученной в этом исследовании у больных основной группы, остается открытым, требуется проведение новых исследований, посвященных изучению этой проблемы.

В исследовании CAMELLIA-TIMI 61 изучали безопасность в отношении развития ССО и эффективность в отношении снижения массы тела препарата лоркасерина. В него включили 12000 больных с повышенной массой тела или ожирением, наличием подтвержденного ССЗ или СД. Исследование продолжалось в среднем 3,3 года. Лоркасерин в сравнении с плацебо не увеличивал вероятность ССО (6,1% и 6,2%, соответственно). У больных, принимавших лоркасерин, масса тела снизилась в среднем на 4,2 кг, у принимавших плацебо – на 1,4 кг, различие было высокозначимым. Побочные действия лоркасерина включали уже известные ранее головокружение, чувство усталости, головные боли, тошноту, а также повышенную вероятность выраженной гипогликемии. Авторы сделали вывод, что применение лоркасерина является в целом безопасным у больных ССЗ и может использоваться как дополнение к нелекарственным методам борьбы с ожирением. Отметим, что эффект лоркасерина в отношении снижения массы тела, зарегистрированный в исследовании CAMELLIA-TIMI, был относительно скромным, в настоящее время существуют препараты, обладающие более выраженным действием в отношении снижения массы тела, при этом также доказавшим свою безопасность в отношении развития ССО (например, лираглутид).

Из представленных результатов наблюдательных исследований, в первую очередь, регистров, привлек внимание очередной анализ данных регистра GARFIELD-AF, о котором рассказали профессора J. Camm и K. Fox. В рамках этого регистра у больных с высоким риском развития инсульта было проведено сравнение прогноза жизни больных, получавших и не получавших ОАК. Большинство больных, не получавших ОАК, принимали антиагреганты. Было показано, что прием ОАК ассоциировался с достоверно более низкими показателями общей смертности (относительный риск=0,83; доверительный интервал 0,75-0,93). По данным представленного анализа совместное применение ОАК и антиагрегантов приводило к повышению риска кровотечений и общей смертности и никак не влияло на риск возникновения МИ. Это позволило авторам сделать вывод о том, что совместное применение этих двух групп препаратов, как правило, не показано, если только к этому нет специальных показаний. Оценивая значимость полученных

результатов, напомним, что они были получены в неконтролируемом исследовании, и поэтому нельзя исключить вероятность ошибки.

Профессор Т. Jernberberg представил анализ данных шведского регистра SWEDENHEART. Этот уникальный национальный регистр позволяет оценивать характеристики, используемое лечение и исходы у всех больных, переносящих ИМ в Швеции. С 1995 по 2018 гг. в этот регистр был включен 371431 больной. Было отмечено, что в период с 1995 по 2009 гг. смертность в течение года после острого ИМ регулярно снижалась (с 25% до 15%). Это совпало с внедрением новых методов лечения и лекарственных препаратов (коронарная ангиопластика, двойная антиагрегантная терапия, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). В последующие 6-8 лет смертность перестала снижаться. Докладчик связал это с тем, что в последнее десятилетие не появилось каких-то новых, радикальных методов лечения этого заболевания, и отметил насущную потребность в их создании.

В целом ряде симпозиумов обсуждались актуальные и спорные вопросы кардиологии и лекарственной терапии ССЗ. В первую очередь отметим симпозиум, посвященный приверженности больных к назначенной врачом терапии – проблеме, неизменно привлекающей внимание клиницистов все последние годы. В рамках упомянутого симпозиума неоднократно демонстрировалось, что плохая приверженность больных к назначенным врачом препаратам, потенциально влияющим на прогноз жизни больных, имеет самые негативные последствия, в частности, в отношении отдаленных результатов лечения. Было особо отмечено, что режим приема препарата сильно влияет на приверженность больных к лечению, в частности, по данным одного из исследований, доля больных, прекративших прием новых ОАК, назначаемых 2 р/сут, составила 18-27%, а при приеме новых ОАК, назначаемых 1 р/сут – всего 8%.

Впервые за много лет на конгрессе ESC был проведен симпозиум, посвященный проблеме взаимозаменяемости оригинальных препаратов и дженериков. В течение последних лет считалось, что актуальность этой проблемы уменьшилась, это связывали с повышением качества производства дженериков и методов оценки их фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности с оригинальными препаратами. Докладчики сосредоточили свое внимание на эквивалентности дженериков оригинальным препаратам, используемых для лечения ХСН. Было отмечено, что в опубликованном в 2016 г. мета-анализе по сравнению эквивалентности оригинальных препаратов и дженериков, в котором не было продемонстрировано статистически значимых различий между ними в клинической эффективности, почти не фигурировали ис-

следования с препаратами для лечения ХСН. Было выражено опасение, правда, не подкрепленное реальными доказательствами, что в ряде случаев дженерики, применяющиеся для лечения ХСН, не в полной мере соответствуют оригинальным препаратам, соответственно, замена оригинального препарата на дженерик может привести к потере эффективности и безопасности терапии. Был приведен ряд примеров, когда регулирующие органы, в частности FDA (Food and Drug Administration) и EMA (European Medicines Agency) при текущих проверках выявляли те или иные нарушения, допущенные при производстве лекарственных препаратов. Одним из примеров может служить недавно выявленное присутствие в субстанции валсартана, используемой при производстве ряда дженериков, канцерогенного вещества. Было высказано мнение, что наилучшим вариантом дженерика является так называемый авторизованный дженерик, т.е. дженерик, выпущенный компанией – владельцем оригинального препарата или по ее лицензии.

Большой интерес вызвала лекция Е. Braunwald, которая называлась «Кардиология в ближайшие 10 лет – мои прогнозы, и как подготовиться к ним» [к ним]. Легендарный профессор-кардиолог напомнил, что ИБС остается главной причиной смертности практически во всех развитых странах мира. Он обозначил три основных направления, которые, с его точки зрения, должны развиваться в ближайшие 10 лет и обеспечить прогресс в своевременном выявлении и лечении ИБС. Во-первых, это улучшение неинвазивной диагностики ИБС и отказ от рутинного проведения инвазивной коронароангиографии. Необходимы неинвазивные методы, которые позволяли бы выявлять не только размер, но и характер атеросклеротических бляшек, их стабильность и риск тромбообразования. Во-вторых, внедрение в клиническую практику методов генетического тестирования, которые позволяли бы идентифицировать больных с высоким риском развития ИБС и были бы надежным дополнением к существующим факторам риска при анализе вероятности возникновения ССЗ. В-третьих, это создание новых препаратов, способных влиять на нарушения липидного обмена, более совершенных, чем ингибиторы PCSK9, которые можно было бы назначать 1 или 2 р/год и, таким образом, предотвращать развитие атеросклероза. В настоящее время разработан препарат инклизипан, который, по предварительным прогнозам, может назначаться 1 р/год и, возможно, сможет использоваться для профилактики ИБС.

В заключение еще раз отметим, что прошедший конгресс предоставил огромное количество материала для практической медицины, что, несомненно, будет учтено практическими врачами и найдёт отражение в последующих клинических рекомендациях, которые,

напомним, являются основным советчиком врача при принятии решений о медицинской помощи конкретным больным.

---

*About the Author:*

**Sergey Yu. Martsevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** Author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

---

*Сведения об авторе:*

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