



# Конгресс Американской ассоциации кардиологов 2018: результаты клинических исследований

С.Г. Канорский<sup>1\*</sup>, М.Н. Мамедов<sup>2</sup>, Р.Г. Оганов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар, Россия.

<sup>2</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва, Россия.

## Авторы

**Канорский Сергей Григорьевич**, доктор медицинских наук, 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, Краснодар, Россия.

**Мамедов Мехман Ниязиевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

**Оганов Рафаэль Гегамович**, академик РАН, профессор, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

*Обзорная статья содержит отчет о восьми важнейших клинических исследованиях, представившихся на научных сессиях Американской ассоциации кардиологов, проходивших в Чикаго (США) 10–12 ноября 2018 года.*

**Ключевые слова:** кардиология, сердечно-сосудистые заболевания, клинические исследования.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила 1.10.2018

Принята к публикации 16.11.2018

## Congress of American Heart Association 2018: results of clinical trials

Kanogorsky S.G.<sup>1</sup>, Mamedov M.N.<sup>2</sup>, Oganov R.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<sup>2</sup> National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

## Authors

**Sergey G. Kanorskii**, M.D., Ph.D., 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.

**Mekhman N. Mamedov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Laboratory of Interdisciplinary Approach for Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

**Rafael G. Oganov**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head of the department of comorbid conditions, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

*This article contains a report of eight most important clinical trials represented during scientific sessions of American Heart Association held in Chicago, US, November 10–12, 2018.*

**Keywords:** *cardiology, cardiovascular diseases, clinical trials.*

**Conflict of interests:** None declared.

## Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

ИМ — инфаркт миокарда

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

СД — сахарный диабет

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ФБ — фракция выброса

ФР — факторы риска

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

NT-proBNP — натрийуретический пептид

С 10 по 12 ноября 2018 года в Чикаго (США) состоялась очередная ежегодная конференция Американской ассоциации кардиологов. Всего 12 654 специалистов из более 100 стран мира принимали участие в более чем 800 научных сессиях, на которых выступали более 1000 докладчиков — мировых лидеров в области изучения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В ходе мероприятия обсуждались: обновленные американские Рекомендации по коррекции холестерина крови [1], Рекомендации по физической активности для американцев [2], Рекомендации по оценке и лечению пациентов с брадикардией и нарушениями проводимости сердца [3]. Особый интерес представляли новые результаты актуальных клинических исследований, способные повлиять на клиническую практику, важнейшие из которых кратко изложены в данной статье.

## Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Исследование **VITAL** — первый крупномасштабный проект, оценивавший возможную роль витамина D и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в первичной профилактике рака и ССЗ у мужчин в возрасте  $\geq 50$  лет и женщин в возрасте  $\geq 55$  лет. Применялся факториальный дизайн 2×2, согласно которому 25 871 первоначально здоровых жителей США (5106 — афро-американцев) рандомизиро-

вали для приема витамина D3 (2000 МЕ/сут) или плацебо, а также для получения эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в соотношении 1,3:1 (1 г в сутки) или плацебо. Первичная конечная точка — любой инвазивный рак и/или сумма больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда — ИМ, инсульт, смерть от ССЗ). Вторичные конечные точки включали рак определенной локализации, смерть от рака, а также смерть от ИМ/инсульта/ССЗ/чрескожное коронарное вмешательство — ЧКВ/коронарное шунтирование и/или отдельные компоненты первичной кардиоваскулярной конечной точки.

При медиане наблюдения 5,3 года рак был диагностирован у 1617 участников — 793 из 12 927 в группе витамина D и 824 из 12 944 в группе плацебо (относительный риск — ОР 0,96 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,88 до 1,06;  $p=0,47$ ). Большое сердечно-сосудистое событие произошло у 805 участников — 396 в группе витамина D и 409 в группе плацебо (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,85 до 1,12;  $p=0,69$ ). Не отмечалось существенных различий риска смерти от рака любой локализации (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,67 до 1,02); возникновения рака молочной железы (1,02 при 95% ДИ от 0,79 до 1,31); рака предстательной железы (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,72 до 1,07); колоректального рака (1,09 при 95% ДИ от 0,73 до 1,62); суммы случаев основных сердечно-сосудистых событий и коро-

нарной реваскуляризации (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,86 до 1,08); ИМ (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,78 до 1,19); инсульта (0,95 при 95% ДИ от 0,76 до 1,20); смерти от сердечно-сосудистых причин (1,11 при 95% ДИ от 0,88 до 1,40), смерти от любой причины (всего — 978 случаев, ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,87 до 1,12) в группе витамина D по сравнению с плацебо. В процессе терапии не выявлялось повышенного риска гиперкальциемии или других нежелательных явлений [4]. Следовательно, витамин D не обеспечивал снижения частоты развития инвазивного рака или основных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо.

