

Конгресс Европейского кардиологического общества 2010

Новости доказательной медицины



Stockholm
Sweden
28 August -
1 September

STOCKHOLM
ESC CONGRESS 2010



С 28 августа по 1 сентября в г. Стокгольме (Швеция) проходил конгресс Европейского кардиологического общества (ESC), в ходе которого поднимались многие актуальные для мирового кардиологического сообщества проблемы, а также были представлены результаты последних исследований в области кардиологии.

Вашему вниманию предлагается обзор докладов, посвященных анализу наиболее значимых клинических исследований, завершенных в последнее время.

Хроническая сердечная недостаточность

М. Komajda (Франция) и **М. Bohm** (Германия) представили результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the I₁ Inhibitor Ivabradine Trial), в котором изучалась роль частоты сердечных сокращений (ЧСС) как независимого прогностического фактора при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В этом РКИ приняли участие 6 505 пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК). Критериями включения были фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) $\leq 35\%$ и сохраненный синусовый ритм с частотой ≥ 70 уд/мин. Все больные получали стандартную терапию, в том числе β -адреноблокаторы (при условии их переносимости). Участников исследования рандомизировали на 2 группы: приема плацебо ($n=3264$) и ивабрадина – селективного ингибитора функции синусового узла ($n=3241$). В среднем наблюдение длилось 22,9 мес. Первичной конечной точкой (ПКТ) служили смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализация вследствие прогрессирования ХСН.

Повышение исходной ЧСС в покое на 1-5 уд/мин ассоциировалось с увеличением риска неблагоприятного прогноза. ПКТ регистрировали у 28,7% больных группы плацебо и 24,5% пациентов группы ивабрадина ($p<0,0001$). Снижение частоты ПКТ происходило главным образом за счет уменьшения частоты госпитализации, вызванной прогрессированием ХСН (s 20,6 до 15,9%; $p<0,0001$), и частоты смерти, обусловленной ХСН ($p=0,014$). Особенно отчетливое влияние на прогноз ивабрадин оказывал у пациентов с ЧСС ≥ 77 уд/мин. Клинически значимых побочных эффектов на фоне приема ивабрадина зарегистрировано не было.

Таким образом, было подтверждено, что ЧСС является независимым прогностическим фактором ХСН, причем снижение ЧСС с помощью ивабрадина улучшает исходы заболевания.

Комментарии экспертов

I. Anand (США):

– Вызванное ивабрадином снижение частоты комбинированной ПКТ на 18% ассоциировалось с уменьшением ЧСС в среднем на 9 уд/мин. Однако в исследовании SHIFT целевые дозы β -адреноблокаторов получали лишь 26% больных. Возникает вопрос: возможно, эффект ивабрадина неспецифичен? Может быть, достижение у пациентов целевых доз β -адреноблокаторов приводило бы к тем же результатам? Однако это маловероятно.

По результатам метаанализа 23 исследований (19 209 пациентов) увеличение выживаемости под влиянием β -адреноблокаторов зависит не от дозы препарата, а от степени снижения ЧСС. С другой стороны, повышение дозы β -адреноблокаторов не вызывает существенного замедления ритма.

У какой категории больных ХСН II-IV ФК с систолической дисфункцией ЛЖ ивабрадин увеличит выживаемость? Очевидно, у пациентов с сохраненным синусовым ритмом, частота которого превышает 70/мин. На долю таких больных приходится около 40% всех случаев ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ.

J. Kjekshus (Норвегия):

– Для того чтобы предупредить одну смерть от сердечно-сосудистого заболевания или одну госпитализацию,

вызванную прогрессированием ХСН, нужно в течение года пролечить ивабрадином 26 больных. Обращает внимание хорошая переносимость препарата: его отменили у 21% пациентов (плацебо отменили у 18,5% больных). При этом брадикардия, потребовавшая отмены ивабрадина, отмечалась всего у 1% обследованных.

NB! Исследование SHIFT: ивабрадин, снижая ЧСС, улучшает прогноз у больных ХСН II-IV ФК с систолической дисфункцией ЛЖ.

J. Cleland (Великобритания) представил данные анализа РКИ CARE HF LTFU (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure: Long-Term Follow-up). Впервые результаты этого РКИ были опубликованы в 2005 г. Они показали, что сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) повышала выживаемость тех больных ХСН, у кого отмечалась диссинхрония. В то же время существует лишь небольшое количество исследований, в которых изучался долгосрочный прогноз у данной категории пациентов. РКИ было начато в конце 2000 г. и продолжалось до марта 2003 г. После опубликования в 2005 г. основных результатов и ознакомления с ними пациентов им предложили вновь провести имплантацию устройства для СРТ. За больными, подписавшими информированное согласие на участие в долгосрочном РКИ, наблюдали до конца сентября 2009 г.

