ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю.

2-я половина XX века ознаменовалась значительными успехами в области борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, следствием чего является неуклонное снижение смертности от них в развитых странах. Наряду с мерами социального и профилактического характера, большую роль в этом сыграло использование новых методов лечения и, в частности, внедрение новых лекарственных препаратов.

Данные доказательной медицины

В последнее время в лекарственном лечении вообще и в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в частности стали опираться на результаты так называемой доказательной медицины (или медицины, основанной на доказательствах). Под последней понимаются данные, полученные с помощью современных научно-обоснованных методов в крупных, так называемых мега-исследованиях, использующих рандомизированный, контролируемый метод изучения эффективности лекарственных препаратов. Доказательная медицина базируется, в первую очередь, на оценке влияния лечения на так называемые «жесткие конечные точки» - общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, возникновение таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда и инсульт.

В многочисленных исследованиях такого рода была продемонстрирована способность конкретных препаратов или определенных методов лечения снижать общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний - подробнее об этом будет сказано ниже. Некоторые способы лекарственного воздействия оказались сравнимыми по эффективности с результатами хирургического лечения. Так, например, в исследовании AVRERT было продемонстрировано, что длительное лечение больных хронической ИБС препаратом из группы статинов - аторвастатином - дает результат не хуже, чем чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика [1].

Вместе с тем, некоторые такие исследования показали неэффективность или даже опасность терапии препаратами, долгое время применявшимися в медицине. В первую очередь это относится к антиаритмическим препаратам I класса, которые, как оказалось, существенно увеличивают смертность больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, несмотря на оказываемый ими отчетливый антиаритмический эффект.

С точки зрения доказательной медицины в кардиологии в настоящее время можно признать безусловно эффективным применение следующих методов лечения и конкретных лекарственных препаратов.

1. Применение бета-адреноблокаторов при остром инфаркте миокарда и после острого инфаркта миокарда.

2. Применение ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и тромболитиков в остром периоде инфаркта миокарда. Применение аспирина у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта).
3. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных, перенесших инфаркт миокарда, с нарушенной функцией левого желудочка, а также у больных с застойной сердечной недостаточностью, независимо от ее этиологии.
4. Применение препаратов, снижающих артериальное давление (в первую очередь - диуретиков и бета-адреноблокаторов) у больных, страдающих артериальной гипертонией.
5. Применение статинов при вторичной профилактике (в первую очередь - у больных, перенесших инфаркт миокарда).
6. Применение бета-адреноблокаторов в дополнение к стандартной терапии (диуретиками и ингибиторами АПФ) у больных с застойной сердечной недостаточностью.

Данные доказательной медицины и клинический опыт

Результаты мега-трайлов позволили некоторым кардиологам сделать вывод о том, что в настоящее время в лечении следует использовать исключительно те лекарственные средства, эффективность которых была подтверждена доказательной медициной.

Нельзя не отметить, однако, что доказательная медицина располагает данными об эффективности далеко не всех использующихся в настоящее время методов лечения и конкретных лекарственных препаратов. Так, например, не существует доказательств того, что применение нитроглицерина в виде таблеток для купирования приступов стенокардии, использующееся практически всеми больными ИБС, реально влияет на смертность больных. Нет доказательств и того, что внутривенное введение нитроглицерина, повсеместно используемое в блоках интенсивной терапии в период острой фазы инфаркта миокарда, способно реально повлиять на прогноз этого заболевания. Более того, исследования, изучающие влияние нитроглицерина на прогноз жизни больных вряд ли когда-либо будут проведены, так как невозможно представить себе, что будет сформирована контрольная группа, не получающая этих препаратов.

Нет доказательств и того, что широко практикуемая терапия у больных ИБС антиангинальными препаратами, предупреждающими приступы стенокардии и повышающими переносимость больными физической нагрузки (с точки зрения доказательной медицины это «суррогатные» точки), оказывает какое-либо влияние на про-

гноз жизни больных. Однако, влияние такой терапии на самочувствие больных и их качество жизни настолько очевидно, что вряд ли какой-нибудь врач решится отказаться от ее назначения.

Кроме того, надо признать, что данные мега-трайлов дают усредненные, «среднестатистические» результаты, неспособные учесть особенности течения заболевания у каждого больного. Поэтому они далеко не всегда могут подсказать врачу способ лечения в конкретной ситуации. Именно поэтому личный опыт врача продолжает играть значительную роль в терапии больных. Этот опыт должен опираться, в первую очередь, на попытку объективизации действия используемых лекарств.

