



Конгресс Американского колледжа кардиологов: результаты клинических исследований

Канорский С.Г.*

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет.
Краснодар, Россия.

Автор

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Резюме

Очередной 67-й ежегодный конгресс Американского колледжа кардиологов состоялся в Орландо (США) с 10 по 12 марта 2018 года. В нем принимали участие 18 300 человек, включая 13 000 специалистов и лидеров мнений из 137 стран мира.

Традиционно наибольший интерес представляли новые результаты крупных клинических исследований, способные повлиять на клиническую практику, в частности, кратко изложенные в данной статье. Существенное значение также имеют данные, полученные в исследованиях ANNEXA-4, A Cluster-Randomized Trial of Blood-Pressure Reduction in Black Barbershops, CARES, HER2, INDIE-HFpEF, MOMENTUM-3, SECURE, SMART-DATE, STOP PAD, TREAT, TRIUMPH, регистрах и исследованиях реальной практики ARTEMIS, GWTG-HF, POICE, субанализах недавно представившихся крупнейшими проектов CANTOS, CANVAS, COMPASS, CVD-REAL 2, FOURIER.

Результаты клинических исследований, представленных на научных сессиях Американского колледжа кардиологов 2018 года, продемонстрировали новые возможности антитромботической терапии, лечения атеросклероза и ишемической болезни сердца, аритмий сердца, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, что, безусловно, будет способствовать оптимизации оказания помощи пациентам с распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова

Клинические исследования, сердечно-сосудистые заболевания, конгресс Американского колледжа кардиологов.

Congress of the American College of Cardiology: results of clinical trials

Kanorskii S.G.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Sergey G. Kanorskii, MD, PhD, doctor of sciences, professor, head of the Department of therapy № 2, Faculty of advanced training and professional retraining of specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Summary

The 67th annual congress of the American College of Cardiology was held in Orlando (USA) on March 10–12, 2018. It was attended by 18,300 people, including 13,000 professionals and opinion leaders from 137 countries.

Traditionally, new results of large clinical trials that could influence clinical practice, in particular, the ones summarized in this article, generated distinct interest. Data obtained in studies ANNEXA-4, A Cluster-Randomized Trial of Blood-Pressure Reduction in Black Barbershops, CARES, HER2, INDIE-HFpEF, MOMENTUM-3, SECURE, SMART-DATE, STOP PAD, TREAT, TRIUMPH, registers and studies of real practice like ARTEMIS, GWTG-HF, POICE, subanalysis of recently presented major projects CANTOS, CANVAS, COMPASS, CVD-REAL 2, FOURIER were of great importance.

The results of clinical trials presented at the scientific sessions of the American College of Cardiology in 2018 demonstrated new possibilities of antithrombotic therapy, treatment of atherosclerosis, coronary heart disease, cardiac arrhythmias, heart failure and arterial hypertension that will certainly help to optimize the management of patients with common cardiovascular diseases.

Key words

Clinical trials, cardiovascular diseases, congress of the American College of Cardiology.

Список сокращений

ВСС — внезапная сердечная смерть
ИМ — инфаркт миокарда
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ФП — фибрилляции предсердий
ОКС — острый коронарный синдром

ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ИКД — имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы
НКД — носимый кардиовертер-дефибриллятор

Очередной 67-й ежегодный конгресс Американского колледжа кардиологов состоялся в Орландо (США) с 10 по 12 марта 2018 года. В нем принимали участие 18 300 человек, включая 13 000 специалистов и лидеров мнений из 137 стран мира. На выставке было представлено 280 экспонентов. Работа этого крупнейшего научного мероприятия освещалась 325 журналистами из 174 средств массовой информации.

Традиционно наибольший интерес представляли новые результаты крупных клинических исследований, способные повлиять на клиническую практику, в частности, кратко изложенные в данной статье.

Существенное значение также имеют данные, полученные в исследованиях ANNEXA-4, A Cluster-

Randomized Trial of Blood-Pressure Reduction in Black Barbershops, CARES, HER2, INDIE-HFpEF, MOMENTUM-3, SECURE, SMART-DATE, STOP PAD, TREAT, TRIUMPH, регистрах и исследованиях реальной практики ARTEMIS, GWTG-HF, POICE, субанализах недавно представившихся крупнейших проектов CANTOS, CANVAS, COMPASS, CVD-REAL 2, FOURIER.

У больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в последующие годы отмечается высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на современные мероприятия вторичной профилактики, включающие интенсивную терапию статинами. Следовательно, требуется дополнительное лечение, позволяющее снизить этот остаточный риск и улучшить прогноз пациентов.

Долгосрочную эффективность и безопасность алирокумаба — ингибитора PCSK9, значительно снижающего уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), оценивали в исследовании **ODYSSEY OUTCOMES**. В работу включались больные, перенесшие острый коронарный синдром (ИМ или нестабильную стенокардию) за 1–12 месяцев до рандомизации. Все пациенты получали высокоинтенсивную терапию статинами (аторвастатин по 40–80 мг/сут или розувастатин по 20–40 мг/сут или максимально переносимую дозу одного из этих препаратов в течение 2 недель), но не достигали целевых показателей липидограммы (уровень ЛПНП оставался ≥ 70 мг/дл или $\geq 1,8$ ммоль/л, а аполипопротеина В ≥ 80 мг/дл). Всего 18924 пациента рандомизировали для дополнительного подкожного введения алирокумаба (75 или 150 мг 1 раз в 2 недели) либо плацебо при медиане наблюдения 2,8 года. Задачей лечения было достижение уровня ЛПНП 25–50 мг/дл с допустимым снижением до 15 мг/дл.

В группе алирокумаба среднее снижение уровня ЛПНП составляло 62,7% через 4 месяца (на 55,7 мг/дл меньше по сравнению с плацебо) и 54,7% через 48 месяцев после рандомизации (на 48,1 мг/дл ниже, чем у получавших плацебо). Лечение алирокумабом сопровождалось снижением частоты достижения первичной конечной конечной точки эффективности (смерть от ишемической болезни сердца — ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) на 15% (относительный риск — ОР 0,85 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,78 до 0,93; $p=0,0003$; абсолютное снижение риска — 1,7%). Из компонентов первичной конечной точки смертность от ИБС значительно не снижалась (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,76 до 1,11; $p=0,38$) в отличие от частоты нефатального ИМ (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,77 до 0,96; $p=0,006$), ишемического инсульта (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,57 до 0,93; $p=0,01$) и нестабильной стенокардии (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,41 до 0,92; $p=0,02$). Смертность от всех причин достоверно уменьшалась при лечении алирокумабом по сравнению с плацебо (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,98; $p=0,026$; абсолютное снижение риска — 0,6%), но этот показатель не относился к первичной конечной точке. Анализ подгруппы пациентов с исходным уровнем ЛПНП ≥ 100 мг/дл показал наибольшую пользу применения алирокумаба — снижение частоты наступления первичной конечной точки на 24% (ОР 0,76

при 95% ДИ от 0,65 до 0,87; абсолютное снижение риска — 3,4%) и смертности от всех причин на 29% (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,56 до 0,90; абсолютное снижение риска — 1,7%). Частота случаев возникновения, ухудшения течения или осложнений сахарного диабета, аллергических реакций и нейроркогнитивных расстройств в группах применения ингибитора PCSK9 и плацебо существенно не различалась. У получавших алирокумаб чаще наблюдались реакции на коже в месте инъекций (3,8% против 2,1% в группе плацебо).

Повреждение миокарда после некардиальных хирургических вмешательств включает ИМ и изолированное повышение уровня тропонинов в крови, возникающие в течение первых 30 дней после операции. Такое повреждение миокарда независимо связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смерти в течение первых двух лет после операции. Антикоагулянтная терапия полезна пациентам с повышенным риском тромботических осложнений, но ранее не оценивалась при профилактике повреждения миокарда в результате некардиальных хирургических вмешательств.

В рандомизированном исследовании **MANAGE** ($n=1754$, средний возраст 70 лет) оценивалась профилактическая эффективность в отношении сосудистых осложнений прямого ингибитора тромбина дабигатрана (110 мг 2 раза в день) в сравнении с плацебо после некардиальных хирургических вмешательств. Пациентов, не получавших ингибиторы протонной помпы, рандомизировали для приема омепразола по 20 мг в день или плацебо (факториальный дизайн 2 x 2). Первичная композитная конечная точка эффективности включала сосудистую смерть, нефатальный ИМ, негеморрагический инсульт, периферический артериальный тромбоз, ампутацию и симптоматическую венозную тромбоэмболию. Первичная композитная конечная точка безопасности включала кровотечения (угрожающее жизни, большое или из критического органа). При наблюдении до 2 лет 46% пациентов в группе дабигатрана и 43% больных в группе плацебо прекращали назначенное лечение, главным образом по личной просьбе. Первичная конечная точка эффективности зарегистрирована у 11% пациентов, рандомизированных для приема дабигатрана, и 15% — плацебо (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,55 до 0,93; $p=0,012$). Не отмечалось значительного влияния омепразола на эффекты дабигатрана в отношении эффективности (p -взаимодействия = 0,79). Не наблюдалось существенных различий в наступле-

