

ОЧЕРЕДНОЙ КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ: НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Л.Ю. Дроздова

*ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва;
АНО «Научно-исследовательский центр “Национальное общество доказательной фармакотерапии”», Москва*

Контакты: Сергей Юрьевич Марцевич SMartsevich@gnicpm.ru

В статье проанализированы результаты основных клинических исследований и краткий обзор обновлений клинических рекомендаций, представленных на очередном Европейском Конгрессе кардиологов.

Ключевые слова: Европейское общество кардиологов, сердечно-сосудистые заболевания, коронарная ангиопластика, антиагреганты

ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY: NEW TRIALS, NEW GUIDELINES

S.Y. Martsevich, N.P. Kutishenko, L.Yu. Drozdova

*National Research Center for Preventive Medicine, Moscow;
Russian National Society of Evidence Based Pharmacotherapy, Moscow*

The results of major clinical trials and an overview of the guidelines update presented at the European Congress of Cardiology are described in the paper.

Key words: the European Society of Cardiology, cardiovascular disease, coronary angioplasty, antiplatelet, antiaggregant

С 25 по 29 августа 2012 г. в Мюнхене прошел 60-й конгресс Европейского общества кардиологов, на котором присутствовало более 27 тысяч кардиологов из разных стран мира. На Конгрессе доложены результаты только что закончившихся контролируемых исследований (КИ), однако он запомнился другим — принятием сразу нескольких клинических рекомендаций, отразивших изменения в тактике обследования и лечения, которые стали очевидными из результатов анализа КИ.

В первую очередь следует упомянуть о крупном КИ TRILOGY ACS, в нем сравнивали эффективность 2 антиагрегантов — традиционного клопидогрела и нового прасугрела, добавляемых к терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) — нестабильная стенокардия и/или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, которым не проводилось инвазивных вмешательств, в возрасте моложе 75 лет. На Западе такие больные составляют 40–60 % от общего количества больных, перенесших ОКС, в России их доля значительно больше, поэтому результаты этого исследования для нашей страны особенно важны. Ранее прасугрел в исследовании TRITON доказал свои преимущества перед клопидогрелом у таких же больных, которым в острой стадии болезни проводилась коро-

нарная ангиопластика. Всего в 52 странах в исследование было включено 9326 больных, средний срок наблюдения составил > 2 лет. Первичной конечной точкой была смерть по причине сердечно-сосудистых осложнений: нефатальный инфаркт миокарда, мозговой инсульт. Не было выявлено различий в частоте достижения первичной конечной точки среди больных, получавших клопидогрел и прасугрел, хотя при анализе кривых Каплана–Майера было отмечено, что они стали расходиться в пользу прасугрела через 1 год наблюдения, создавая впечатление, что действие этого препарата в наибольшей степени проявляется в отдаленные сроки. Не было выявлено различий между препаратами и по частоте кровотечений. Данные этого исследования ставят под сомнение целесообразность широкого применения прасугрела в нашей стране и подтверждают достаточную эффективность традиционно используемого клопидогрела (наличие которого в виде дженериков значительно увеличивает доступность такой терапии).

В исследовании ALTITUDE сравнивали действие алискирена (150–300 мг/день) и плацебо, назначаемым в дополнение к современной терапии, у больных сахарным диабетом 2-го типа и нарушенной функцией почек ($n > 9500$). Средняя продолжительность лечения составила около 4 лет. Первичной конечной

точкой (комбинированной) было развитие сердечно-сосудистых осложнений или существенное ухудшение функции почек. Алискирен вызывал незначительное (по сравнению с плацебо), но статистически значимое снижение артериального давления и уменьшение выраженности альбинурии (в среднем на 14 %). Тем не менее, никаких различий в частоте достижения первичной конечной точки между 2 группами выявлено не было (отношение шансов = 1,08). На фоне применения алискирена значимо чаще регистрировалась гиперкалиемия, гипотония и диарея. По мнению авторов, результаты исследования ALTITUDE не подтверждают мнение о необходимости добавления алискирена к стандартной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартанами у больных сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений и даже свидетельствуют об опасности применения этого препарата. Это исследование добавило сомнений в отношении безопасности алискирена или, по крайней мере, его совместного использования с другими препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему (двойное ингибирование рениновой системы). Напомним, что недавно было приостановлено другое КИ с длительным применением этого препарата (APOLLO).