Данные современных, методически строгих исследований, дают в руки врача достаточно надежные критерии индивидуальной оценки эффективности многих лекарств. Очевидно, что с помощью тщательного измерения артериального давления несложно оценить эффективность проводимой антигипертензивной терапии. Показано, что по степени снижения систолического АД в покое можно четко предсказать выраженность антиангинального эффекта таких, широко используемых, препаратов как нитраты [2]. Известно, что эффективность лечения бета-адреноблокаторами можно контролировать по степени уменьшения частоты сердечных сокращений в покое [3].

Всегда ли данные доказательной медицины абсолютно надежны?

Знакомство с результатами многочисленных мега-трайлов свидетельствует о том, что иногда их результаты не совпадают друг с другом, а иногда даже и противоречат друг другу. Так, например, в исследовании ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly) в котором проводилась оценка лозартана у пожилых, было достаточно убедительно продемонстрировано, что назначение лозартана – блокатора рецепторов ангиотензина – у больных с застойной сердечной недостаточностью вызывает существенно более выраженное снижение смертности и частоты госпитализации, чем назначение ингибитора АПФ каптоприла. Данные этого исследования послужили основанием считать ингибиторы рецепторов ангиотензина более эффективными препаратами, чем ингибиторы АПФ, в лечении больных застойной сердечной недостаточностью. Однако, исследование ELITE II, проводившееся у таких же больных, показало полную идентичность влияния лозартана и каптоприла на смертность.

Причины таких противоречий многообразны, а иногда и вообще неизвестны. Можно, однако, назвать ряд факторов, определенно влияющих на надежность данных мега-трайлов.

1. На результаты исследований оказывает значительное влияние контингент включаемых больных. Доказано, например, что в мега-трайлы часто стараются включать более молодых больных, имеющих меньше сопутствующих заболеваний. У больных более пожилого возраста результаты применения того же препарата могут отличаться [4].
2. Длительность лечения. Кривые смертности могут иметь различную направленность в разные периоды исследо-

вания. Показано, что окончание исследования в разные сроки лечения может привести к различным выводам о влиянии на смертность [4, 5]. Известны случаи досрочного окончания исследований из-за очевидного положительного влияния одного из видов лечения. Однако, если исследование было бы продолжено, его результаты могли бы оказаться иными.

3. Финансирование исследований фирмами-производителями лекарственных препаратов нередко приводит к тому, что один из препаратов заранее ставится в более выгодные условия, чем другой [5].

Необходимо упомянуть и о клинической интерпретации данных, полученных в мега-трайлах. Статистическая достоверность, пусть даже очень высокая, не всегда имеет очевидную клиническую значимость. Так, например, в исследовании SOLVD было продемонстрировано, что шанс выжить у больных, не получавших ингибиторы АПФ в течение 3,5 лет, составляет 60,3%, а у больных, получавших эти препараты – 64,8%. Различие в цифрах оказалось высоко достоверным, однако для клинициста такая разница может показаться неубедительной [4].

Выше упоминалось о том, что в мега-трайлы нередко включаются более молодые больные, не всегда отражающие всю совокупность группы больных в целом. Кроме того, жесткость критериев включения, вполне оправданная с точки зрения строгости протокола и необходимости получения однородного материала, нередко приводит к тому, что в исследование не включаются больные с серьезными сопутствующими заболеваниями, составляющими значительную долю в реальной клинической практике.

На результаты мега-трайлов оказывает определенное влияние и тот факт, что в них часто включаются так называемые «профессиональные больные» - пациенты с хронически протекающими заболеваниями, с хорошо воспроизводимыми результатами исследований, имеющие минимум противопоказаний к назначаемым препаратам и используемым методам исследования (например, к частому проведению проб с физической нагрузкой). Такие больные нередко переходят из исследования в исследование и обычно четко выполняют рекомендации проводящих трайл врачей (что не всегда встречается в обычной клинической практике) [4]. Результаты, касающиеся эффективности того или иного препарата, полученные у таких больных, могут оказаться иными, чем результаты, полученные у всей совокупности таких больных.

Не менее важен и вопрос интерпретации доказательных исследований. Всем известно, сколь противоречивые суждения высказываются по поводу безопасности применения антагонистов кальция у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отчасти это связано с тем, что данные одного и того же исследования по-разному трактуются разными учеными, причем в трактовке результатов определенную роль может играть финансовый интерес. В специальном исследовании результаты которого опубликованы недавно в New England Journal of Medicine, показано, что нередко мнение ученых, высказываемое ими в научных публикациях, находится в прямой зависимости от

финансовых взаимоотношений с компаниями-производителями лекарственных препаратов [6].

