



# Обзор международных клинических исследований в кардиологии за 2014 год

**Оганов Р.Г., Канорский С.Г., Мамедов М.Н.\***

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
350063, Краснодар, ул. Седина, 4

## **Авторы:**

**Оганов Рафаель Гегамович**, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России, Москва, Россия.

**Канорский Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия.

**Мамедов Мехман Ниязи оглы**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России. Москва, Россия.

## **Резюме**

*В обзорной статье кратко изложены результаты 28 крупных, международных, клинических исследований, представленные в рамках пяти научных сессий Hot Line Конгресса Европейского общества кардиологов 2014г. Анализируемые исследования охватывают широкий спектр вопросов диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.*

## **Ключевые слова**

*сердечно-сосудистые заболевания, клинические исследования.*

## **Review of international clinical trials in cardiology reported in 2014**

Oganov R.G., Kanorskiy S.G., Mamedov M.N.

**Authors:**

**Rafael G. Oganov**, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Department for Prevention of Comorbid Conditions, National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Sergey G. Kanorskiy**, MD, Professor, Head of the Department of Therapy №2 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

**Mehman N. Mamedov**, MD, Professor, Head of the Laboratory for Interdisciplinary Approaches on the Prevention of Chronic Non-communicable Diseases, National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Summary**

*In this review article we summarized the results of 28 large international clinical studies presented in the framework of five scientific Hot Line sessions at the European Society of Cardiology Congress 2014. The analyzed studies cover a wide range of issues on diagnosis, treatment and prevention of cardiovascular disease (CVD).*

**Keywords**

*Cardiovascular disease, clinical studies*

**Сокращения:**

ГХС – гиперхолестеринемия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМ $\uparrow$ ST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ЛНП – липопротеиды низкой плотности

РРК – регионарный резерв кровотока

СД – сахарный диабет

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

На ежегодном Конгрессе Европейского общества кардиологов традиционно на научных сессиях Hot Line представляют результаты завершившихся крупных, клинических исследований. Очередной Европейский конгресс, прошедший 30.08–03.09.2014 г. в Барселоне (Испания), не был исключением. Для обзорного анализа были использованы результаты 28 международных, клинических исследований в рамках пяти научных сессий Hot Line. В целом, представленные исследования охватывают широкий спектр вопросов диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

**Клинические исследования, представленные на научной сессии Hot Line I «Cardiovascular disease: novel therapies»**

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) оставались основным средством лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) почти 3 десятилетия, а знала-прил доказано снижал риск смерти таких пациентов. Неприлизин – нейтральная эндопептидаза, деградирующая эндогенные вазоактивные вещества: натрийуретические пептиды, брадикинин и

адренормедуллин. Ингибирование неприлизина увеличивает уровни этих веществ, что противодействует избыточной нейрогормональной активации, ответственной за вазоконстрикцию, задержку натрия и дезадаптивное ремоделирование. В проекте **PARADIGM-HF** (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure) [1] участвовали больные с ХСН любого, как правило, II/III функциональных классов (ФК) по NYHA (New-York Heart Association), ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , которых на фоне рекомендованной терапии, рандомизировали для дополнительного приема экспериментального препарата LCZ696 (комбинация валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила) по 200 мг 2 раза в сут. ( $n=4187$ ) или эналаприла по 10 мг 2 раза в сут. ( $n=4212$ ). Исследование было остановлено досрочно при среднем периоде наблюдения за пациентами 27 мес. из-за явного преимущества LCZ696. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по причине ХСН) регистрировалась на 20% ( $p < 0,0000002$ ) реже, смерть от сердечно-сосудистой причины также на 20% ( $p = 0,00004$ ), госпитализация из-за ХСН – на 21% ( $p < 0,001$ ), а смертность от любой причины – на 16% ( $p < 0,001$ ) реже в группе терапии LCZ696. Лечение LCZ696, по сравнению с эналаприлом, чаще сопровождалось гипотензией и нетяжелым отеком Квинке, реже – почечной недостаточностью, гиперкалиемией и кашлем. Превосходство LCZ696 над эналаприлом в снижении риска смерти и госпитализации по поводу ХСН позволяет предполагать, что новый препарат сможет заменить ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II в терапии ХСН.