Изначально (2000) в РКИ было включено 813 пациентов. Из них 42% умерли до повторного включения, о 14% исследователи не могли получить никакой информации, 6% отказались от участия в РКИ, а 38% (309 пациентов) согласились участвовать в исследовании. Было установлено, что с момента рандомизации умерли 222 больных, получавших медикаментозную терапию ХСН, и 192 пациента с имплантированным устройством для СРТ. Отношение рисков для смертности в группе СРТ по сравнению с контрольной группой составило 0,768 ($p=0,007$). При наличии диссинхронии у лиц моложе 66 лет с ХСН умеренной и тяжелой степени СРТ может увеличить медиану выживаемости на 5-8 лет и более.

Комментарий эксперта

O.A. Breithardt (Германия):

– Было проведено несколько РКИ, доказавших, что применение СРТ в течение 1-2 лет увеличивает продолжительность жизни некоторых пациентов, в частности больных манифестной ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, у которых регистрировали признаки диссинхронии (расширение комплекса QRS, как правило, вследствие блокады левой ножки пучка Гиса). Однако до сих пор не существовало РКИ, изучавших влияние на прогноз более длительного использования СРТ. Это и определило необходимость проведения РКИ CARE HF LTFU. Уникальность данного исследования состояла в том, что пациенты с имплантированным устройством для СРТ не имели кардиовертера-дефибрилятора. Кроме того, к моменту окончания РКИ период наблюдения составлял от 6,5 до 9 лет. Важно, однако, отметить, что РКИ CARE HF LTFU не является истинно рандомизированным. По сути это регистр наблюдения за больными, которым в прошлом, основываясь на рандомизации, имплантировали устройство для СРТ. После окончания исходного РКИ, показавшего преимущества СРТ, более 90% пациентов из группы медикаментозного лечения

перешли в группу СРТ. Следовательно, результаты настоящего РКИ нельзя считать абсолютным подтверждением повышения выживаемости под влиянием СРТ. Скорее они свидетельствуют о преимуществах ее отсроченного проведения.

NB! Исследование CARE HF LTFU: сердечная ресинхронизирующая терапия повышает выживаемость больных ХСН II-IV ФК с систолической дисфункцией ЛЖ, у которых имеются признаки диссинхронии (расширение комплекса QRS).

Фибрилляция предсердий

S.J. Connolly (Канада) представил в докладе результаты РКИ AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke). Целью этого исследования было сравнительное изучение способности апиксабана (ингибитора фактора Ха) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) предупреждать мозговые инсульты или системные тромбоэмболии, обусловленные фибрилляцией предсердий (ФП). РКИ включало 5600 больных с постоянной формой ФП из 520 медицинских центров. Критериями включения были наличие ФП, ≥ 1 фактора риска мозгового инсульта и противопоказаний к приему антагониста витамина К (варфарина). Пациентов разделили на две равные группы, одна из которых принимала апиксабан (2,5-5,0 мг 2 р/сут), другая – АСК (81-324 мг/сут).

Годовая частота мозгового инсульта и системной тромбоэмболии в группе апиксабана составила 1,7%, тогда как в группе АСК – 4,0% ($p=0,000004$). В течение года клинически значимые кровотечения у пациентов, принимавших апиксабан, регистрировали в 1,5% случаев, у больных, получавших АСК, – в 1,2% случаев ($p=0,33$), причем частота геморрагического инсульта в обеих группах была одинаковой – 0,2% ($p=0,79$). Серьезные побочные эффекты, в том числе гепатотоксичность, на фоне приема апиксабана не регистрировались.

Таким образом, у больных с постоянной формой ФП с повышенным риском мозгового инсульта и противопоказаниями к приему варфарина апиксабан снижает риск ишемических осложнений на 57%. РКИ было досрочно прекращено. Пациентам, получавшим АСК, было рекомендовано перейти на прием апиксабана.