Весьма показательными в отношении проблемы тех же антагонистов кальция являются 2 публикации в одном и том же номере журнала «Lancet» за декабрь 2000 г. В обеих публикациях приводятся данные, так называемого, мета-анализа исследований, посвященных эффективности и безопасности применения различных классов гипотензивных препаратов. Авторы одного исследования [7] приходят к выводу о том, что антагонисты кальция не уступают по эффективности и безопасности другим гипотензивным препаратам и, в частности, ингибиторам АПФ, авторы другого исследования [8], напротив, утверждают, что антагонисты кальция уступают другим гипотензивным препаратам и не должны являться препаратами первого ряда.

Как данные доказательной медицины используются в клинической практике

К сожалению, в практической деятельности наши врачи часто опираются ни на данные доказательной медицины, ни на клинический опыт. Основным источником информации об эффективности тех или иных лекарственных препаратов для врачей, как правило, являются рекламные проспекты фирм, а также данные, полученные на многочисленных симпозиумах и лекциях, организованных фирмами-производителями лекарственных препаратов.

Необходимо отметить, что и в странах Запада существуют серьезные проблемы, связанные с использованием данных доказательной медицины в клинической практике. Так, показано, что несмотря на очевидную пользу от применения ингибиторов АПФ у больных с застойной сердечной недостаточностью, их доказанную способность увеличивать продолжительность жизни больных и улучшать клиническое состояние, эти препараты назначаются лишь в 30% случаев от всех, когда существуют показания к их использованию, причем в значительном большинстве случаев эти препараты назначаются в дозах, существенно меньших тех, эффективность которых была доказана в мега-трайлах [4, 5]. Причиной такой практики, как показали данные исследования, проводившегося в Великобритании, является боязнь врачей получить такие побочные действия ингибиторов АПФ, как гипотония и почечная недостаточность.

Еще худшая ситуация наблюдается в отношении лечения бета-адреноблокаторами. Хорошо известны результаты исследования S. Viskin et al. [3], показавших, что лишь 58% больных, перенесших инфаркт миокарда и не имеющих противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов, получают эти препараты. При этом лишь 11% больных получали бета-адреноблокаторы в дозах, хотя бы приближающихся к тем, эффективность которых была доказана в мега-трайлах. Между тем, недавно на примере метопролола было показано, что применение бета-адреноблокаторов в недостаточных дозах приводит к заметно худшему влиянию на смертность, чем применение их в адекватных дозах [9].

В нашей стране неблагоприятная ситуация в отношении грамотности назначения сердечно-сосудистых препа-

ратов была выявлена еще в середине 80-х гг. Специальное исследование, проведенное Центром профилактической медицины по оценке качества лечения больных в двух московских поликлиниках, показало, что в большинстве случаев больным ИБС назначались малоэффективные, устаревшие препараты. Если же назначались эффективные препараты, то дозы их в большинстве случаев были неадекватными [10]. Знакомство с тем, какие препараты выписывают кардиологи в настоящее время в одном из округов города Москвы, показало, что ситуация остается неблагоприятной. Так, например, первыми по частоте назначения среди антиангинальных препаратов оказались лекарственные формы нитроглицерина для приема внутрь, слабая эффективность которых была доказана еще в середине 80-х гг. и которые нигде в мире уже практически не применяются.

Несмотря на очевидность необходимости лечения артериальной гипертонии, лечение по поводу этого заболевания, по данным исследования С.А. Шальной, проводившегося на репрезентативной выборке населения России, получают в городе лишь 23,9% мужчин и 47,9% женщин, в селе – 16,4% мужчин и 39,4% женщин [10]. Адекватную же лекарственную терапию получает совсем небольшое количество больных – 6,6% мужчин и 17,3% женщин, проживающих в городе, и 4,1% мужчин и 17,3% женщин, проживающих в селе. Такая ситуация вызывает обеспокоенность еще и потому, что в настоящее время четко показано, что эффективно лечить артериальную гипертонию можно доступными, дешевыми препаратами, в первую очередь бета-адреноблокаторами и диуретиками, и что результат такого лечения не уступает результату лечения более новыми и более дорогими препаратами – ингибиторами АПФ и антагонистами кальция [12].