Предполагается, что в условиях симпатической гиперактивации, характерной для ХСН, повышение вагусных влияний на сердце способно выравнять нейрогуморальный дисбаланс и затормозить развитие болезни. В первом рандомизированном исследовании оценки этой идеи **NECTAR-HF** (NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure) [2] участвовали 96 пациентов с симптомами ХСН, которым проводили электростимуляцию правого блуждающего нерва в области шеи (средняя амплитуда импульса 1,24 мА вначале и 1,42 мА через 3 мес., частота 20 Гц) или выполняли имитацию стимуляции. Через 6 мес. уменьшение конечного систолического диаметра ЛЖ (первичная конечная точка) составляло  $0,04 \pm 0,25$  см в группе терапии и  $0,08 \pm 0,32$  см в контрольной группе ( $p = 0,60$ ). Другие эхокардиографические параметры, максимальное потребление кислорода при нагрузке и уровень N-концевого предшественника мозгового

натрийуретического пептида также не различались в группах реальной и мнимой стимуляции блуждающего нерва. Отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни по опроснику MLHFQ (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) ( $p = 0,049$ ) и физического компонента по SF-36 (36-item Short Form health survey) ( $p = 0,016$ ), ФК NYHA ( $p = 0,032$ ) в группе терапии. Неожиданно часто (7,4% случаев) встречались инфекционные осложнения. В итоге не удалось продемонстрировать существенное влияние правосторонней электростимуляции блуждающего нерва на ремоделирование сердца и толерантность к нагрузке у больных с симптомами ХСН.

Дефицит железа отмечают примерно у половины пациентов с ХСН, это приводит к ухудшению их функционального статуса, качества жизни, повышению смертности. В исследовании **CONFIRM-HF** (Ferric CarboxymaltOse evaluatioN on perFormance in patients with IRon deficiency in coMbination with chronic Heart Failure) [3] включили 304 больных с симптомами ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$ , повышением уровня натрийуретического пептида и дефицитом железа (ферритин  $< 100$  нг/мл или 100–300 нг/мл, если насыщение трансферрина  $< 20\%$ ). После рандомизации в дополнение к рекомендованной терапии ХСН в половине случаев повторно применяли внутривенно железа карбоксимальтозат, в другой половине – плацебо, контролируя результаты лечения в течение 52 нед. Препарат железа значительно (на  $33 \pm 11$  м;  $p = 0,002$ ) удлинял дистанцию 6-минутной ходьбы через 24 нед. (первичная конечная точка) по сравнению с плацебо, улучшал ФК ХСН, качество жизни, уменьшал симптомы, снижал риск госпитализации по поводу ХСН на 61% ( $p = 0,009$ ). Частота нежелательных явлений в группах существенно не различалась. Внутривенное введение препарата железа еще не рекомендовано для лечения ХСН, но очень целесообразно при выявлении дефицита железа.

При проведении ресинхронизирующей терапии со стимуляцией ЛЖ двухполюсным электродом нередко не удается достичь одновременного сокращения желудочков. В исследовании **MORE-CRT** (More Options available with a quadripolar LV lead pRovidE in-clinic solutions to Cardiac Resynchronization Therapy challenges) [4] сопоставляли четырехполюсную электростимуляцию ЛЖ электродом Quarter™ ( $n = 720$ ) с традиционной двухполюсной ( $n = 348$ ). Выживание без интра- и постоперационных осложнений в течение 6 мес. (первичная конечная точка) отмечалось в 85,97% и 76,86% случаев при использовании четырех-

и двухполюсного электродов, соответственно, ( $p=0,0001$ ) – снижение относительного риска на 40,8%. Интраоперационные осложнения наблюдались в 5,98% vs 13,73% ( $p<0,0001$ ) случаев в группах четырех- и двухполюсной электростимуляции ЛЖ, соответственно.

После операции на сердце выпот в перикард обнаруживается у 50–85% больных, а у 1–2% развивается тампонада перикарда. В рандомизированном исследовании **POPE 2** (Post-Operative Pericardial Effusion-2) [5] у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, операции на клапанах сердца или аорте, применяли колхицин в дозе 1 мг/сут. ( $n=98$ ) или плацебо ( $n=99$ ) в течение 14 сут., оценивая частоту развития экссудативного перикардита (первичная конечная точка) в течение 30 сут. Колхицин сопоставимо с плацебо влиял на тяжесть плеврального выпота по данным эхокардиографии ( $p=0,23$ ), частоту тампонады перикарда ( $p=0,80$ ) и необходимость дренирования его полости, иными словами, не оказывал желаемого терапевтического действия.

Постперикардотомический синдром, послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП) ухудшают показатели заболеваемости, и повышают финансовые расходы на лечение больных, перенесших коронарное шунтирование или операцию на клапанах сердца. Таким пациентам с синусовым ритмом в проекте **COPPS-2** (Colchicine for Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome and Post-operative Atrial Fibrillation) [6] после рандомизации назначались колхицин ( $n=180$ ) по 0,5 мг 2 раза в сут. или 0,5 мг 1 раз в сут. при массе тела  $<70$  кг за 48–72 ч до операции и в течение 1 мес. после нее или плацебо ( $n=180$ ). Постперикардотомический синдром (первичная конечная точка) регистрировался у 19,4% больных, получавших колхицин и у 29,4% – плацебо. Однако частота развития послеоперационной ФП и значительного перикардального выпота в сравниваемых группах существенно не различалась. Наблюдавшиеся побочные эффекты колхицина со стороны желудочно-кишечного тракта ограничивают его потенциальные преимущества при использовании в кардиохирургии.