Комментарий эксперта

H. Arnesen (Норвегия):

– ФП является наиболее частой формой аритмии в современном обществе. При этом в течение года мозговой инсульт развивается у каждого 20-го нелеченного больного. Антагонисты витамина К снижают риск мозгового инсульта примерно на 65%, однако их получают лишь 50% пациентов. Причинами этого служат неблагоприятные взаимодействия с пищей, алкоголем, другими препаратами; необходимость постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО); узкое «терапевтическое окно» и высокий риск кровотечений. В то же время АСК у таких больных снижает риск мозгового инсульта всего на 22%. Это объясняется тем, что формирование фибринового

тромба в ушке левого предсердия происходит по механизму венозной коагуляции на фоне низкого давления без активации тромбоцитов. Это и послужило предпосылкой для формирования гипотезы о высокой эффективности апиксабана — селективного обратимого ингибитора фактора Ха. Данный препарат характеризуется высокой биодоступностью, быстрым началом действия и периодом полувыведения около 12 ч (вследствие чего требует двукратного приема). При этом назначение апиксабана не требует лабораторного контроля.

По результатам РКИ, для предотвращения 1 мозгового инсульта в течение года необходимо пролечить апиксабаном 56 больных с ФП. Сравнение полученных данных с результатами РКИ RELY и нескольких метаанализов свидетельствует о сопоставимой антикоагулянтной эффективности апиксабана, дабигатрана (ингибитор фактора IIa) и антагонистов витамина К. При этом риск кровотечений на фоне рутинного приема последних оказывается выше, чем при назначении апиксабана.

Очевидно, что РКИ AVERROES является новой вехой в развитии антитромботической терапии ФП. Результаты этого РКИ, безусловно, повлияют на разработку новых рекомендаций по ведению пациентов с ФП, причем можно прогнозировать существенное снижение частоты назначений АСК у этих больных.

NB! Исследование AVERROES: у больных с постоянной формой ФП с повышенным риском мозгового инсульта, имеющих противопоказания к приему варфарина, апиксабан более эффективен, чем АСК, предупреждает развитие инфаркта головного мозга.

В докладе А. Gotte (Германия) были представлены результаты исследования ANTIPAF (Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation Trial). Цель этого РКИ заключалась в оценке антиаритмической эффективности блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) олесартана у больных с пароксизмальной формой ФП без структурных изменений сердца. РКИ проходило в 37 центрах, расположенных в Германии, и включало 425 пациентов, которые составили группы плацебо (n=211) и активной терапии (n=214). Олесартан назначали в дозе 40 мг/сут. ПКТ служила распространенность ФП (дни документированных пароксизмов в %) в течение 12 мес наблюдения. Для регистрации пароксизмов ФП использовали теле-ЭКГ (на 1 пациента в среднем приходилось 1,12 записи в день).

Частота ПКТ в обеих группах была сопоставимой (<0,2%; p=0,7702). Эти группы не различались и по таким вторичным точкам, как качество жизни, время до возникновения первого рецидива ФП и число госпитализаций. Единственной конечной точкой, по которой между группами было зафиксировано отличие, являлось время до назначения препарата, восстанавливающего синусовый ритм, — амиодарона (p=0,0365).

Таким образом, БРА не могут быть рекомендованы для лечения пароксизмальной ФП у больных без органической патологии сердца.

Комментарий эксперта

A.J. Samt (Великобритания):

— Теоретической основой для проведения РКИ ANTIPAF послужили доклинические исследования, показавшие, что при ФП блокада рецепторов ангиотензина II уменьшает ремоделирование предсердий, особенно развитие в них фиброза. Как свидетельствуют уже проведенные клинические испытания, препараты этого класса эффективны для первичной профилактики ФП, однако до сих пор не удалось продемонстрировать их положительного влияния у пациентов с персистирующей или перманентной ФП. Полученные в исследовании ANTIPAF результаты согласуются с этими данными: БРА не подавляют пароксизмы ФП. В то же время данное РКИ по своей длительности было промежуточным. Вполне возможно, что период наблюдения (1 год) был недостаточным для реализации антифибротических эффектов БРА.

NB! Исследование ANTIPAF: у больных, страдающих пароксизмальной формой ФП и не имеющих органической патологии сердца, олесартан не способен предупреждать возникновение новых пароксизмов ФП.

Тромбоз легочной артерии

Н. Buller (Нидерланды) выступил с докладом, в котором осветил ход РКИ EINSTEIN DVT (Oral Rivaroxaban versus Standard Therapy in the Initial Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Long-Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism). Стандартная терапия венозной тромбозной эмболии предусматривает назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с последующим переходом на антагонисты витамина К. В двух предыдущих исследованиях было показано, что при симптомном тромбозе глубоких вен (ТГВ)

ривароксабан (прямой ингибитор фактора Ха для перорального приема) демонстрирует эффективность и безопасность, сопоставимые с таковыми стандартной терапии. Цель РКИ EINSTEIN DVT заключалась в уточнении результатов этих исследований.

