

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ: 8 СОБЫТИЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ»*

*Представлены 8 событий с позиций доказательной кардиологии, которые в наибольшей степени могут повлиять на тактику лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это результаты анализа регистра REACH пациентов с ИБС, исследований ORIGIN, FREEDOM, FAME II, вторичный анализ данных об участниках исследования ACCOMPLISH, результаты исследований ALTITUDE, dal-OUTCOME и Physicians' Health Study II.*

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, хроническая ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, артериальная гипертензия, оценка лечения.

A.S. Rudoy

### **EVIDENCE – BASED CARDIOLOGY: 8 EVENTS AFFECTING ON MANAGEMENT OF TREATMENT OF THE PATIENT WITH CARDIOVASCULAR DISEASES**

*Presents the author's opinion & allocated 8 events from the standpoint of evidence-based cardiology, that the best use can affect the treatment strategy of patients with cardiovascular diseases. This results of register of patients with coronary artery disease REACH, research of ORIGIN, FREEDOM, a study FAME II, a secondary analysis of data on the study participants ACCOMPLISH, a study ALTITUDE, dal-OUTCOME and the Physicians' Health Study.*

**Key words:** cardiovascular diseases, chronic ischemic heart disease (IHD), acute coronary syndrome, arterial hypertension, treatment evaluation.

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире умирают около 17 млн. человек, что составляет около 29% от всех случаев смерти в мире [11]. Из них примерно 7,2 млн приходится на долю смерти от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС). За последние 10 лет общие расходы на фармакотерапию ССЗ в Соединенных штатах (США) несмотря на снижение смертности от болезней сердца, составляют более \$ 310 млрд. Расходы госбюджета на здравоохранение в Российской Федерации по состоянию на 2012 год составили 3,8 % от ВВП. Представляется актуальным напомнить с позиций доказательной кардиологии о наиболее интересных исследованиях, которые в наибольшей степени могут повлиять на тактику лечения пациентов с ССЗ и избежать необоснованного назначения лекарственных средств.

**Регистр REACH.** Среди наиболее значимых событий доказательной кардиологии в первую очередь следует остановиться на результатах анализа самого крупного международного регистра REACH пациентов с ИБС, в ходе которого была получена информация, отражающая реальную клиническую практику [3]. Регистр в целом включал данные о 45

тыс. пациентах с ИБС (~ 21 тыс.) и с очень высоким риском её развития при достаточно большой (4 года) продолжительности наблюдения. В ходе выполнения анализа оказалось, что применение бета-адреноблокаторов (β-АБ) не влияет на прогноз пациентов, которые давно перенесли ИМ – более года назад. Кроме того, у пациентов с ИБС без анамнеза перенесенного ИМ, применение – АБ не приводило к статистически значимому изменению прогноза. И, наконец, у лиц, которые просто имели очень высокий риск развития ИБС, применение β-АБ даже сопровождалось отрицательным влиянием на прогноз.

Несмотря на недостатки, присущие любому наблюдательному исследованию, публикация результатов исследования REACH, тем не менее, широко обсуждалась во всем мире. Во-первых – данное исследование являлось обсервационным с ретроспективным анализом данных регистра. Для того чтобы стать надежным источником доказательной информации, исследование должно быть рандомизированным и проспективным. Во-вторых, сами авторы анализа указали на возможность наличия систематической ошибки (связанной с предпочтительным назначением β-АБ), которую, несмотря на использование специального статистическо-

го метода, полностью исключить в ходе выполнения такого исследования невозможно. Поэтому результаты послужили лишь основанием для выдвижения гипотезы, требующая выполнения достаточно крупных и хорошо организованных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке влияния β-АБ на прогноз пациентов с ИБС.