При медиане наблюдения 5,3 года большие сердечно-сосудистые осложнения (ССО) регистрировались у 386 из 12 933 включенных в группу омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и у 419 из 12 938 — в группу плацебо (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,80 до 1,06;  $p=0,24$ ), инвазивный рак диагностировался у 820 и 797 участников соответственно (ОР 1,03 при 95% ДИ от 0,93 до 1,13;  $p=0,56$ ). Не наблюдалось существенных различий в суммарном количестве сердечно-сосудистых событий (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,82 до 1,04); частоте случаев любых инсультов (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,83 до 1,31); смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,76 до 1,21); смерти от рака (всего — 341 случай, ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,79 до 1,20); смерти от любой причины (всего — 978 случаев, ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,90 до 1,15). Между тем, при приеме омега-3 полиненасыщенных жирных кислот отмечалось снижение риска ИМ (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,59 до 0,90), частоты смерти от ИМ (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,26 до 0,97) и проведения ЧКВ (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,63 до 0,95), особенно у людей с низким потреблением рыбы и у афро-американцев. Не наблюдалось повышения риска кровотечения или других серьезных побочных явлений [5]. В целом добавление омега-3 жирных кислот не приводило к снижению риска возникновения сердечно-сосудистых событий или рака по сравнению с плацебо.

Несмотря на возможный интерес к различиям в частоте отдельных событий, отнесенных ко вторичным конечным точкам, самым надежным результатом исследования VITAL является то, что ни витамин D, ни омега-3 жирные кислоты существенно не уменьшали частоту событий первичных конечных точек — тяжелых ССЗ или инвазивного рака.

У пациентов с гипертриглицеридемией повышен риск развития ишемических событий.

Высокоочищенный этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты снижает уровень триглицеридов, не повышая уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что послужило основой для изучения его влияния на возникновение ишемических осложнений.

В исследование **REDUCE-IT** [6] включили 8179 пациентов с установленным ССЗ (для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, 70,7% от всех больных) или с диабетом и другими факторами риска (ФР) (для первичной профилактики), получавших терапию статинами, на фоне которой уровень триглицеридов натощак составлял 1,52–5,63 ммоль/л, а холестерина ЛПНП 1,06–2,59 ммоль/л. Пациенты были рандомизированы для приема эфира эйкозапентаеновой кислоты по 2 г 2 раза в день ( $n=4089$ ) или плацебо ( $n=4090$ ). При медиане периода наблюдения 4,9 года события первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия) наступали у 17,2% пациентов в группе эйкозапентаеновой кислоты и у 22,0% — в группе плацебо (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,68 до 0,83;  $p=0,00000001$ ), осложнения, составлявшие ключевую вторичную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт), — у 11,2% и 14,8% (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,83;  $p=0,00000006$ ), смерть от любой причины наступала у 4,3% и 5,2% (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,66 до 0,98;  $p=0,03$ ) пациентов соответственно. Эффекты лечения оказались сопоставимыми в когортах вторичной и первичной профилактики ( $p$ -взаимодействия 0,46), у мужчин и женщин ( $p$ -взаимодействия 0,44), в США и за пределами США ( $p$ -взаимодействия 0,38), у больных сахарным диабетом (СД) и не имевших диабета в исходном состоянии ( $p$ -взаимодействия 0,29), а также в подгруппах с точкой отсечения по исходному уровню триглицеридов 2,26 ммоль/л ( $p$ -взаимодействия 0,62) или 1,7 ммоль/л ( $p$ -взаимодействия 0,68). Назначенное лечение не влияло на течение сердечной недостаточности. В группе эйкозапентаеновой кислоты чаще, чем в группе плацебо, происходили госпитализации по поводу фибрилляции или трепетания предсердий (3,1% против 2,1%;  $p=0,004$ ) и серьезные кровотечения (2,7% против 2,1%;  $p=0,06$ ). Частота тяжелых нежелательных явлений лечения в сопоставлявшихся группах не различалась.