В РКИ, которое проходило в 253 центрах 32 стран, были включены 3400 пациентов с острым симптомным проксимальным ТГВ без признаков тромбоза легочной артерии. Больные получали или ривароксабан перорально (15 мг 2 р/сут в течение первых 3 нед, затем 20 мг 1 р/сут), или эноксапарин (1 мг/кг 2 р/сут) с последующим переходом на прием антагонистов витамина К (варфарина или аценокумарола), доза которых определялась терапевтическим уровнем МНО (целевой — 2,5, пределы колебаний — 2,0–3,0), изучавшимся на 3, 6-м и 12-м месяце терапии. В качестве ПКТ эффективности была выбрана кумулятивная частота симптомных эпизодов венозной тромбозной эмболии (как фатальной, так и нефатальной). ПКТ безопасности считали комбинацию случаев больших и клинически значимых малых кровотечений.

Необходимое для завершения РКИ расчетное число венозных тромбозных эпизодов (88 эпизодов) к настоящему времени уже достигнуто, поэтому ожидается закрытие базы данных. Результаты данного РКИ будут вскоре опубликованы.

Если РКИ EINSTEIN DVT продемонстрирует эффективность и безопасность ривароксабана, прием этого препарата с учетом его простого режима дозирования окажется предпочтительнее назначения НМГ и антагонистов витамина К как для лечения ТГВ, так и для длительной вторичной профилактики рецидивов венозной тромбозной эмболии.

Комментарий эксперта

H. Darius (Нидерланды):

— По предварительным данным, частота ПКТ эффективности была сопоставимой в обеих группах пациентов. Также не регистрировали отличия в риске возникновения больших и клинически значимых малых кровотечений. В то же время, несмотря на хорошие дизайн и организацию РКИ, многие вопросы остались без ответа. Так, неизвестно, сопоставима ли эффективность ривароксабана с таковой стандартной терапии ТГВ в раннем и позднем периодах лечения. Эффективность антагонистов витамина К, которую оценивали по уровню МНО, составляла лишь 57,7%. Достаточна ли она, чтобы признать ривароксабан препаратом, эффективностью которого сопоставима с таковой стандартной терапии? Нужно ли пациентам группы ривароксабана назначать инициальное лечение НМГ или фондапаринуксом, вводимыми подкожно? Наконец, врачи предпочитают назначать такую терапию, которая предусматривает применение лишь одного препарата в одной дозе, что повышает приверженность пациента к лечению. Насколько с этой точки зрения результаты РКИ EINSTEIN DVT согласуются с данными других исследований, изучавших новые антикоагулянты, например прямые ингибиторы тромбина или другие ингибиторы фактора Ха? Несмотря на все нерешенные вопросы, РКИ EINSTEIN DVT, безусловно, окажется полезным для пациентов, которым угрожает венозная тромбозная эмболия.

NB! Исследование EINSTEIN DVT: при остром тромбозе глубоких вен эффективность ривароксабана по предупреждению тромбозных осложнений сопоставима с таковой стандартной терапии (НМГ + антагонист витамина К).

Ишемическая болезнь сердца

В докладе А. Voors (Нидерланды) были проанализированы результаты РКИ НЕВЕ III (A Single Dose of Erythropoetin in ST-Elevation Myocardial Infarction). Это клиническое испытание проводили с целью изучения кардиопротекторных эффектов однократного введения эритропоэтина (ЭПО) у больных, перенесших первичное вмешательство на коронарных артериях (ПВКА) по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST (STEMI). Пациентов, которым было проведено успешное ПВКА по поводу первого STEMI, методом рандомизации разделили на 2 группы. В одну из них вошли больные, получавшие стандартное лечение (n=266); другую группу составили пациенты, которым проводили стандартное лечение в сочетании с однократным болюсным введением 60 000 МЕ эпоэтина-α в течение 3 ч после ПВКА (n=263). В качестве ПКТ была выбрана фракция выброса ЛЖ, которую определяли спустя 6 нед с помощью радионуклидной вентрикулографии. Вторичными конечными точками служили размер инфарктной зоны (определенный по увеличению концентрации в крови креатинфосфокиназы) через 72 ч после развития STEMI и возникновение сердечно-сосудистого события.

К концу периода наблюдения группы пациентов не отличались ни по значению фракции выброса ЛЖ (52% в контрольной группе и 53% в группе ЭПО, p=0,41), ни по размеру инфарктной зоны (p=0,058). В то же время сердечно-сосудистые события чаще регистрировались в контрольной группе, чем в группе ЭПО (19 vs 8, p=0,032).