Говоря об отношении к нестрогим источникам доказательной информации такого типа, еще раз следует обратить внимание на публикацию профессора Мессерли, в одном из самых престижных в мире журналов – «*New England Journal of Medicine*». В этой публикации представленные результаты обсервационного исследования, в ходе которого была установлена статистически значимая связь между потреблением шоколада на душу населения в стране и числом в ней Нобелевских лауреатов. Причем, Швейцария оказалась страной, где потребление шоколада и число Нобелевских лауреатов было наибольшим. Автор рассчитал, что для увеличения числа – на одного Нобелевского лауреата в стране, необходимо в течение года увеличить потребление шоколада на душу населения на 400 грамм. Очевидно, несмотря на то, что это результаты были получены с использованием методов, применяемых для наблюдательных исследований, не потребление шоколада определяет число Нобелевских лауреатов. Но потребление шоколада связано с какими-то факторами: культурой страны, уровнем и качеством образования и пр. Очевидно, что данные результаты о связи потребления шоколада и числом Нобелевских лауреатов опубликованы с целью предостеречь врачей от слишком доверчивого отношения к результатам наблюдательных исследований. Можно утверждать, что результаты регистра REACH повлияли на тактику применения β-АБ в реальной клинической практике не так сильно. Согласно фармакотерапии стенокардии напряжения, направленной на симптомы и/или редукцию ишемии (не имеется виду улучшение прогноза!) согласно новым рекомендациям ESC (2013г.) β-АБ относят к препаратам первой линии (класс I, уровень A доказательности) из наиболее изученных противоишемических средств. В соответствии с клиническими рекомендациями, в течение 3 лет после перенесенного ИМ пациенты обязаны принимать β-АБ даже в отсутствие снижения фракции выброса ЛЖ < 40%, а в случае же снижения фракции выброса – неопределенно долго. Кроме того, вновь повышена позиция β-АБ в Европейских рекомендациях (ESH/ ESC) 2013 года по лечению артериальной гипертензии (АГ) в отношении начала и продолжения антигипертензивной терапии. Определены новые ситуации их выбора: аневризмы аорты и предупреждение фибрилляции предсердий. Таким образом, в любом наблюдательном исследовании, включая и данные регистра REACH, почти всегда присутствует т.н. «конфаундинг-эффект» / *confounding-effect* – т.н. вмешивающиеся факторы / качества, влияющие на результаты. Напомним, что только хорошо организованные РКИ могут быть надежным источником доказательств.

**Исследование ORIGIN** (*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*). Результаты масштабного, самого крупного и продолжительного РКИ в очередной раз послужили одним из оснований для скептического отношения к использованию препарата ω-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω-3- ПНЖК) – «Омакор» с целью профилактики осложнений ССЗ[2]. Цель данного исследования предопределяла две гипотезы:

- эффективность раннего назначения базального инсулина (гларгина) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) по сравнению со стандартной терапией;
- эффективность применения Омакора по сравнению с плацебо для профилактики развития тяжелых ССЗ.

В исследование включались пациенты с СД 2 типа (n = 12 тыс., средний возраст 63,5 лет, медиана наблюдения – 6,2 г.), принимающее пероральные гипогликемические препараты и/или имеющие лишь нарушенную толерантность к глюкозе с дополнительными факторами риска (ФР) развития осложнений ССЗ. Было показано, что введение инъекционного человеческого инсулина гларгин (Лантус), полученного методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli*, не приводило к снижению риска развития осложнений (потребности в реваскуляризации, частоты развития застойной ХСН, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта) и смерти от осложнений ССЗ (включая смерть от любой причины). Для основного комбинированного показателя кривые Каплана-Мейера (выживаемости) практически не расходились. Таким образом, раннее применение инсулина неэффективно, по крайней мере «инертно» для профилактики развития осложнений ССЗ, несмотря на более выраженное снижение и достижение уровня глюкозы крови нормы (в среднем до 5,3 ммоль/л) в группе гларгина. Следует отметить, что такой вывод можно сделать только в отношении гипогликемической терапии с помощью базального инсулина гларгина; по поводу использования других препаратов на сегодняшний день данных нет. В 2012 году объявлено о продлении фазы исследования ORIGIN под названием ORIGINALE (*Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention & Legacy Effect*). Из положительных моментов, результаты показали, что инсулин гларгин замедлял прогрессирование болезни от состояния пред-диабета до СД 2 типа, и отсутствовала связь между применением инсулина гларгин и повышением риска развития любого онкологического заболевания (ОР : 1,00; p = 0,97).