В исследовании WOEST принимали участие больные, ранее получавшие лечение оральными антикоагулянтами (ОАК) в связи с наличием фибрилляции предсердий или протезированных сердечных клапанов, которым по разным причинам устанавливали стент в коронарные артерии ($n = 573$). Больных рандомизировали в 2 группы: одна получала ОАК в сочетании с двойной антиагрегантной терапией (АСК и клопидогрел), т. е. тройную терапию, другая получала ОАК и только клопидогрел (без АСК). Первичной конечной точкой было общее количество кровотечений. Длительность наблюдения составила 1 год. Частота достижения первичной конечной точки оказалась значительно ниже у тех, кто получал только ОАК и клопидогрел, но не получал АСК (отношение шансов = 0,36). Частота сердечно-сосудистых осложнений и общая смертность (вторичные конечные точки) регистрировались существенно чаще в группе тройной терапии. Таким образом, впервые было показано, что АСК, вопреки сложившейся практике, может не быть обязательным компонентом терапии, направленной на предупреждение тромбообразования; более того, отсутствие АСК в составе такой терапии повышало ее безопасность и эффективность. Безусловно, результаты этого исследования следует трактовать крайне осторожно из-за относительно небольшого числа больных, в него включенных, а главным образом из-за того, что показатели, отражающие эффективность терапии, не были первичными конечными точками.

В исследовании FAME 2 изучалось лечение больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС),

строящееся на проведении коронарной ангиопластики (КАП), проводящейся с учетом определения фракционного резерва кровотока (ФРК). Больным ($n = 447$) проводилась КАП, учитывающая ФРК (т. е. только в функционально значимых стенозах), а затем современная медикаментозная терапия (СМТ); 441 больной получал только СМТ. Больные, у которых все стенозы были функционально незначимыми ($n = 332$), составили группу регистра и также получали СМТ. СМТ заключалась в назначении аспирина (дозы 80–325 мг/день), метопролола (дозы 50–200 мг/день) в виде монотерапии или в комбинации с антагонистом кальция или длительно действующим нитратом, лизиноприла (> 5 мг/день) или антагониста рецепторов ангиотензина, аторвастатина (20–80 мг/день) или другого статина, при необходимости — в комбинации с эзетимибом для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ($< 1,8$ ммоль/л). Первичной конечной точкой были смерть, инфаркт миокарда, экстренная реваскуляризация. Исследование было прервано досрочно вследствие значительных различий в частоте достижения первичной конечной точки: 4,3 % в группе КАП + СМТ и 12,7 % в группе СМТ. У больных с функционально незначимыми стенозами (группа регистра) частота возникновения первичной конечной точки составила 3 %. Различия в частоте возникновения первичной конечной точки между группами, которым выполняли и не выполняли КАП, в основном наблюдались из-за различий в частоте экстренной реваскуляризации, различия в смертности и частоте инфаркта миокарда были незначимыми. Сделан вывод о том, что КАП функционально значимых стенозов способна снизить частоту повторных реваскуляризаций. Больные же с функционально незначимыми стенозами не должны подвергаться КАП, им достаточно только СМТ.

Это исследование, с нашей точки зрения, еще раз подтвердило высокую эффективность СМТ хронически протекающей ИБС: КАП не повлияла на смертность и вероятность инфаркта миокарда. С другой стороны, КАП, выполняемая только в месте функционально значимых стенозов (т. е. тех, которые способствуют возникновению ишемии миокарда), существенно снижала частоту повторных реваскуляризаций. Поскольку определение ФРК остается малодоступной процедурой, есть основание вновь призвать выполнять КАП не всем подряд больным, а лишь тем, кто имеет клинические показания (в первую очередь, признаки преходящей ишемии миокарда).

В исследовании ALDO-DHF изучали влияние спиронолактона (25 мг/день в сравнении с плацебо), добавленного к стандартной терапии больных диастолической сердечной недостаточностью (с сохраненной фракцией выброса левого желудочка), на диастолическую функцию и переносимость физической нагрузки. Длительность исследования составила 12 мес.

Исследование показало, что спиронолактон существенно уменьшал выраженность диастолической дисфункции и при этом не оказывал влияния на показатели, отражающие переносимость физической нагрузки, класс сердечной недостаточности и качество жизни.

Интересными для клиницистов могут стать результаты дополнительного генетического исследования RELY-Genetics, выполненного в рамках проекта RELY (Genetics determinant of dabigatran plasma levels and their relation to clinical response). Было показано, что полиморфизм rs2244613 гена CES1 выявлялся примерно у 32,8 % из 2944 участников, прошедших генотипирование, и ассоциировался с более низким риском любых кровотечений у получавших дабигатран пациентов (OR = 0,67; 95 % ДИ 0,55–0,82), при этом различий в эффективности не наблюдалось.

