

Заключительные «аккорды» исследования ACCORD

Исследование ACCORD проводилось в США и Канаде и включило 10 251 пациента с сахарным диабетом (СД) 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. Этим больных рандомизировали на две группы – интенсивного и стандартного контроля гликемии. Кроме того, 4733 участника были дополнительно распределены на группы интенсивного и стандартного контроля артериального давления (АД), а остальные 5518 пациентов – для получения симвастина + фенофибрат или симвастина + плацебо.

Как неоднократно обсуждалось на страницах нашей газеты, «гипогликемическая» часть исследования ACCORD была досрочно прекращена в феврале 2008 г. вследствие более высокой смертности в группе интенсивного контроля гликемии. Все пациенты были переведены на стандартную гипогликемическую терапию, и наблюдение продолжалось до запланированных 5 лет.

В части исследования по изучению двух режимов контроля АД 4733 пациента рандомизировали для получения интенсивной антигипертензивной терапии (целевое систолическое АД – САД – <120 мм рт. ст.) или стандартного лечения (целевое САД <140 мм рт. ст.). Главная конечная точка включала все случаи нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта и смерти от кардиоваскулярных причин.

После в среднем 4,7 года наблюдения различия по главной конечной точке между группами интенсивной и стандартной антигипертензивной терапии отсутствовали (среднее САД через 1 год – 119,3 и 133,5 мм рт. ст. соответственно). Группы не различались и по частоте больших коронарных событий, реваскуляризации, фатальной и нефатальной сердечной недостаточности. Единственным статистически значимым благоприятным эффектом интенсивного лечения было снижение риска инсульта (всех инсультов – на 41%, нефатальных – на 37%; $p=0,01$ и $p=0,03$ соответственно). Однако чтобы предотвратить 1 случай инсульта, интенсивную антигипертензивную терапию должны получать 89 пациентов на протяжении 5 лет.

В группе интенсивного лечения больные принимали в среднем 3,5 препарата для снижения АД, при этом побочные эффекты, связанные с антигипертензивной терапией, у них развивались почти в 3 раза чаще по сравнению с группой стандартной терапии (3,3 vs 1,3% соответственно, $p<0,001$).

По мнению ведущего автора ACCORD, доктора Уильяма Кашмана, следует забыть о более низком (<130 мм рт. ст.) целевом САД для пациентов с СД, даже несмотря на то что этот уровень САД в исследовании не изучался. Все имеющиеся на сегодня доказательства свидетельствуют о том, что оптимальным целевым уровнем САД для пациентов с СД, как и для общей популяции, является <140 мм рт. ст. Проведение сравнительного исследования «САД 130 vs 140 мм рт. ст.» нецелесообразно с практической точки зрения, так как в него потребовалось бы включить несколько десятков тысяч больных. Сравнение «САД 130 vs 150 мм рт. ст.» выглядит более рациональным, однако, по крайней мере, в США является неэтичным, так как все национальные практические руководства рекомендуют снижать САД <140 мм рт. ст.

Результаты «гиполипидемической» части исследования ACCORD показали, что в общей популяции исследуемых добавление фенофибрата к симвастатину не привело к снижению риска фатальных кардиоваскулярных событий, нефатального ИМ и инсульта. Показатели общей и кардиоваскулярной смертности между группами также не различались. Однако в подгруппе пациентов со специфической дислипидемией, в которой средние уровни триглицеридов и холестерина ЛПВП на момент включения составляли 284 и 29,5 мг/дл соответственно (во всей популяции исследования – 160 и 39,5 мг/дл соответственно), наблюдалась выраженная тенденция к эффективности комбинированной терапии фенофибратом и симвастатином.

Обсуждая эти данные, участники конгресса пришли к заключению, что у всех больных СД с высоким кардиоваскулярным риском рутинная комбинированная терапия статином и фенофибратом не доказала своей эффективности. Однако, учитывая интересные результаты анализа по подгруппам, роль комбинации симвастина и фенофибрата в качестве ЛПВП-повышающей и триглицеридснижающей терапии в этой популяции пациентов представляется перспективной.