### **Клинические исследования, представленные на научной сессии Hot Line II «Coronary artery disease and lipids»**

Липид-ассоциированная фосфолипаза A2 – фермент, который секретируется лейкоцитами и связывается с циркулирующими липопротеинами и ма-

крофагами атеросклеротических бляшек, рассматривается как маркер воспаления артерий, предиктор дестабилизации бляшек и сосудистых осложнений. В исследование прямого ингибитора этого фермента дарапладиба **SOLID-TIMI 52** (Stabilization Of pLaques using Darapladib-Thrombolysis In Myocardial Infarction 52) [7] включали пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома в последние 30 сут. После рандомизации в дополнение к рекомендованной терапии больным назначали дарапладиб ( $n=6504$ ) или плацебо ( $n=6522$ ). Через, в среднем, 2,5 года лечения дарапладиб не снижал по сравнению с плацебо суммарное количество случаев смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и экстренной коронарной реваскуляризации по поводу ишемии миокарда (первичная конечная точка) ( $p=0,93$ ), сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта ( $p=0,78$ ), а также общую смертность ( $p=0,40$ ).

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) является общепризнанным маркером риска сердечно-сосудистых осложнений. Ранее было показано, что ивабрадин улучшает результаты лечения больных со стабильной ИБС, дисфункцией ЛЖ и частотой синусового ритма  $\geq 70$  уд./мин. В исследовании **SIGNIFY** (Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease) [8] участвовали пациенты со стабильной ИБС без ХСН с частотой синусового ритма  $\geq 70$  уд./мин, в большинстве случаев со стенокардией  $\geq$  II ФК, ограничивающей их активность. После рандомизации к рекомендованной терапии добавляли ивабрадин в дозе до 10 мг 2 раза в сут. ( $n=9550$ ) (целевая ЧСС от 55 до 60 уд./мин) или плацебо ( $n=9552$ ). Через 3 мес. средняя частота синусового ритма составляла  $60,7 \pm 9,0$  уд./мин в группе ивабрадина vs  $70,6 \pm 10,1$  уд./мин в группе плацебо. При медиане наблюдения 27,8 мес. смерть от сердечно-сосудистых причин или нефатальный ИМ (первичная конечная точка) регистрировались в 6,8% и 6,4% случаев ( $p=0,20$ ) в группе ивабрадина и плацебо, соответственно, без существенных различий числа случаев смерти от сердечно-сосудистых причин и нефатального ИМ. Прием ивабрадина ассоциировался с увеличением частоты первичной конечной точки у пациентов со стенокардией, ограничивающей активность, но не у больных без такой стенокардии. Брадикардия отмечалась у 18,0% и 2,3% ( $p<0,001$ ) больных в группе ивабрадина и плацебо, соответственно. Вероятно, у больных стабильной ИБС с нормальной ФВ ЛЖ

повышенная ЧСС является маркером риска, но не модифицируемой детерминантой исходов.

Пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 – молекула, играющая ключевую роль в разрушении рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛНП), что приводит к снижению захвата и катаболизма циркулирующих ЛНП, повышению их содержания в плазме. Алирокумаб – полностью человеческие моноклональные антитела к указанной молекуле, эффективно корректирующие гиперхолестеринемию (ГХС). В исследовании **ODYSSEY COMBO II** (Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Ezetimibe on Top of Statin in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia) [9] участвовали пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л или с ФР и ЛНП  $\geq 2,6$  ммоль/л, несмотря на лечение максимально переносимой суточной дозой статина. После рандомизации дополнительно применялись алирокумаб по 75 мг (в 18,4% случаев – 150 мг) подкожно 1 раз в 2 нед. (n=479) или эзетимиб по 10 мг/сут. (n=241). Через 24 нед. отмечалось снижение ЛНП на 50,6% и 20,7% (p=0,0001) с достижением уровня  $< 1,8$  ммоль/л в 77% и 45% случаев в группах алирокумаба и эзетимиба, соответственно. Частота отмены терапии алирокумабом или эзетимибом из-за побочных эффектов (чаще других головокружение и миалгия) составляла 7,5% и 5,4%, соответственно.

В исследования **ODYSSEY FH I** (Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy) [10] и **FH II** (Study of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Who Are Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy) [11] включали пациентов с двумя генетическими вариантами гетерозиготной семейной ГХС и недостаточным эффектом максимально переносимой суточной дозы статина или другой терапии. После рандомизации к лечению добавляли алирокумаб по 75 мг подкожно 1 раз в 2 нед., увеличивая его дозу до 150 мг, если через 8 нед. уровень ЛНП оставался  $\geq 1,8$  ммоль/л, или плацебо. Через 24 нед. при первом генетическом варианте ГХС алирокумаб (n=323) снижал ЛНП на 48,8%, плацебо (n=163) – на 9,1% (p<0,0001), при втором варианте алирокумаб (n=167) – на 48,7%, плацебо (n=82) – на 2,8% (p<0,0001). В итоге целевой уровень ЛНП достигался у  $> 70\%$  пациентов и  $> 80\%$  больных с двумя исследовавшимися вариантами гетерозиготной семейной ГХС при частоте отмены алирокумаба из-за побочных эффектов (реакции в месте инъек-

ций, назофарингит, головная боль) в 3,1% и 3,7% случаев, соответственно.

