

НОВОСТИ ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ (МЮНХЕН, 2008): УСПЕХИ И РАЗОЧАРОВАНИЯ

С 30 августа по 3 сентября 2008 г. в Мюнхене проходил ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов. Как обычно, на нем были представлены результаты ряда только что закончившихся клинических исследований, многие из которых оказались неожиданными. В целом, можно заключить, что отрицательных результатов (в отношении эффективности конкретных лекарственных препаратов) было не меньше, а может быть и больше, чем положительных, и это заставляет думать об определенном кризисе в области клинической фармакологии кардиологических лекарственных препаратов в последние годы.

Пожалуй, больше всего разочаровали результаты исследования TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-iNtolerant subjects with cardiovascular Disease), в которое включали больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (всего 5 926 человек), не переносящих прием ингибиторов АПФ (рамиприла) и не вошедших по этой причине в исследование ONTARGET (см. публикации о новостях последних кардиологических конгрессов в номерах 2 и 3 РФК за 2008 г.). Всем эти больным, получавшим современную медикаментозную терапию (в первую очередь, статины, бета-блокаторы, антиагреганты), добавляли либо антагонист рецепторов ангиотензина (АРА) телмисартан (80 мг в день), либо плацебо. Наблюдение за больными продолжалось, в среднем, в течение 56 месяцев. Прием телмисартана хорошо переносился. Уровень артериального давления в основной группе (получавшей телмисартан) оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе. Однако частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) оказалась одинаковой в основной и контрольной группах. Анализ вторичных конечных точек в исследовании TRANSCEND выявил в ряде случаев некоторые преимущества телмисартана.

Специалисты, комментировавшие результаты исследования TRANSCEND, сравнивая его с результатами близкого по дизайну исследования HOPE (в нем использовали ингибитор АПФ рамиприл), возможными причинами неэффективности телмисартана называли меньшую, чем ожидалось, частоту осложнений в группе, получавшей плацебо, а также высокую эффективность базовой терапии, которая достаточно сильно изменилась со времени проведения исследования HOPE. Тем не менее, на сегодняшний день очевидно, что АРА не могут рассматриваться как основные препараты для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с установ-

ленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (исключая больных с сердечной недостаточностью); «золотым стандартом» такой терапии, направленной на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, остаются ингибиторы АПФ (в первую очередь, рамиприл и периндоприл).

В исследовании GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca) не удалось продемонстрировать влияния розувастатина (назначали в дозе 10 мг, средняя продолжительность наблюдения составила 3,9 лет) на вероятность смерти или госпитализации у больных с сердечной недостаточностью различной этиологии (4 574 человека) 2-4-го класса, несмотря на то, что уровень липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и С-реактивного белка существенно снижались. Серьезных побочных действий розувастатина в этом исследовании зарегистрировано не было, что дало основание утверждать некоторым участникам дискуссии, что такая терапия, по крайней мере, не повредит больному. Однако поскольку результаты недавно опубликованного исследования CORONA практически полностью совпали с результатами исследования GISSI-HF, вывод о бесполезности назначения статинов у больных с сердечной недостаточностью достаточно очевиден. Обсуждался вопрос, надо ли отменять статины, если у больного развилась сердечная недостаточность. Профессор G. Togoni, докладывавший результаты исследования GISSI-HF, высказал точку зрения о том, что при развитии сердечной недостаточности вопрос о целесообразности продолжения лечения статинами должен решать лечащий врач. Однако участвовавший в дискуссии профессор P. Poole-Wilson отметил, что в таких случаях, по-видимому, прием статинов должен быть прекращен.

В другой ветви исследования GISSI-HF у таких же больных с сердечной недостаточностью изучали влияние добавления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (1 г в сутки при однократном приеме). Оказалось, что последние способствуют незначительному (на 8%), но статистически значимому снижению риска смерти или госпитализации по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности. Докладчик (профессор L. Tavazzi из Италии) сделал вывод, что добавление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот «умеренно эффективно, безопасно и дешево». Оппонировавший ему профессор M. Komajda отметил, что «умеренный эффект» требует длительного времени: кривые смертности между лечеными и не лечеными этим препаратом начали расходиться только через 2 года после начала исследования. Тем не менее, он согласился, что добавление омега-3 полиненасыщенных

жирных кислот является единственным реальным новшеством в терапии таких больных, и этот факт должен быть учтен при составлении очередных клинических рекомендаций.