Полученные результаты не могут в полной мере объясняться ограниченными липидными эффек-

тами эйкозапентаеновой кислоты и свидетельствуют о возможных плейотропных ее влияниях (антитромботическое, противовоспалительное действие, стабилизация мембран клеток и/или покрышек атеросклеротических бляшек), указывают новый путь к снижению риска ССО. Однако попытка получить 4 г в сутки эйкозапентаеновой кислоты путем применения доступного в нашей стране лекарственного препарата потребует приема 10 его капсул в сутки и приведет к резкому увеличению затрат на лечение и к желудочно-кишечным расстройствам.

В исследовании **DECLARE TIMI-58** [7] участвовали больные СД 2 типа с уровнем гликированного гемоглобина в крови 6,5–12% и клиренсом креатинина  $\geq 60$  мл в минуту. В работу включили 6974 пациентов с установленным ССЗ (ИБС, цереброваскулярной патологией, болезнью периферических артерий — популяцией вторичной профилактики) и 10186 человек с множественными ФР (мужчины в возрасте  $\geq 55$  лет и женщины  $\geq 60$  лет с, по меньшей мере, одним дополнительным ФР: дислипидемией, АГ (артериальной гипертензией), курением табака — популяцией первичной профилактики). После рандомизации пациенты получали селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозин в дозе 10 мг в сутки или плацебо. В период лечения дапаглифлозин по сравнению с плацебо снижал массу тела больных на 1,8 кг, а артериальное давление (АД) — на 2,7/0,7 мм рт.ст. При медиане наблюдения 4,2 года первичная конечная точка безопасности и эффективности — сумма серьезных больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или ишемический инсульт) регистрировалась с частотой 8,8% в группе дапаглифлозина и 9,4% в группе плацебо ( $p < 0,001$  для не меньшей результативности, но с отсутствием превосходства в эффективности — ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,84 до 1,03;  $p = 0,17$ ), а вторая первичная конечная точка эффективности (сердечно-сосудистая смерть или госпитализации по поводу сердечной недостаточности) — в 4,9% случаев против 5,8% (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,73 до 0,95;  $p = 0,005$ ), что отражало более низкую частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88) без существенных различий между группами в частоте сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,82 до 1,17). Отмечалась эффективность дапаглифлозина в отношении предупреждения суммы почечных событий (снижение

расчетной скорости клубочковой фильтрации на  $\geq 40\%$  до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела, новая конечная стадия болезни почек, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин) — их частота составляла 4,3% против 5,6% в группе плацебо (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,67 до 0,87), но не в снижении риска смерти от любой причины — 6,2% против 6,6% соответственно (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,82 до 1,04). В группе дапаглифлозина чаще развивались такие серьезные побочные эффекты как диабетический кетоацидоз (0,3% против 0,1% в группе плацебо;  $p = 0,02$ ) и инфекции половых органов (0,9% против 0,1%;  $p < 0,001$ ), которые приводили к прекращению лечения.

Согласно данным завершенных крупных рандомизированных исследований, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижают риск больших сердечно-сосудистых событий, обусловленных атеросклерозом, только у пациентов с установленным ССЗ. Но препараты данного класса уменьшают частоту развития сердечной недостаточности и почечных исходов у широкого круга пациентов при проведении как вторичной, так и первичной профилактики. Вместе с тем для выводов в отношении групп больных СД 2 типа без дополнительных ФР, а также с сердечной недостаточностью необходимо получение дополнительных данных из выполняющихся в настоящее время исследований.

Воспаление причинно связано с атеротромбозом, что подтвердилось при использовании канакинумаба — моноклональных антител, ингибирующих воспаление путем нейтрализации интерлейкина-18. Этот крайне дорогостоящий препарат, не влияя на липидный спектр плазмы крови, существенно снижал частоту больших сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо [8]. В исследовании CIRT [9] определяли возможность альтернативного варианта получения аналогичной выгоды с помощью ингибирования воспаления низкой дозой недорогого метотрексата (15–20 мг 1 раз в неделю).