При оценке эффективности применения Омакора по сравнению с плацебо также были получены отрицательные результаты: добавление Омакора к стандартной терапии СД 2 типа или нарушенной толерантности к глюкозе (с дополнительными ФР развития осложнений ССЗ), не приводит к статистически значимому снижению риска развития осложнений. Следует упомянуть два самых последних мета-анализа 2012 и 2013 года, основанные на 14 (n=20485) и 11 РКИ (n=15348) соответственно, показавшие разнонаправленные результаты: в первом случае неэффективность применения ω-3-ПНЖК для профилактики вторичных осложнений ССЗ (ОР сердечно-сосудистых событий – 0,99; ОР сердечно-сосудистой смертности – 0,91 (0,84-0,99)[7], а во втором, напротив, протективную роль ω-3-ПНЖК в отношении сердечной (ОР = 0,68, 95% ДИ от 0,56 до 0,83) и внезапной смерти (ОР = 0,67, 95% ДИ от 0,52 до 0,87), но при условии их длительного применения [4].

**Исследование FREEDOM.** В настоящее время только в США выполняется примерно около 700 тыс. интервенционных вмешательств, примерно 25% из которых составляют реваскуляризации миокарда на фоне множественного поражения коронарных артерий (КА) у пациентов СД 2 типа. На современном этапе развития и усовершенствования методов реваскуляризации миокарда встали определенные предпосылки для сравнительной оценки эффективности аортокоронарного шунтирования (АКШ) и стентирования КА, которое, как известно, у пациентов с СД 2 типа шире применяют с использованием стентов с лекарственным покрытием. Имеющиеся результаты более раннего исследования *VARI*, позволяли предполагать, что АКШ более эффективно, чем выполнение баллонной ангиопластики и в клинических рекомендациях рассматривается как предпочтительный

метод реваскуляризации при СД 2 типа на фоне поражения нескольких КА. Тому подтверждением стали и менее доказательные данные, в частности, исследования с недостаточной статистической мощностью *CARDIA*, а также вторичный анализ исследования *SYNTAX*. Следует подчеркнуть, что при АКШ были лучше отдаленные исходы, но не в ближайшие сроки после выполнения вмешательства. В частности, увеличивались периоперационные риски развития инсульта, кровотечений и инфекционных осложнений, связанные с большим объемом вмешательства на фоне искусственного кровообращения. Учитывая, что оптимальная стратегия реваскуляризации больных СД с мультифокальным поражением КА остается неопределенной (из-за отсутствия достаточной статистической мощности), исследование *FREEDOM* (*Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease*) – самое крупное в своем роде, привлекло внимание экспертов всего мира и стало крайне важным событием доказательной кардиологии [1]. Очевидно, что в большинстве случаев желаемо добиться реваскуляризации с помощью стентирования КА, поскольку это сопровождается меньшим риском развития осложнений в ранние сроки после вмешательства. Цель исследования *FREEDOM* – сравнить эффективность реваскуляризации миокарда с помощью чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и АКШ при использовании современных методов как коронарного шунтирования, так и коронарного стентирования с помощью «защищённых» стентов. *FREEDOM* – международное многоцентровое РКИ, с достаточной продолжительностью наблюдения (медиана 4,4 года), чтобы оценить частоту исходов в отдаленные сроки. Около 1000 пациентов рандомизированно распределялись в группу ЧКВ и примерно столько же (900) в группу АКШ. Эффективность оценивали по основному комбинированному показателю общей смертности, частоты развития несмертельных ИМ / инсульта. Результаты показали, что АКШ приводило к статистически значимому снижению (на 7,9%) абсолютного риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель. Причем такой показатель, как число больных, которым необходимо выполнить АКШ по сравнению с ЧКВ, чтобы предотвратить развитие 1 тяжелого неблагоприятного исхода, включенного в основной показатель (ЧБНЛ), составляло всего 13. Не менее важно, что в ходе исследования снижалась общая смертность, правда статистическая значимость различий приближалась к пограничной ( $p = 0,049$ ). По мнению экспертов, это очень важные результаты, которые необходимо учитывать при обсуждении выбора метода реваскуляризации (стентирования или АКШ) у пациентов с СД 2-го типа, имеющих мультифокальное поражение КА. При этом вопросы о тактике реваскуляризации должны обсуждаться до выполнения коронарографии, поскольку пациент должен знать, что даже в случае технической возможности стентирования пораженных участков, выживаемость все равно будет лучше при выполнении АКШ. Если пациенту выполняют АКШ, у него выше риск развития инсульта в первые месяцы, но больше вероятность дольше прожить за счет вмешательства. Очень важен субгрупповой анализ результатов, который свидетельствовал об однородности данных. Отмечалось преимущество АКШ по сравнению со стентированием даже в подгруппе пациентов с не очень тяжелым поражением (двух КА и/или с оценкой по шкале тяжести поражения КА менее 22 баллов по шкале *SYNTAX*).