В проекте **ODYSSEY LONG TERM** (Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia) [12] участвовали пациенты с ИБС, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений или гетерозиготной семейной ГХС (17,7% случаев) и уровнем ЛНП  $\geq 1,81$  ммоль/л на фоне приема максимально переносимой дозы статинов и/или другой липид-снижающей терапии. Через 24 нед. применения алирокумаба (n=1553) по 150 мг подкожно 1 раз в 2 нед. или плацебо (n=788) уровень ЛНП снижался на 61,0% и 0,8%, соответственно (p<0,0001), достигнув в среднем 1,25 ммоль/л vs 3,08 ммоль/л. Ретроспективно установлено снижение суммарной частоты коронарной смерти, нефатального ИМ, фатального и нефатального ишемического инсульта, нестабильной стенокардии, требовавшей госпитализации, на 54% (p=0,0089). Частота прекращения терапии в группе алирокумаба и плацебо составляла 6,2% и 5,5%, соответственно.

Статины способны увеличивать риск развития сахарного диабета (СД), но их влияние на течение существующего СД изучено недостаточно. В исследовании **LISTEN** (Lipid lowering with highly potent Statins in hyperlipidemia with Type 2 diabetes patiENTs) [13] японским пациентам с СД 2 типа и ГХС после рандомизации назначали розувастатин по 5 мг/сут. (n=514) или аторвастатин по 10 мг/сут. (n=504) в течение года. Через 3 мес. уровень ЛНП снижался в группах розувастатина и аторвастатина на 39,4% и 36,4% (p=0,0106), а через год – на 34,8% и 32,8%, соответственно. Уровень глюкозы крови через 3 и 6 мес. больше повышался под действием аторвастатина (p=0,0104), но через год изменялся в равной степени, в среднем на 0,11% и 0,12%, в группах розувастатина и аторвастатина, соответственно. При этом в 1,46 раза большему (p=0,05) числу пациентов, получавших аторвастатин, проводилось усиление терапии СД для коррекции наблюдавшейся гипергликемии. Следовательно, розувастатин – лучший выбор для лечения больных СД 2 типа по сравнению с аторвастатином.

### **Клинические исследования, представленные в научной сессии Hot Line III «Heart failure: devices and interventions»**

Совершенствование конструкции стентов, влияющее на толщину их стенки, поверхность полимера

и высвобождение лекарственного вещества, привело к улучшению клинических исходов при использовании стентов с лекарственным покрытием. В исследовании **BIOSCIENCE** (Ultrathin strut bio-degradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation) [14] у больных со стабильной ИБС или острыми коронарными синдромами сопоставлялись эффективность и безопасность нового ультратонкого кобальт-хромового стента, выделяющего сиролимус из биоразлагаемого полимера, и тонкого стента, выделяющего эверолимус из долговечного полимера. У 1063 пациентов с обработанными сиролимусом и у 1056 с обработанными эверолимусом стентами суммарная частота осложнений (кардиальная смерть, ИМ в области целевой артерии, реваскуляризация – первичная конечная точка) за 12 мес. составляла 6,5% и 6,6% ( $p=0,0004$  для не меньшей эффективности), частота тромбоза стента – 0,9% и 0,4% случаев ( $p=0,16$ ), соответственно. Отмечалось снижение числа событий первичной конечной точки у больных с биодеградируемыми стентами в подгруппе пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST) (3,3% vs 8,7%;  $p=0,024$ ), требующее дальнейшего изучения.

Вегеторегулирующую терапию путем стимуляции блуждающего нерва справа ( $n=29$ ) или слева ( $n=31$ ) в области шеи оценивали в исследовании **ANTHEM-HF** (Autonomic Neural Regulation Therapy to Enhance Myocardial Function in Heart Failure) [15] у больных с ХСН II/III ФК NYHA и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , получающих оптимальную фармакотерапию. Электростимуляция проводилась импульсами тока  $2,0 \pm 0,6$  мА с естественной частотой (10 Гц) и хорошо переносилась независимо от стороны стимуляции, нечасто вызывала легкую дисфонию, кашель или боль в ротоглотке. Через 6 мес. вегеторегулирующей терапии ФВ ЛЖ увеличивалась в среднем на 4,5%, конечный систолический объем ЛЖ уменьшался на 4,1 мл, ФК NYHA улучшался у 77% пациентов, дистанция 6-минутной ходьбы удлинялась на 56 и 77 м при лево- и правосторонней электростимуляции соответственно.