нии событий первичной конечной точки безопасности в группах дабигатрана и плацебо (ОР 0,92 при 95 ДИ от 0,55 до 1,53; $p=0,79$). Омепразол не оказывал влияния на безопасность дабигатрана.

Риск возникновения фибрилляции предсердий (ФП) в возрасте старше 55 лет составляет более 1/3, что ассоциируется с 5-кратным увеличением частоты развития инсульта. В случае идентификации ФП антикоагулянтная терапия способна снизить риск инсульта примерно на 65% и смертность на 30%. Клиническая ценность скрининга для установления наличия ФП остается малоизученной. Целью исследования **mSToPS** являлось определение эффективности диагностики данной аритмии с помощью регистрации электрокардиограммы самим пациентом по сравнению с обычным наблюдением у 2655 человек без ранее диагностированной ФП. Для активного домашнего мониторинга применялось устройство iRhythm Zio. Первичной конечной точкой было количество участников с впервые выявленной ФП в течение 1 года. Частота нового диагноза ФП составляла 6,3% в группе активного контроля по сравнению с 2,3% у наблюдавшихся стандартно (ОР 2,8 при 95% ДИ от 2,1 до 3,7; $p<0,0001$).

Медиана общего бремени ФП при мониторинге составляла 0,9%, а средняя длительность самого продолжительного эпизода ФП составляла 185,5 мин (92,8% эпизодов > 5 минут, 37,7% эпизодов > 6 часов). Активный мониторинг ассоциировался с увеличением случаев начала антикоагулянтной терапии по сравнению с обычным наблюдением (5,4% против 3,4%, $p=0,0004$). Однако различий в клинических исходах (инсульт, ИМ, системная тромбоэмболия) между группами активного мониторинга и стандартного контроля не наблюдалось.

Эффективность антитромбоцитарной терапии клопидогрелом у пациентов с ОКС может снижаться из-за индивидуальной вариабельности ответа на лечение этим препаратом. Выбор терапии блокаторм P2Y12 рецепторов обычно основывается на оценке врачом риска развития ишемических событий у пациента и риска неконтролируемого кровотечения. Показано, что несколько генов влияют на ферменты, от которых зависит антитромбоцитарная эффективность клопидогрела. Разработана простая в применении перемещаемая в пределах медицинского центра система для генетического скрининга — ST Q3, которая предоставляет информацию об этих генах из образца крови в течение 70 мин. у постели пациента.

Исследование **PHARMCLO** предназначалось для оценки персонализированного подхода к выбору блокатора P2Y12 рецепторов у пациентов с ОКС. В работе объединялись клинические характеристики и генетическая информация для информирования при выборе препаратов. Пациенты, госпитализированные по поводу ОКС в 13 центрах в Италии ($n=888$), рандомизировались либо для применения стандартного лечения, при котором врачи назначали клопидогрел, тикагрелор или прасугрел на основании только клинических характеристик пациентов, или с учетом данных генетического теста (тестирование на ABCB1, 2C19*2, 2C19*17), результат которого рассматривался вместе с клиническими характеристиками, перед назначением антиромбоцитарной терапии. Первичная композитная конечная точка включала ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин или значительное кровотечение (BARC 3–5).

Через 12 месяцев в группе стандартного лечения 50,7% пациентов получали клопидогрел, 8,4% — прасугрел, 32,7% — тикагрелор и 8,2% не принимали ингибитор P2Y12 рецепторов. В группе учета данных генетических тестов 43,3% больных получали клопидогрел, 7,6% — прасугрел, 42,6% — тикагрелор и 6,5% не принимали ингибитор P2Y12 рецепторов. Первичная конечная точка регистрировалась у 15,9% больных в группе фармакогеномики и у 25,9% — в стандартной помощи (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,43 до 0,78; $p<0,001$), что в основном обуславливалось снижением частоты нефатального ИМ (ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,25 до 0,70). Среди получавших клопидогрел первичная конечная точка достигалась на 32% реже в группе фармакогеномики по сравнению с контролем (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,47 до 0,97; $p=0,03$).