Стандартный контроль АД – лучшая «инвестиция» в здоровье для пациентов с диабетом

Согласно ретроспективному анализу исследования INVEST интенсивный контроль АД у пациентов с СД и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) ассоциируется с более высокой смертностью по сравнению с обычным контролем.

В исследовании INVEST 6400 пациентов с СД и ИБС рандомизировали для получения верапамила SR или атенолола; в обеих группах для достижения целевого АД (<130/85 мм рт. ст. к этим препаратам добавляли трандолаприл и гидрохлортиазид. Основные результаты, представленные ранее, показали эквивалентность двух антигипертензивных стратегий в отношении кардиоваскулярных исходов.

Новый анализ исследования основывался на распределении пациентов на три группы в зависимости от достигнутой степени контроля САД: ≥ 140 мм рт. ст. – отсутствие контроля, <130 мм рт. ст. – жесткий контроль и 130-140 мм рт. ст. – обычный контроль.

На протяжении периода наблюдения у пациентов с неконтролируемым АД суммарный риск смерти, ИМ и инсульта (главная конечная точка) был примерно на 50% выше по сравнению с группой обычного контроля. Группа жесткого контроля АД в отношении главной конечной точки не отличалась от группы обычного контроля; однако последующий анализ показал, что интенсивная антигипертензивная терапия сопровождалась значительным повышением общей смертности, которое становилось явным через 30 мес лечения и оставалось на протяжении дополнительных 5 лет наблюдения.

Проанализировав снижение АД в группе жесткого контроля с шагом 5 мм рт. ст., исследователи установили, что повышение смертности происходило при достижении САД 115 мм рт. ст. с увеличением риска при дальнейшем снижении АД.

Таким образом, новые данные исследования INVEST согласуются с последними результатами исследования ACCORD в том, что оптимальным целевым САД у больных СД с высоким кардиоваскулярным риском является <140 мм рт. ст. Этого уровня достичь значительно легче, чем более жесткого <130 мм рт. ст.; к тому же это позволит исключить затраты на дополнительные антигипертензивные препараты и снизить риск побочных эффектов, связанных с полипрагмазией.

«Мистические» результаты исследования PLATO CABG

В исследовании PLATO, основные результаты которого были представлены на конгрессе Европейского кардиологического общества в прошлом году, 18 624 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС; с элевацией сегмента ST и без) рандомизировали для получения тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг 2 р/сут) или клопидогреля (нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг) на протяжении 1 года. При условии переносимости участники также получали аспирин в дозе 75-100 мг/сут. Через 12 мес главной конечной точки (суммарно смерть от сосудистых причин, ИМ и инсульт) достигли 9,8% пациентов, получавших тикагрелор, и 11,7% больных, которые принимали клопидогрель (снижение риска на 16%; $p<0,001$). Анализ дополнительных конечных точек (смерть от сосудистых причин, ИМ) также свидетельствовал в пользу более высокой эффективности тикагрелора. Тем не менее лечение тикагрелором ассоциировалось с более высокой частотой (на 25%) больших кровотечений, не связанных с реваскуляризацией, по сравнению с клопидогрелем (4,5 vs 3,8%; $p=0,03$).

По современным рекомендациям, все пациенты с ОКС при отсутствии абсолютных противопоказаний должны как можно раньше после развития симптомов принять аспирин и клопидогрель в нагрузочных дозах с последующим переходом на поддерживающие. Как известно, восстановление агрегационной функции тромбоцитов происходит только через 5-7 дней после отмены клопидогреля и аспирина, однако пациенты часто нуждаются в хирургической реваскуляризации раньше этого срока. Тикагрелор – новый представитель группы тиенопиридинов – отличается от клопидогреля обратимым подавлением тромбоцитов и быстрым началом действия – преимуществами, которые в полной мере можно реализовать у таких больных.