У пациентов с атриовентрикулярной блокадой и редким ритмом сердца применяется правожелудочковая электростимуляция, способная оказывать негативное влияние на структуру и функцию сердца. В исследовании **BIOPACE** (Biventricular pacing for atrio-ventricular Block to Prevent cardiac dEsynchronization) [16] таких больных (средний возраст 73,5 года) рандомизировали для проведе-

ния правожелудочковой ( $n=908$ ) или бивентрикулярной электрокардиостимуляции ( $n=902$ ). Через в среднем 5,6 года наблюдения время до наступления смерти или госпитализации по поводу ХСН (первичная конечная точка) имело тенденцию к снижению в группе бивентрикулярной электрокардиостимуляции (- 13%;  $p=0,08$ ). Не отмечалось существенного уменьшения суммарной частоты этих событий у пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 50\%$  (- 8%;  $p=0,47$ ) и  $>50\%$  (- 12%;  $p=0,21$ ). Необходимо отметить нарушение функции дорогостоящего бивентрикулярного электрокардиостимулятора в 14,8% случаев при отсутствии такой проблемы при правожелудочковой электрокардиостимуляции.

Ресинхронизирующая терапия рекомендуется больным с ХСН и широкими комплексами QRS, но оптимальная зона электростимуляции правого желудочка уточняется. В исследовании **SEPTAL-CRT** (Comparison of Right Ventricular Septal and Right Ventricular Apical Pacing in Patients Receiving a CRT-D Device) [17] участвовали пациенты с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  и QRS  $>120$  мс, которым после рандомизации проводили электростимуляцию правого желудочка в области верхушки ( $n=92$ ) или межжелудочковой перегородки ( $n=90$ ). Через 6 мес. не отмечалось существенных различий в уменьшении конечного систолического объема ЛЖ –  $29,3 \pm 44$  и  $25,3 \pm 39$  мл ( $p=0,79$ ), увеличении ФВ ЛЖ, частоты госпитализаций по поводу ХСН, общей смертности – 3,0 и 3,8% ( $p=0,77$ ), частоте осложнений процедуры электростимуляции между группами верхушечной и септальной стимуляции, соответственно.

Пациентам с персистирующей ФП для стойкого сохранения синусового ритма кроме процедуры катетерной изоляции легочных вен рекомендуются дополнительные способы абляции. В исследовании **STAR AF 2** (Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Part 2) [18] после рандомизации выполнялись только изоляция легочных вен ( $n=64$ ), изоляция легочных вен и дополнительная абляция по результатам электрофизиологического 3D-картирования ( $n=263$ ), изоляция легочных вен и линейная абляция в левом предсердии ( $n=259$ ). Средняя продолжительность процедуры катетерной абляции составляла 167, 229 и 223 мин ( $p<0,001$ ) в каждой из трех групп, через 18 мес. свободными от ФП продолжительностью  $> 30$  с (первичная конечная точка) оказались 59%, 48% и 44% ( $p=0,15$ ) больных, в т.ч. 48%, 37% и 33% ( $p=0,11$ ) пациентов, соответственно, без лекарственной антиаритмической терапии. У пациентов с персистирующей ФП дополнение изоляции ле-

гочных вен аблацией до устранения комплексных электрограмм или линейной аблацией удлиняет время процедуры, но не обеспечивает лучшего предупреждения рецидивов аритмии.

В исследовании **EuroEco** (European Health Economic Trial on Home Monitoring in ICD Patients) [19] сопоставлялась стоимость ведения 303 пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, рандомизированными для использования технологии домашнего телемониторинга или традиционных визитов в медицинское учреждение. Несмотря на более высокую стоимость самого домашнего телемониторинга, при его применении больным требовалось меньше посещений врача –  $3,79 \pm 1,67$  vs  $5,53 \pm 2,32$  ( $p < 0,001$ ) при небольшом увеличении внеплановых визитов –  $0,95 \pm 1,50$  vs  $0,62 \pm 1,25$  ( $p < 0,005$ ), больше неофисных –  $1,95 \pm 3,29$  vs  $1,01 \pm 2,64$  ( $p < 0,001$ ) и интернет-контактов –  $11,02 \pm 15,28$  vs  $0,06 \pm 0,31$  ( $p < 0,001$ ), больше обсуждений в клинике –  $1,84 \pm 4,20$  vs  $1,28 \pm 2,92$  ( $p < 0,03$ ), но меньше госпитализаций –  $0,67 \pm 1,18$  vs  $0,85 \pm 1,43$  ( $p = 0,23$ ) при несущественно меньшей их продолжительности –  $6,31 \pm 15,5$  vs  $8,26 \pm 18,6$  сут. ( $p = 0,27$ ). В итоге стоимость домашнего телемониторинга и традиционного контроля за больными с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами существенно не различалась.