**Исследование *FAME II* (*Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation*).** Мультиконтинентальное РКИ с дизайном «всех желающих» оценивало вли-

яния реваскуляризации миокарда у пациентов ИБС со стабильным клиническим состоянием путем стентирования КА с использованием метода оценки гемодинамической и функциональной значимости стенозов [5]. Предварительно следует напомнить о результатах исследования *COURAGE*, ставшее цитируемой «классикой» на любом кардиологическом форуме и показавшее, что оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) при хронической ИБС не уступает по эффективности и влиянию на прогноз стентированию КА. Однако в данном исследовании решение о приемлемости стентирования КА основывалось только на визуальном анализе выраженности их стеноза! В исследовании *FAME* решение о приемлемости стентирования КА принималось на основании оценки фракционного резерва кровотока (ФРК), т.е. измерения разницы в давлениях в аорте и в дистальном участке пораженного сосуда. Если после введения сосудорасширяющего вещества разница составляла  $\geq 20\%$ , что соответствовало резерву коронарного кровотока  $< 0,80$ , то такой стеноз считался функционально значимым, и предполагалось выполнение стентирования. ФРК  $> 0,80$  свидетельствовало о перепаде давления между аортой и дистальным участком артерии  $< 20\%$  и этих пациентов просто включали в регистр с целью наблюдения. Остальных пациентов, включенных в регистр, также учитывали, но не рандомизировали в группы вмешательства или контроля (группа наблюдения). Пациентов, с ФРК  $< 0,80$  распределяли либо в группу ЧКВ в сочетании с ОМТ, либо в группу только ОМТ. Дополнительно имелась очень небольшая группа регистра, куда включили пациентов, у которых визуально имелся значимый стеноз КА, но результаты оценки ФРК свидетельствовали о том, что этот стеноз функционально незначимый. Средняя продолжительность наблюдения достигала 200 дней. Эффективность вмешательств оценивали с помощью комбинированного показателя общей смертности и частоты развития несмертельного ИМ или незапланированной госпитализации с целью выполнения неотложной реваскуляризации (по сути, госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС)). Результаты исследования, на первый взгляд, представляются однозначно положительными. В группе выполнения ЧКВ риск развития тяжелых осложнений, включенных в основной комбинированный показатель, был статистически значимо на 70% меньше, чем в группе ОМТ. Однако анализ отдельных компонентов основного показателя показал, что стентирование КА не влияло на риск развития ИМ и общую смертность. Единственный показатель, за счет которого были получены положительные результаты – это снижение числа госпитализаций для выполнения неотложной реваскуляризации. По сути, стентирование КА у пациентов с функционально значимыми стенозами КА приводило к уменьшению частоты развития ОКС. Таким образом, было постулировано преимущество стентирования КА по сравнению с изолированной ОМТ с целью улучшения прогноза, но в основном только за счет уменьшения потребности в госпитализациях (связанных с неотложным стентированием КА), а не за счет снижения частоты общей смертности / ИМ. Следует подчеркнуть, что это исследование нельзя экстраполировать на всю популяцию пациентов с ИБС, т.к. оно выполнялось в условиях, когда у любого пациента в случае развития нестабильной стенокардии могло быть выполнено интервенционное вмешательство. Может быть, именно за этот счет не было различий между группами по общей смертности и риску развития ИМ? К примеру, анализ данных о пациентах с ИБС, лечившихся в условиях реальной клинической практики в США показал, что при стабильной