Весьма полезную информацию о том, как назначаются лекарственные препараты в России, дают данные о продажах лекарств в репрезентативной выборке аптек (данные приводятся в «Russian Federation Pharmaceutical Index» IMS III 2000). Если рассмотреть, например, структуру продающихся бета-адреноблокаторов, то в России значительную долю занимает пропранолол (27,1%), препарат эффективный, но почти полностью вытесненный на Западе более современными препаратами этой группы (для сравнения – в Германии доля пропранолола составляет лишь 4% от общего количества продаж бета-адреноблокаторов). Вместе с тем, метопролол - препарат, который, в основном использовался в исследованиях доказательной медицины, являющийся «золотым стандартом» бета-адреноблокаторов, в структуре продаж в России составляет всего 4,1% (для сравнения, в Германии – 35%!). Объясняется это, по видимому, тем, что метопролол практически не рекламировался до настоящего момента в России фирмами-производителями (отсутствие рекламы обусловлено, в первую очередь невысокой стоимостью препарата), результаты же доказательных исследований, в первую очередь, становятся известны практическим врачам не из научной литературы, а, как уже упоминалось, от фармацевтических фирм.

Показателен факт, что в России очень часто в настоя-

щее время больным ИБС назначаются, так называемые, «метаболические» препараты (триметазидин и ряд других). Не отрицая их роли в лечении, отметим, что на Западе этим же препаратам отводится намного более скромное место. Так, например, в Рекомендациях по лечению больных со стабильной стенокардией напряжения Американского колледжа кардиологии этим препаратам уделено лишь два предложения, причем отмечается, что клиническая эффективность их до сих пор не подтверждена [13]. В рекомендациях Британского кардиологического общества по лечению стабильной стенокардии об этих препаратах вообще нет упоминаний [14].

О роли рекламы в нашей стране свидетельствует и другой пример: на практике сейчас нередко можно встретить попытки лечить нарушения липидного обмена у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт) так называемыми пищевыми добавками, широко рекламируемыми в средствах массовой информации, эффективность большинства из которых у таких больных не была доказана и фактически даже не изучалась. Вместе с тем, гиполипидемические препараты (в первую очередь - статины), несмотря на их очевидную роль в увеличении продолжительности жизни больных, назначаются достаточно редко, несмотря на то, что стоимость этих препаратов иной раз сопоставима со стоимостью пищевых добавок. Совершенно не отрицая роль пищевых добавок в лечении больных (роли

некоторых из них посвящен один из последних номеров *European Heart Journal*), отметим, что они ни в коем случае не должны использоваться вместо статинов у больных высокого риска.

Реальные направления деятельности

Таким образом, современная медицина располагает большим набором лекарственных средств, позволяющих оказывать достаточно мощное воздействие на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Безусловно, врач должен быть в курсе всех данных доказательной медицины, касающихся этих препаратов, и стараться использовать их в практической деятельности. Столь же очевидно, что врач должен быть в курсе результатов тех строгих, с научной точки зрения исследований, доказывающих влияние тех или иных препаратов на «суррогатные» конечные точки. Не следует забывать и о необходимости критической оценки имеющихся данных, особенно когда речь идет о новых, недостаточно изученных в клинике лекарствах, нередко рекламирующихся как самые лучшие.

Большую роль должен играть и собственный клинический опыт, опирающийся, в первую очередь, на попытку объективизации действия используемых лекарств. Представляется весьма полезным знакомство врачей с национальными рекомендациями по лечению тех или иных заболеваний (к сожалению, отсутствующими пока в России), регулярно публикующимися на Западе, в которых приводится обобщенная и максимально объективная информация.

Литература

1. Blumenthal R.S., Cohn G., Schulman S.P. Medical therapy versus coronary angioplasty in stable coronary artery disease: a critical review of the literature. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 668-673.
2. Марцевич С.Ю. Проблема неэффективности длительной терапии антиангинальными препаратами больных ИБС. *Кардиология* 1996; 3: 27-34.
3. Viskin S. Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1327-1332.
4. Willenheimer R., Dahlof B., Gordon A. Clinical trials in cardiovascular medicine: are we looking for statistical significance or clinical relevance. *Heart* 2000; 84: 129-133.
5. Kubler W. Treatment of cardiac diseases: evidence based or experienced based medicine? *Heart* 2000; 84: 134-136.
6. Stelfox H.T., Chua G., O'Rourke K., Detsky A. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 101 – 106.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
8. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H. et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-1954.
9. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B.W. et al. Long-term mortality after myocardial infarction in relation to the prescribed dosages of a beta-blocker at hospital discharge. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2001; 14: 589-595.
10. Бухбудова Д.А., Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В., Урумбаев Р.К. Диспансеризация больных ишемической болезнью сердца. *Советская медицина* 1986; 1: 57-62.
11. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Автореф. дис. док. мед. наук. М. 1999, 46 с.
12. Hansson L., Lindholm L. H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
13. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 2092-2198.
14. de Bono D. Investigation and management of stable angina: revised guidelines 1998. *Heart* 1999; 81: 546-555.

Поступила 29/07-2001

* * *