### Клинические исследования, представленные в научной сессии Hot Line IV «Myocardial infarction»

В соответствии с действующими Рекомендациями первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у больных ИМ↑ST ограничивается инфаркт-связанной артерией. В исследовании **CvLPRIT** (Results of the Complete versus Lesion only PRimary-PCI Trial) [20] таким пациентам после рандомизации проводили реваскуляризацию только инфаркт-связанной ( $n=146$ ) или всех артерий с гемодинамически значимыми стенозами ( $n=150$ ). Через 12 мес. суммарная частота смерти от любой причины, повторного ИМ, СН и реваскуляризации по поводу ишемии миокарда (первичная конечная точка) оказалась существенно ниже в группе полной реваскуляризации –  $10,0\%$  vs  $21,2\%$  ( $p=0,009$ ). Также наблюдалась тенденция к снижению общей смертности –  $1,3\%$  vs  $4,1\%$  ( $p=0,14$ ), частоты повторного ИМ –  $1,3\%$  vs  $2,7\%$  ( $p=0,39$ ), СН –  $2,7\%$  vs  $6,2\%$  ( $p=0,14$ ), повторного ЧКВ –  $4,7\%$  vs  $8,2\%$  ( $p=0,20$ ) без увеличения риска инсульта, кровотечения или индуцированной контрастом нефропатии при проведении полной реваскуляризации.

В исследовании **ATLANTIC** (Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery) [21] сопоставлялись эффекты начала приема тикагрелора на догоспитальном (в машине скорой помощи) и стационарном (в лаборатории катетеризации) этапах лечения больных ИМ↑ST. После диагностики ИМ с длительностью симптомов  $> 30$  мин, но  $< 6$  ч и расчетным временем до начала ЧКВ  $< 120$  мин в дополнение к стандартной терапии после рандомизации пациенты «догоспитальной» группы ( $n=909$ ) начинали лечение тикагрелором в нагрузочной дозе 180 мг, затем однократно принимали плацебо в стационаре. Больные «внутригоспитальной» группы ( $n=953$ ) получали плацебо в машине скорой помощи, затем 180 мг тикагрелора в стационаре, в среднем на 31 мин позже. Все пациенты в дальнейшем получали тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сут. Не отмечалось различий между «догоспитальной» и «внутригоспитальной» группами в частоте отсутствия снижения сегмента ST на  $\geq 70\%$  –  $86,8\%$  vs  $87,6\%$  ( $p=0,63$ ), кровотока в инфаркт-связанной артерии 3 степени по TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) –  $82,6\%$  vs  $83,1\%$  ( $p=0,82$ ), суммы сердечно-сосудистых осложнений в первые 30 сут. –  $4,5\%$  vs  $4,4\%$  ( $p=0,91$ ). Однако частота определенного тромбоза стента оказалась ниже в группе догоспитального начала терапии тикагрелором через 24 ч –  $0\%$  vs  $0,8\%$  ( $p=0,008$ ) и через 30 сут. –  $0,2\%$  vs  $1,2\%$  ( $p=0,02$ ). Частота кровотечений и серьезных побочных эффектов в сопоставлявшихся группах существенно не различалась.

Выбор тактики лечения ИМ без подъема сегмента ST в рандомизированном исследовании **FAMOUS-NSTEMI** (Fractional Flow Reserve Versus Angiographically Guided Management to Optimise Outcomes in Unstable Coronary Syndromes) [22] проводили с учетом результатов оценки регионального резерва кровотока (РПК) ( $n=176$ ) или первоначально без учета РПК, только по данным коронарографии ( $n=174$ ). РПК  $\leq 0,80$  являлся показанием для ЧКВ или коронарного шунтирования. Доля пациентов, для которых первоначально выбирали медикаментозная терапия, была выше в группе, в которой учитывали результаты определения РПК –  $22,7\%$  vs  $13,2\%$  ( $p=0,022$ ). Учет РПК приводил к изменению тактики (медикаментозное лечение, ЧКВ или коронарное шунтирование) у  $21,6\%$  пациентов. Через 12 мес. частота реваскуляризации оставалась ниже в группе выбора лечения под контролем РПК –  $79,0\%$  vs  $86,8\%$  ( $p=0,054$ ). Не отмечалось статистически

значимых различий показателей здоровья и качества жизни между сопоставлявшимися группами.

В рандомизированное исследование **NOMI** (Nitric Oxide for inhalation to reduce reperfusion injury in acute st-elevation Myocardial Infarction) [23] включали больных ИМ $\uparrow$ ST без симптомов СН в первые 2–12 ч от их начала. С целью уменьшения повреждения миокарда перед началом ЧКВ и 4 ч после наступления реперфузии проводилась (n=125) или не проводилась (n=125) масочная ингаляция оксида азота с кислородом. По данным магнитно-резонансной томографии через 48–72 ч после процедуры средний размер ИМ составлял 18% vs 19,4% от массы миокарда ЛЖ (p=0,44) у получавших и не получавших оксид азота, соответственно. Его позитивное влияние на объем некроза оказалось значительно выше в группе пациентов, не получавших инфузию нитроглицерина (n=132) по сравнению с получавшими этот препарат (n=93). В группе применения оксида азота через 4 мес. наблюдалось лучшее восстановление функции ЛЖ (p=0,048), отмечалась тенденция к снижению суммарной частоты смертельного исхода, рецидива ишемии миокарда, инсульта и повторной госпитализации (p=0,10).