стенокардии стентирование КА, в целом, сопровождается улучшением прогноза и вероятно связано с выполнением стентирования, в первую очередь, более тяжелым пациентам. Соответственно реваскуляризация у них может приводить к более благоприятному исходу по сравнению с отсутствием вмешательства на КА. Таким образом, нельзя определенно утверждать, что ОМТ однозначно так же эффективна, как реваскуляризация.

**Результаты вторичного анализа данных об участниках исследования ACCOMPLISH.** Нечастым событием доказательной кардиологии становятся результаты так называемого вторичного анализа данных крупного РКИ, в частности, исследования ACCOMPLISH, которое широко обсуждалось экспертами-кардиологами всех стран мира [10]. Напомним, что в ходе исследования ACCOMPLISH при артериальной гипертензии (АГ) и достаточно высоким риском развития осложнений было доказано преимущество комбинированной терапии, основанной на применении иАПФ в сочетании с антагонистом кальциевых каналов (амлодипином) перед иАПФ в сочетании с гидрохлоротиазидом – на 21% более эффективна по снижению риска развития тяжелых осложнений ССЗ. Вторичный анализ предполагал оценку эффективности



Рисунок 1 – Эффекты массы тела и гипотензивного лечения на результаты кардиоваскулярных событий : вторичный анализ РКИ ACCOMPLISH.

терапии в зависимости от массы тела (рис. 1).

В группе сочетанного приема иАПФ (бензаеприл 40 мг) и гидрохлоротиазида (25 мг), выявлено, что у худых пациентов (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>) частота развития ССЗ увеличивалась почти в 1,5 раза по сравнению с пациентами, имеющими ожирение. В полной мере проявился парадокс, связанный с ожирением: у полных пациентов прием гидрохлоротиазида приводил к снижению риска развития осложнений, а у худых пациентов применение гидрохлоротиазида сопровождалось менее благоприятными исходами. В группе сочетания иАПФ с амлодипином (10 мг) такая закономерность не установлена, т.е. амлодипин в сочетании с иАПФ был эффективен как у полных, так и у худых пациентов. Вероятно, данный парадокс, определялся различными механизмами развития АГ у полных и у худых людей. В первом случае, как правило, АГ связана с перегрузкой натрием и объемом. В таких случаях эффективность диуретиков не ниже, чем антагонистов кальция. Но у худых людей в патогенезе развития АГ основную роль играет активация нервных и гормональных систем, которая приводит не только к повышению АД, но и повреждению сосудистой стенки. Поэтому стандартные тиазидные диуретики, которые дополнительно

активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), могут быть менее эффективны, и, кроме того, не так безопасны. Несмотря на то, что это вторичный анализ данных, возникает предположение, что его результаты могут повлиять на тактику лечения пациентов с АГ.