Особое место в работе конгресса было отведено анализу данных фармакоэпидемиологических исследований и, в частности, регистров, создаваемых как с целью оценки результатов новых медицинских технологий, так и оценки исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Интересными оказались результаты регистра RE-LY AF (Global variations in the 1-year rates of death and stroke in 15,432 patients presenting to the emergency department with atrial fibrillation in 47 countries). Согласно его данным, около 10 % пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии с фибрилляцией предсердий, умирают в течение 1-го года с момента госпитализации, смертность примерно в 2 раза выше в странах Латинской Америки и Африки. Риск развития инсульта значительно выше в Китае, Юго-Восточной Азии и Африке и, как оказалось, не связан с распространенностью ревматических заболеваний, величиной риска, оцениваемого по шкале CHADS₂, и применением непрямых антикоагулянтов.

Как всегда, были представлены данные ряда дополнительных анализов крупных КИ, выполненных ранее. Дополнительный анализ исследования ARISTOTLE показал, что апиксабан имеет преимущества перед варфарином в отношении риска серьезных кровотечений у больных с нарушенной функцией почек. В дополнительном анализе исследования ATLAS-ACS 2-TIMI 51 было показано, что добавление ривароксана снижает частоту повторных сердечно-сосудистых событий после ОКС. В данном анализе обратились к подгруппе больных, у которых длительная терапия антикоагулянтами представляла особый интерес. В дополнительном анализе исследования SHIFT отдельно проанализировали влияние ивабрадина на частоту повторных госпитализаций, связанных с ухудшением течения сердечной недостаточности (SHIFT), используя новый подход к оценке отдельных компонентов первичной конечной точки. Также были дополнительно проанализированы данные исследования PROFESS, ранее показавшего, что терапия телмисартаном не оказывает статистически значимого влияния на развитие

повторного инсульта. Полученные данные показали, что частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое имеет важное прогностическое значение для пациентов, перенесших инсульт. Высокая ЧСС (подгруппы пациентов с ЧСС 77–82 уд/мин и > 82 уд/мин) ассоциирована с увеличением риска наступления летального исхода на 70 % по сравнению с пациентами с меньшей ЧСС, кроме того низкая исходная ЧСС ассоциирована с лучшим прогнозом со стороны неврологических показателей.

Остановимся кратко на принципиально новых положениях, содержащихся в доложенных на Конгрессе новых клинических рекомендациях, связанных в первую очередь с применением лекарственных препаратов. В рекомендациях по острой и хронической сердечной недостаточности существенно расширились показания к назначению антагонистов минералкортикоидных рецепторов (альдостерона), что является отражением результатов недавно закончившегося исследования EMPHASIS. Эти препараты теперь рекомендуют назначать всем больным с сердечной недостаточностью II–IV класса и фракцией выброса < 35 % с целью снижения риска госпитализаций и преждевременной смерти. В рекомендациях появился новый препарат – ивабрадин. Его рекомендуют назначать больным с синусовым ритмом, фракцией выброса < 35 % и ЧСС > 75 уд/мин в дополнение к стандартной терапии ингибиторами АПФ/сартанами и β-адреноблокаторами для снижения риска госпитализаций.

В рекомендациях по лечению больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в первую очередь надо отметить изменение приоритетов в отношении антиагрегантов нового поколения. Основными препаратами в качестве 2-го компонента двойной антиагрегантной терапии теперь рассматриваются тикагрелор или прасутгрел, традиционно использовавшемуся клопидогрелу оставили место лишь как препарату резерва, который назначают тогда, когда новые антиагреганты либо недоступны, либо противопоказаны.

В рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий еще раз подчеркивается, что терапия, направленная на предупреждение тромбообразования, рекомендуется всем больным с фибрилляцией предсердий, за исключением тех, кто имеет низкий риск (возраст < 65 лет и отсутствие других факторов риска), а для определения самого риска рекомендуется использовать шкалу CHAD₂DS₂-VASc. С этой целью в первую очередь используют антикоагулянты, причем наряду с варфарином появились 3 новых препарата иного механизма действия: дабигатран, ривароксaban и апиксабан, в определенных ситуациях им отдается предпочтение. Лишь в тех случаях, когда больной отказывается принимать антикоагулянты (варфарин или новые препараты) назначается двойная антиагрегантная терапия (АСК + клопидогрел). Схема антиаритми-

ческой терапии в принципе осталась прежней, однако в терапии, направленной на восстановление и поддержание синусового ритма изменилась роль дронедарона: его рекомендуют использовать только у больных с повторными пароксизмами фибрилляции предсердий для снижения числа госпитализаций (основываясь на результатах исследования ATHENA). Особо отмечается, что дронедарон нельзя использовать при постоянной форме фибрилляции предсердий.

Специальный симпозиум был посвящен оценке побочных действий ряда лекарственных препаратов: антиаритмиков, статинов, СЕТР-ингибиторов, препаратов, предупреждающих тромбообразование.

Надеемся, что результаты исследований, доложенные на Конгрессе, и принятые клинические рекомендации послужат для врачей руководством к действию и будут способствовать улучшению качества лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.