Препарат TRO40303 оценивался в исследовании **MITOCARE** (Effect of Intravenous TRO40303 as an Adjunct to Primary PCI For Acute STEMI) [24] в отношении уменьшения реперфузионного повреждения у пациентов, перенесших реваскуляризацию при ИМ $\uparrow$ ST. В пределах 6 ч от начала болевого синдрома пациенты получали внутривенно TRO40303 в дозе 6 мг/кг (n=83) или плацебо (n=80) перед началом первичного ЧКВ. В двух группах не отмечалось существенных различий динамики креатинкиназы и тропонина I. Также оказались сопоставимыми размер ИМ по результатам магнитно-резонансной томографии – 17% vs 15% от массы ЛЖ, ФВ ЛЖ в первый день – 46% vs 48%, и через 30 дней – 51,5% vs 52,2% в группах TRO40303 и плацебо, соответственно.

### **Клинические исследования, представленные на научной сессии Hot Line V «Coronary artery disease and atrial fibrillation»**

Согласно результатам небольших, рандомизированных исследований периоперационная терапия статинами снижала вероятность развития ФП после операции на сердце, а также предотвращала повреждение миокарда и почек. В исследовании **STICS** (Statin Therapy In Cardiac Surgery) [25] за 8

сут. до и 5 сут. после плановой операции на сердце применяли розувастатин по 20 мг/сут. (n=960) или плацебо (n=962). Частота возникновения ФП составляла 21% vs 20% (p=0,72) в группах розувастатина и плацебо, соответственно. В сравнивавшихся группах не отмечалось достоверных различий уровней тропонина I в плазме (p=0,72), отражающих периоперационную травму миокарда, а также продолжительности госпитализации, кардиальных и цереброваскулярных осложнений в период госпитализации, функции ЛЖ по данным эхокардиографии, уровней креатинина в плазме.

У больных с ФП продолжительностью > 48 ч, подвергавшихся кардиоверсии, в исследовании **X-VerT** (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion) [26] сопоставляли ривароксабан (20 мг 1 раз в сут. или 15 мг при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) (n=1002) и варфарин в регулируемой дозе (n=502). При условии ранее проводившейся антикоагулянтной терапии или исключения тромбообразования в предсердиях по данным чреспищеводной эхокардиографии выполнялась ранняя (через 1–5 сут. после рандомизации), в остальных случаях – отсроченная (через 3–8 нед.) кардиоверсия. Суммарная частота инсульта, транзиторной ишемической атаки, периферической эмболии, ИМ и сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка эффективности) составляла 0,51% и 1,02% в группах ривароксабана и варфарина (относительный риск 0,50; 95% доверительный интервал 0,15–1,73). Большое кровотечение регистрировалось с частотой 0,6% и 0,8% при приеме ривароксабана или варфарина, соответственно (относительный риск 0,76, 95% доверительный интервал 0,21–2,67). Следовательно, ривароксабан – эффективная, безопасная и удобная альтернатива варфарину при кардиоверсии ФП.

В первые месяцы после катетерной абляции ФП часто отмечаются рецидивы аритмии, но отдаленные результаты назначения краткосрочной медикаментозной антиаритмической терапии изучены недостаточно. В исследовании **AMIO-CAT** (Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study) [27] после катетерной изоляции легочных вен, дополненной линейной абляцией, у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП применялись амиодарон (800 мг/сут. 2 нед., 400 мг/сут. в течение 3 и 4 нед., 200 мг/сут. с 5 по 8 нед.,

n=108) или плацебо (n=104). Документированные эпизоды ФП продолжительностью > 30 с в срок 4–6 мес. после аблации наблюдались у 39% и 48% пациентов в группах амиодарона и плацебо, соответственно (p=0,18). При этом в первые 3 мес. после аблации у получавших амиодарон отмечались достоверно более низкая частота рецидивов ФП – 34% vs 53% (p=0,006), аритмий, потребовавших госпитализации (p=0,006), и кардиоверсии (p=0,0004). Несмотря на развивавшиеся побочные эффекты амиодарона, благодаря антиаритмическому действию, он в итоге не снижал показатель качества жизни больных (опросник SF-36).

Эффект длительной, высокоинтенсивной терапии статинами на коронарный атеросклероз у больных ИМ↑ST оставался неизвестным. В исследовании **IBIS4** (Integrated Biomarkers and Imaging Study-4) [28] у 103 таких больных оценивали влияние розувастатина в дозе до 40 мг/сут. на размер и фенотип бляшек в двух неинфаркт-связанных эпикардиальных артериях по данным внутрисосудистого, в т.ч. радиочастотного, ультразвукового исследования. Через 13 мес. уровень липопротеинов низкой плотности снижался с 3,29 до 1,89 ммоль/л (p<0,001), липопротеидов высокой плотности – повышался с 1,10 до 1,20 ммоль/л (p<0,001), объем бляшки уменьшался на 0,9% (p=0,007). Доля пациентов с регрессией бляшки, по меньшей мере, в одной артерии, составляла 74%. Существенно не изменялись объем некротического ядра бляшки (-0,05%; p=0,93) и количество радиочастотных ультразвуковых срезов, выявлявших тонкую покрывку бляшки (p=0,15).