**Исследование ALTITUDE.** В ходе выполнения исследования ALTITUDE проверялась гипотеза о том, что добавление алискирена, прямого ингибитора ренина, к стандартной терапии иАПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с СД и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых или почечных заболеваний приведет к улучшению прогноза [8]. Следует напомнить, что подобная идея двухкомпонентной блокады РААС, уже была скомпрометирована в ходе выполнения ряда исследований. В первую очередь следует упомянуть исследовательскую программу ONTARGET / TRANSCEND представлявшую собой крупнейшее сравнение терапии АРА II (телмисартан) и иАПФ (рамиприл), так и их комбинацию у пациентов высокого риска. В исследование ALTITUDE было включено более 8,5 тыс. пациентов: примерно по 4 тыс. пациентов в группу алискирена и в группу плацебо, что указывало на достаточную статистическую мощность для выявления различий. Оценивались показатели: смертность от осложнений ССЗ (почек), частота развития ИМ / инсульта. Результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимого влияния приема алискирена на основной показатель по сравнению с плацебо в дополнение к иАПФ или сартану. Более того, если рассматривать отношения рисков, то при использовании алискирена отмечалась тенденция к ухудшению прогноза. Вероятно, это явилось следствием побочных эффектов. При добавлении алискирена к стандартной терапии примерно в 1,5 раза увеличивался риск развития гиперкалиемии (11,2% vs 7,2%) и частота развития артериальной гипотонии (1,3 vs 0,6 мм рт.ст.) – показатели, которые однозначно могут ухудшать прогноз пациентов с СД и неблагоприятно влияют на частоту развития осложнений ССЗ. Следует подчеркнуть, что отрицательные результаты исследования не указывают на неэффективность алискирена в целом. Правила доказательной медицины таковы, что лишать пациентов (высоким риском развития осложнений) применения препаратов, эффективность которых уже доказана (иАПФ / сартанов) нельзя. В этих условиях доказать, что добавление еще одного препарата, влияющего на РААС, приведет к улучшению прогноза, становится очень трудно, т.к. происходит реализация побочных эффектов.

**Исследование dal-OUTCOMES.** Проверялась гипотеза о том, что добавление к стандартной терапии пациентам, перенесшим ОКС, ингибитора белка-переносчика эфиров холестерина – далцетрапиба (увеличивает в крови концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП)), приведет к улучшению прогноза за счет регресса атеросклероза и/или ретромбоза [9]. Предпосылкой являлся до настоящего времени неуточненный факт – приводят ли фармакологические вмешательства, повышающие Хс-ЛПВП, к улучшению прогноза ССЗ. Поэтому, проверка гипотезы представлялась крайне важной, т.к., напомним, что в ходе выполнения исследований ILLUMINATE применение другого ингибитора белка-переносчика эфиров холестерина торцетрапиба не приводило к положительным результатам, а, напротив, увеличивало смертность пациентов.

Достаточно крупное исследование dal-OUTCOMES (более 15,8 тыс. пациентов с недавно перенесенным ОКС), получали далцетрапиб или плацебо в дополнение к стан-

дартной ОМТ (длительность наблюдения – 31 месяц). Большинство пациентов в обеих группах принимали следующие препараты: статины, эффективные антиагреганты, β-АБ (почти 90% пациентов) и иАПФ или АРА II. Эффективность ОМТ оценивали по основному комбинированному показателю смертности от осложнений ИБС, частоты развития ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (НС) или остановки кровообращения с успешной реанимацией, а также частоты развития ишемического инсульта. В ходе выполнения этого исследования применение далцетрапиба приводило к статистически значимому увеличению концентрации Хс-ЛПВП примерно на 30%, однако не повлияло на концентрацию холестерина Хс-ЛПНП, и, что крайне важно – на снижение риска развития повторных осложнений ССЗ. т.е. статистически не изменяло прогноз у пациентов, перенесших ОКС (8,0% Vs 8,3%). К сожалению, результаты крупных РКИ часто оказываются отрицательными и эксперты высказывают ряд соображений. Во-первых, в группе далцетрапиба уровень С-реактивного белка на 0,2 мг/л и систолического АД на 0,6 мм рт. ст. были выше по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). Это, конечно, очень небольшое повышение, но нельзя исключить, что небольшая, но статистически значимая дельта в уровне СРБ и АД (учитывая большую выборку), не позволяла реализоваться положительным эффектам, связанными с повышением уровня Хс-ЛПВП, в группе далцетрапиба. Во-вторых, повышение концентрации Хс-ЛПВП на 30% может быть недостаточным для снижения риска развития осложнений ССЗ. Следует напомнить, что в настоящее время продолжают испытывать другой препарат – эвасцетрапиба, прием которого приводит к увеличению концентрации Хс-ЛПВП на 150% и дополнительно к существенному снижению концентрации Хс-ЛПНП в крови. Возможно, результаты исследования по оценке эффективности этого препарата окажутся более успешными. В-третьих, нельзя также исключить, что подавление белка-переносчика эфиров холестерина может обуславливать образование форм ЛПВП, которые утрачивают функциональную активность и не могут осуществлять обратный транспорт холестерина. В четвертых, возможно, проявляется так называемый эффект насыщения, то есть когда добавление еще одного препарата к стандартной эффективной терапии, улучшающей прогноз, не позволяет реализовать положительные эффекты новых вмешательств.