Серьезные дебаты вызвало представление результатов исследования BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUAtion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction), в котором 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 10 917 больных. Ивабрадин назначали в дозе 5-7,5 мг дважды в день в течение 2 лет. Назначение ивабрадина никак не повлияло на вероятность возникновения первичной конечной точки. В исследовании была изучена связь между частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое и вероятностью сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что увеличение ЧСС на 5 в минуту ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 8%. Анализ в подгруппах показал, что у больных с ЧСС в покое более 70 в мин ивабрадин достоверно уменьшает вероятность фатального и нефатального инфаркта миокарда, из чего был сделан вывод о целесообразности применения ивабрадина именно у этой категории больных.

Профессора J. Reil и M. Bohm из Германии, комментировавшие результаты исследования BEAUTIFUL, отметили, что это исследование дает ценный урок для клинической практики и демонстрирует важность индивидуального подхода в принятии решения. Они отметили, однако, что правильность гипотезы о том, что чем меньше ЧСС, тем лучше, еще должна быть доказана. Профессор S. Smith из США, также выступавший в дискуссии, отметил, что эти выводы являются не более чем «генерирующими гипотезу» ("hypothesis generating") и могут быть приняты только в том случае, если подтвердятся в проспективных исследованиях. Свой скептицизм он объяснил тем, что анализ в подгруппах (особенно когда этих подгрупп много) значительно увеличивает риск ложноположительных результатов. В настоящее время нет оснований включать ивабрадин в рекомендации по лечению сердечной недостаточности, заключил S. Smith.

Результаты исследования SEAS (Simvastatin + Ezetemibe in Aortic Stenosis) ожидалось с нетерпением после того, как весной этого года были доложены результаты исследования ENHANCE (см. публикацию в РФК №2 за 2008 г.), зародившие сомнения в способности блокатора обратного всасывания холестерина эзетимиба тормозить процесс атеросклероза. Исследование SEAS должно было ответить на следующие вопросы: во-первых, способна ли, в принципе, гиполипидемическая терапия улучшить прогноз жизни больных с аортальным стенозом (АС), во-вторых, какова роль эзетимиба в этом процессе. В исследовании участвовал 1 873 больных с бессимптомно протекающим АС мягкой и умеренной степени выраженности. Основной группе больных к терапии была

добавлена комбинация симвастатина с эзетимибом, контрольной группе к лечению добавляли плацебо. Через 4 года наблюдения не было обнаружено никаких различий между основной и контрольной группами в вероятности достижения первичной конечной точки (возникновение серьезных сердечно-сосудистых событий отмечено не было), несмотря на то, что уровень холестерина ЛНП в основной группе был значительно ниже, чем в контрольной. Частота «ишемических цереброваскулярных событий» (вторичная конечная точка) под влиянием терапии симвастатином и эзетимибом достоверно снизилась. Также снизилась в основной группе частота проведения операций аорто-коронарного шунтирования. Одним из возможных объяснений неуспеха гиполипидемической терапии при АС называли слишком позднее начало терапии.

В 2009 г. станут известны результаты исследования AS-TRONOMER, близкого по поставленным задачам исследованию SEAS. «Если и в этом исследовании результаты будут нейтральными, это будет означать конец терапии, направленной на снижение ЛНП при АС», - заявил T. Pedersen, докладывавший результаты исследования SEAS. Заметим, что это утверждение касается отнюдь не только эзетимиба, но любой гиполипидемической терапии.

В исследовании SEAS был выявлен настораживающий в отношении безопасности эзетимиба факт: частота возникновения рака в основной группе достоверно превышала таковую в контрольной группе (соответственно, 105 и 70 случаев). Для того чтобы сгладить значимость этого факта, на сессию был приглашен профессор E. Braunwald, который озвучил результаты только что проведенного мета-анализа по результатам трех исследований – SEAS, SHARP и IMPROVE-IT (хотя два последних еще не закончились), оценивавшего частоту возникновения рака. По данным этого мета-анализа, эзетимиб не влиял на вероятность онкологических заболеваний. Тем не менее, в этот же день в журнале New England Journal of Medicine была опубликована редакционная статья J.M. Drazen и соавторов, в которой приводились данные, свидетельствующие о возможности влияния эзетимиба на рост раковых клеток. Таким образом, вопрос о связи рака с приемом эзетимиба остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Подводя итог результатам наиболее крупных доложенных на конгрессе рандомизированных исследований, изучавших роль тех или иных лекарственных препаратов, отметим, что практически во всех из них присутствовала та или иная степень неоднозначности, требующая грамотной, свободной от предвзятости их трактовки. Самое же главное и ответственное – перенесение результатов этих исследований в реальную клиническую практику. Все это будет сделано в ближайшее время и найдет отражение в международных и национальных клинических рекомендациях, появления новых версий которых, надеемся, будут с нетерпением ждать практические врачи.

С.Ю. Марцевич