Туберкулезный перикардит связан с высокой заболеваемостью и смертностью, даже на фоне противотуберкулезной терапии. В исследовании **IMPI** (Investigation of the Management of Pericarditis) [29], используя 2×2-факторный дизайн, оценивали воздействие вспомогательной 6-недельной терапии преднизолоном (начальная доза 120 мг/сут. со снижением до 5 мг/сут.) и иммунотерапии *Mycobacterium indicus pranii* (5 инъекций в течение 3 мес.) у 1400 больных туберкулезным перикардитом. У двух третей участников работы выявляли вирус иммунодефицита человека. Частота первичной конечной точки (смерть, тампонада перикарда или стенозирующий перикардит) существенно не различалась у пациентов, принимавших преднизолон или плацебо – 23,8% vs 24,5% (p=0,66), а также у получавших иммунотерапию или плацебо – 25,0% vs 24,3% (p=0,81). Преднизолон, по сравнению с плацебо, значительно снижал забо-

леваемость констриктивным перикардитом – 4,4% vs 7,8% (p=0,009). Как лечение преднизолоном, так и иммунотерапия по сравнению с плацебо значительно увеличивали заболеваемость раком – 1,8% vs 0,6% (p=0,03) и 1,8% vs 0,5% (p=0,03), соответственно, что объясняли влиянием ВИЧ-инфекции.

Следующий Конгресс Европейского общества кардиологов состоится 29 августа – 2 сентября 2015 г. в Лондоне (Великобритания).

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
2. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the neural cardiac therapy for heart failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2014. [Epub ahead of print].
3. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2014. [Epub ahead of print].
4. CONFIRM HF – Iron deficient heart failure patients see improvement with intravenous supplementation [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-one-confirm.aspx>.
5. POPE 2 – Another anti-Inflammatory fails to reduce post-surgical fluid around the heart [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-one-pope-2.aspx>.
6. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1016.
7. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1006.
8. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:1091.
9. ODYSSEY COMBO II – Investigational agent outshines ezetimibe for lowering cholesterol [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-two-odyssey-combo-2.aspx>.
10. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not

- Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (ODYSSEY FH II) [Internet]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01623115>.
11. Study of Alirocumab (REGN727/ SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy) (Odyssey FH II) [Internet]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709500>.
  12. Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients: first results from the ODYSSEY LONG TERM study in 2,341 patients [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2014/congress-reports/Pages/707-4-Hotline3-ODYSSEY-Long-term.aspx#.VHJOWmeVEVc>.
  13. Ogawa H., Matsui K., Saito Y. et al. Differences between rosuvastatin and atorvastatin in lipid-lowering action and effect on glucose metabolism in Japanese hypercholesterolemic patients with concurrent diabetes. *Circ J.* 2014;78:2512.
  14. Pilgrim T, Heg D, Roffi M, et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014 Aug. [Epub ahead of print].
  15. Autonomic regulation therapy for the improvement of left ventricular function and heart failure symptoms: The ANTHEM-HF Study [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2014/congress-reports/Pages/708-2-Hotline4-ANTHEM-HF.aspx#.VHJdr2eVEVc>.
  16. Biventricular pacing disappoints in BIOPACE trial [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-three-biopace.aspx>.
  17. SEPTAL CRT - Study finds alternative lead position is safe in cardiac resynchronisation therapy [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-three-septal-crt.aspx>.
  18. STAR AF 2 - In Ablation for Persistent Atrial Fibrillation, "Less May be More" [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-three-star-af-2.aspx>.
  19. EUROECO - ICD Home Monitoring: Cost Compares, but Reimbursement Lags [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-three-euroeco.aspx>.
  20. CvL PRIT - Complete Revascularisation Improves Outcome in Heart Attack Patients [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-four-cvlprit.aspx>.
  21. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371:1016.
  22. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J.* 2014 Sep. [Epub ahead of print].
  23. NOMI - Nitric oxide inhalation in heart attack patients sends mixed messages, but may offer benefit [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-four-nomi.aspx>.
  24. Atar D, Arheden H, Berdeaux A, et al. Effect of intravenous TRO40303 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: MITOCARE study results. *Eur Heart J.* 2014 Sep. [Epub ahead of print].
  25. STICS - Short-term peri-operative statin treatment does not reduce complications after cardiac surgery [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-five-stics.aspx>.
  26. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014 Sep. [Epub ahead of print].
  27. Darkner S, Chen X, Hansen J, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J.* 2014 Sep. [Epub ahead of print].
  28. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J* 2014 Sep. [Epub ahead of print].
  29. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med.* 2014;371:1121.