**Исследование Physicians' Health Study II.** Поливитаминные препараты являются наиболее распространенной пищевой добавкой и принимаются не менее чем одной третью всего взрослого населения США, в связи с чем проблема биологически активных веществ (БАД) очень актуальна. Ранние наблюдательные исследования не предоставили доказательств в отношении ассоциаций использования БАД и заболеваемости раком и смертностью. В 2011 году в Соединенных Штатах на БАД американцы потратили огромную сумму – 30 миллиардов долларов, которую можно было бы израсходовать на применение каких-то более эффективных средств. Причем удивительно, что в 23% случаев применения БАД именно врачи рекомендовали их прием, несмотря на отсутствие каких-либо доказательных данных об их эффективности. Пожилые люди в 20% случаях принимают БАД с целью лечения и профилактики осложнений ССЗ. В связи с этим, следует остановиться на результатах исследования *Physicians' Health Study II*, в которое было включено более 14,6 тыс. врачей-мужчин в США (50 лет или старше), принимавших в течение 11 лет либо поливитамины, либо плацебо (в т.ч. 1312 мужчин с анамнезом рака при рандомизации)[6]. РКИ было выполнено по

всем канонам доказательной медицины – двойное слепое: врачи не знали, что они принимают плацебо или витамины – широко применяющиеся в реальной жизни с целью «укрепления здоровья» и сердечно-сосудистой системы (убихинон и пр.). В результате было доказано, что длительный прием витаминов по сравнению с плацебо не влияет на частоту развития тяжелых осложнений ССЗ (риск развития ИМ и инсульта), включая смертность. Из положительных моментов, следует лишь отметить, что при ежедневном употреблении поливитаминов снижалось число онкозаболеваний среди мужчин с анамнезом рака (ОР 0,73, 95% ДИ, 0,56-0,96;  $P = 0,02$ ), однако не существенно отличалось от основной группы ( $n=13\ 329$ ) без изначального анамнеза рака (ОР 0,94, 95% ДИ, 0,87-1,02;  $p = 0,07$ ).

Таким образом, очень важно правильно относиться к данным доказательной медицины. При этом понимать, что отрицательные результаты исследования не менее важны для развития медицины, чем положительные результаты, т.к. позволяют отказаться от применения неэффективных вмешательств.

### Литература

1. Bansilal, S. et al. The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and angiographic profile at study entry // *Am Heart J.* – 2012. – Vol.164, N 4. – P.591-9.
2. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. The ORIGIN Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.367. – P.319-328.
3. Cacoub, P.P. et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 204, N 2. – P.86-92.
4. Casula, M. et al. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials // *Atheroscler Suppl.* – 2013. – Vol.14, N 2. – P.243-51.
5. De Bruyne, B. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.367, N 11. – P.991-1001.
6. Gaziano, J. M. et al. Multivitamins in the Prevention of Cancer in MenThe // *JAMA.* – 2012. – Vol.308, N 18. – P.1871-1880.
7. Kwak, S.M. et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials // *Archives of Internal Medicine.* – 2012. – Vol.172, N 9.
8. Parving, H.H. et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.367. – P.2204-2213.
9. Schwartz, G.G. et al. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.5, N 10. – P.1056.
10. Weber, M.A. / Jamerson K., Bakris G.L., et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial // *Lancet*– 2012 –Vol.6736, N 12. – P.61343-9.
11. World Health Organization. Preventing chronic diseases: A vital investment. Available from: [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/contents/en/index.html](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html). Date of access 10/04/2013/.