Реализация генотипирования для выбора антиромбоцитарной терапии при ОКС возможна в реальной практике и приводит к изменениям схем назначения препаратов. Персонализированный выбор антиромбоцитарной терапии способен привести к клинически значимому снижению частоты ишемических и геморрагических осложнений. В будущих исследованиях антиромбоцитарной терапии, основанной на генотипе больных, необходимо подтвердить эти данные и уточнить экономическую эффективность генотипирования в сложной ситуации оказания помощи при ОКС, когда исследование не может быть делегировано централизованным генетическим лабораториям из-за дефицита времени.

Частота внезапной сердечной смерти (ВСС) после ИМ выше у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) не внедряются в организм больных до 40–90 дней от даты ИМ в зависимости от способа реваскуляризации и по нескольким причинам. Во-первых, крупные рандомизированные клинические исследования не показали, что имплантация ИКД в течение этого периода приводит к долгосрочному снижению смертности. Во-вторых, во многих случаях ФВ ЛЖ улучшается в последующие месяцы после ИМ. В-третьих, существует конкурирующий риск смерти от других причин, которые нельзя предотвратить с помощью ИКД.

Задачей многоцентрового рандомизированного исследования **VEST** являлся ответ на вопрос о возможности снижения риска ВСС с помощью носимого кардиовертера-дефибриллятора (НКД) в течение ближайшего периода после ИМ (до 90 дней) у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ.

Пациентов, недавно перенесших ИМ, с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне адекватной медикаментозной терапии, рандомизировали в соотношении 2:1 для применения или неприменения НКД при выписке из больницы. Первичной конечной точкой являлась ВСС в течение 3 месяцев, вторичной конечной точкой — смерть от любой причины, нефатальные исходы. При среднем периоде наблюдения

84,3 \pm 15,6 дня не получено достоверных различий в частоте первичной конечной точки между группой НКД (n=1524) и контрольной группой (n=778) — 1,6% против 2,4% (p=0,18). Также не наблюдалось существенных различий в зависимости от причин смерти и нефатальных исходов между двумя группами. Между тем общая смертность оказалась значительно ниже в группе НКД (3,1% по сравнению с контролем — 4,9%, p=0,04). Среди побочных реакций от использования НКД отмечались кожные проявления в виде сыпи и зуда, чаще в области грудной клетки.

Результаты клинических исследований, представленных на научных сессиях Американского колледжа кардиологов 2018 года, продемонстрировали новые возможности антитромботической терапии, лечения атеросклероза и ИБС, аритмий сердца, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, что, безусловно, будет способствовать оптимизации оказания помощи пациентам с распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Более подробная информация о научном мероприятии, прошедшем в марте 2018 г. в Орlando, представлена на официальном сайте <http://www.acc.org/acc2018>

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Steg P., Szarek M., Bhatt D. et al. Cardiovascular Outcomes with Alirocumab After Acute Coronary Syndrome: Results of the ODYSSEY Outcomes Trial. ACC Scientific Sessions, March 10, 2018, Orlando, Florida. <https://www.medscape.com/cardiology>
2. Kumbhan D.J. Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery—MANAGE. ACC Scientific Sessions, March 11, 2018, Orlando, Florida. <https://www.medscape.com/cardiology>
3. Steinhubl S.R., Waalen J., Edwards A. et al. A Digital End-to-End, Nationwide, Pragmatic Trial of Screening for Undiagnosed Atrial Fibrillation Within a Health Insurance System Using a Self-Applied ECG Patch: Primary Results of the mHealth Screening to Prevent Strokes (mSToPS) Trial. ACC Scientific Sessions, March 10, 2018, Orlando, Florida. <https://www.medscape.com/cardiology>
4. Notarangelo F.M., Maglietta G., Bevilacqua P. et al. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes: PHARMCLO trial. J Am Coll Cardiol. 2018 Feb 24. pii: S0735-1097 (18) 33306-0. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.029. [Epub ahead of print]
5. Olgin J.E., Pletcher M., Vittinghoff E. et al. Efficacy of a Wearable Cardioverter-Defibrillator after Myocardial Infarction: Results of the Vest Prevention of Early Sudden Death Trial (VEST). ACC Scientific Sessions, March 10, 2018, Orlando, Florida. <https://www.medscape.com/cardiology>