Исследование PLATO CABG является частью основного исследования PLATO и было спланировано с целью изучения эффективности и безопасности тикагрелора по сравнению с клопидогрелем в подгруппе пациентов с ОКС, которым было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ; англ. – coronary artery bypass graft, CABG). Хирургическое вмешательство проводилось не позже чем через 7 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

В результате оказалось, что смертность пациентов, получавших тикагрелор и затем подвергшихся АКШ, была на 50% ниже по сравнению с больными, которым до вмешательства был назначен клопидогрель. Однако это различие нельзя объяснить кровотечениями, частота которых была одинаковой в обеих группах. Более того, частота развития ИМ и инсульта между группами также не различалась.

Значительное снижение смертности в группе тикагрелора авторы исследования пока объяснить не могут, поэтому

они будут проводить более подробное «расследование». Первую рабочую версию выдвинул модератор пресс-конференции, на которой были представлены результаты PLATO CABG, доктор Дэвид Холмс. По его мнению, тикагрелор, вероятнее всего, обладает полезными плейотропными свойствами, не связанными с его антиагрегантной активностью.

Псориазу вынесен окончательный приговор как независимому фактору кардиоваскулярных событий

Ученые из Дании представили результаты масштабного исследования, в ходе которого у 40 тыс. пациентов с псориазом и у 4 млн человек без этого заболевания сравнивали частоту коронарных исходов и смертность. С учетом других известных факторов кардиоваскулярного риска у больных тяжелым псориазом был значительно выше риск всех оцениваемых событий, в то время как у пациентов с легким течением заболевания отмечалось достоверное повышение риска фибрилляции предсердий (ФП), инсульта и необходимости в проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (табл.).

Событие	Псориаз легкой степени тяжести	Псориаз средней степени тяжести и тяжелый
ФП	1,22	1,51
Инсульт	1,19	1,45
ИМ	1,10	1,24
ЧКВ	1,29	1,59
Общая смертность	1,04	1,67

Повышение риска двух событий – ФП и инсульта – зависело от возраста: риск был значительно выше у тех больных псориазом, которые на момент начала исследования (1997 г.) были младше 50 лет. Это наблюдение поднимает вопрос о целесообразности более раннего начала первичной профилактики кардиоваскулярных событий у больных псориазом, в частности с помощью аспирина и статинов.

Псориаз относится к широко распространенным заболеваниям – от него страдают 2-3% людей во всем мире, и снижение кардиоваскулярного риска в такой большой популяции, несомненно, будет сопровождаться значительным социально-экономическим эффектом.

Рутинное инвазивное лечение ОКС спасает жизни

Новый метаанализ всех соответствующих исследований, в которых сравнивали более агрессивную рутинную инвазивную стратегию с более консервативной избирательной инвазивной стратегией у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST, убедительно продемонстрировал, что более агрессивное лечение обеспечивает лучшие отдаленные результаты. Через 5 лет рандомизации абсолютное различие в частоте ИМ и кардиоваскулярной смерти составило –3,2% в пользу рутинного инвазивного подхода (снижение относительного риска на 19%).

Метаанализ, известный как FIR trial collaboration, включил исследования FRISC II, ICTUS и RITA-3, результаты которых по отдельности не позволяли прийти к однозначному выводу относительно преимуществ какой-либо стратегии. В целом 2721 пациента рандомизировали в группу рутинного инвазивного подхода и 2746 больных – в группу избирательно инвазивного лечения.

Помимо более низкого риска ИМ и кардиоваскулярной смерти в группе рутинной терапии, авторы наблюдали еще один важный факт: пациентов с более низким риском, как правило, лечили более агрессивно, чем больных с более высоким риском. Ведущий исследователь, доктор Кейт Фокс уверена, что кардиологи склонны отступать от активных действий у пациентов с высоким риском, так как лечение таких больных требует значительно больше сил, напряжения и ответственности.

В действующем руководстве по ОКС Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) указывается, что при отсутствии факторов очень высокого риска допустимо применение как избирательного, так и агрессивного инвазивного подхода. Участники конгресса были единогласны в том, что с учетом результатов метаанализа эта рекомендация будет в ближайшее время пересмотрена.

По материалам www.acc.org – официального сайта Американской коллегии кардиологов

Подготовил Алексей Терещенко