Комментарий эксперта

P. Ponikowski (Польша):

— Основой современного лечения ОИМ служит открытие инфаркт-обуславливающей артерии для ранней реперфузии миокарда, сохраняющей его жизнеспособность. Несмотря на широкое внедрение тромболитика и чрескожных вмешательств на коронарных артериях, у пациентов, благополучно перенесших ОИМ, в дальнейшем развивается ремоделирование сердечной мышцы и формируется ХСН. В результате отдаленный прогноз ОИМ остается неблагоприятным. Одной из важнейших целей современного лечения данного заболевания является предупреждение или уменьшение ремоделирования миокарда. Размер инфарктной зоны определяет выраженность нарушений гемодинамики и степень нейрогормональной активации, поэтому его рассматривают как ключевой предиктор левожелудочкового ремоделирования и формирования ХСН. Это объясняет постоянный интерес к терапевтическим воздействиям, уменьшающим инфарктную зону. ОИМ способствует повышению в крови уровня провоспалительных и гемопоэтических цитокинов, мобилизующих различные типы стволовых клеток. Этот процесс, вероятно, является отражением механизмов самовосстановления, поскольку впоследствии (по окончании острой фазы) стволовые клетки могут участвовать в регенерации миокарда и кровеносных сосудов.

Являясь цитокином, ЭПО — гормон, регулирующий эритропоэз, — играет важную роль. Кроме того, что ЭПО служит стимулом для мобилизации клеток-предшественников, он также оказывает выраженное защитное действие на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, ЭПО следует рассматривать как перспективное средство лечения ОИМ, что отчасти и было подтверждено в РКИ НЕВЕ III.

NB! Исследование НЕВЕ III: при ОИМ с элевацией сегмента ST однократное введение эритропоэтина уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий, не изменяя ни сократимости ЛЖ, ни размера инфарктной зоны.

Артериальная гипертензия

Н. Matsubara (Япония) представил результаты нового анализа РКИ KYOTO HEART (Effect of Valsartan on Cardiovascular Outcomes in Patients with High-Risk Hypertension). Данное РКИ уже продемонстрировало независимую от гипотензивного эффекта способность валсартана уменьшать частоту кардио- и цереброваскулярных событий у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском. Настоящий анализ посвящен дополнительному влиянию валсартана на прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также комбинированной терапии валсартаном и антагонистами кальция.

РКИ KYOTO HEART включало 3031 больного с неконтролируемой АГ. Пациентов методом рандомизации разделили на две группы: в одной дополнительно к основному лечению назначали валсартан, в другой — иной препарат, не относящийся к БРА. ПКТ служила комбинация таких сердечно-сосудистых событий, как мозговой инсульт, стенокардия напряжения, ОИМ, ХСН.

Исследователи пришли к таким выводам:

- валсартан предупреждает развитие мозгового инсульта (3,0 vs 6,7%) у ранее здоровых лиц и стенокардии напряжения (11,5 vs 18,1%) у больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- валсартан в сочетании с антагонистами кальция снижает частоту ПКТ эффективнее, чем другие антигипертензивные препараты в сочетании с антагонистами кальция (p=0,0003);
- валсартан не предупреждает развития нестабильной стенокардии (0,20 vs 0,59%, p=0,100);
- валсартан предупреждает развитие мозгового инсульта за счет снижения риска ишемических (18 vs 36 случаев), но не геморрагических (2 vs 5 случаев) форм.

Комментарий эксперта

S. Laurent (Франция):

— Несмотря на хорошую организацию данного РКИ, остается ряд вопросов, на которые требуется дать ответ в ближайшем будущем. К наиболее важным из них относятся следующие:

1. Является ли способность валсартана предупреждать развитие сердечно-сосудистых событий его специфическим эффектом или она отражает эффект БРА как класса?
2. Применимы ли полученные результаты к западноевропейской популяции?
3. Возможно, благоприятные эффекты валсартана связаны с его способностью снижать центральное артериальное давление, величина которого не всегда коррелирует с уровнем артериального давления, измеряемого на плечевой артерии?

NB! Исследование KYOTO HEART: у больных с неконтролируемой АГ дополнительное назначение валсартана предупреждает развитие мозгового инсульта и стенокардии напряжения.

Подготовил Глеб Данин

P.S. Редакция выражает благодарность за оказанную помощь в подготовке материала профессору Юрию Николаевичу Сиренко