После рандомизации 4786 пациентов, перенесших ИМ, или с многососудистыми коронарными стенозами и СД 2 типа или метаболическим синдромом получали метотрексат или плацебо, а также во всех случаях — 1 мг фолиевой кислоты ежедневно. Исследование было прекращено после медианы наблюдения в течение 2,3 года. В отличие от предыдущих исследований у больных с ревматоидным артритом или другой патологией с системным воспалением, метотрексат в применявшейся дозе не

снижал уровни интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и С-реактивного белка в большей степени, чем плацебо. Первичная композитная конечная точка (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) отмечалась у 170 пациентов в группе метотрексата и у 167 — плацебо (3,46 против 3,43 случаев на 100 человеко-лет; ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,82 до 1,25). При добавлении к событиям первичной конечной точки госпитализации по поводу нестабильной стенокардии со срочной реваскуляризацией миокарда показатель заболеваемости составлял соответственно 4,13 против 4,31 случаев на 100 человеко-лет (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,79 до 1,16). В группе метотрексата наблюдалась тенденция к повышению смертности от сердечно-сосудистых причин (0,92 против 0,80 случаев на 100 человеко-лет; ОР 1,14 при 95% ДИ от 0,76 до 1,72) и от всех причин (1,80 против 1,55 случаев на 100 человеко-лет, ОР 1,16 при 95% ДИ от 0,87 до 1,56). Метотрексат ассоциировался с повышением уровней ферментов печени в крови, снижением количества лейкоцитов и уровня гематокрита, а также увеличением частоты случаев отличного от базальноклеточного рака кожи по сравнению с плацебо (31 случай против 10;  $p=0,002$ ).

Для предупреждения атеротромбоза независимо от снижения уровней липидов у пациентов со стабильным атеросклерозом, по-видимому, требуется уменьшение уровней интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и С-реактивного белка. С интересом ожидаются результаты подобного исследования LoDoCo, в котором оценивается колхицин, воздействующий на интерлейкин-1 $\beta$ .

Несмотря на значительное увеличение в популяции числа лиц старческого возраста с гиперхолестеринемией, все еще не имеется результатов проспективных рандомизированных исследований эффективности липидснижающей терапии у этой категории пациентов. В исследовании **EWTOPIA75** [10] участвовали 3796 человек в возрасте  $\geq 75$  лет с повышенными уровнями ЛПНП (3,6 ммоль/л) без ИБС в анамнезе, которым после рандомизации проводили только консультирование по модификации диеты (контрольная группа,  $n=1716$ ) или применяли ингибитор всасывания холестерина эзетимиб по 10 мг в сутки открытым способом (группа эзетимиба,  $n=1695$ ). Через 5 лет у пациентов, получавших эзетимиб, наблюдалось значительное снижение уровней ЛПНП ( $p < 0,001$ ), триглицеридов ( $p=0,003$ ) по сравнению с контрольной группой, но уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)

существенно не различались ( $p=0,119$ ). Первичная конечная точка, состоявшая из суммы атеросклеротических сердечно-сосудистых событий (внезапная сердечная смерть, смертельный и нефатальный ИМ, любая коронарная реваскуляризация, фатальный и нефатальный инсульт), значительно реже отмечалась в группе эзетимиба (ОР 0,659 при 95% ДИ от 0,504 до 0,862;  $p=0,002$ ). При этом риск цереброваскулярных событий и смертности от всех причин в сопоставлявшихся группах существенно не различался. Побочные реакции в группе эзетимиба и контроля встречались с частотой 10,62% против 9,62% случаев.

Результаты исследования **EWTOPIA75** впервые проспективно показали возможность первичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых событий с помощью липидснижающей терапии в возрасте  $\geq 75$  лет. Ограничениями работы являлись назначение эзетимиба открытым способом, отсутствие плацебо-контроля, участие в проекте только японцев, возможно, иначе отвечающих на лечение атеросклероза из-за генетических полиморфизмов в NPC1L1. Полученные данные могут служить гипотезой для новых плацебо контролируемых исследований в аналогичной, но более этнически разнообразной популяции.

## Сердечная недостаточность

Острая декомпенсированная сердечная недостаточность является одной из частых причин госпитализации и в течение длительного времени основой ее лечения составляло применение диуретиков и вазодилататоров. В исследовании **PARADIGM-HF** у стабильных амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка  $\leq 40\%$  сакубитрил/валсартан, в сравнении с эналаприлом, снижал сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности [11]. При этом в PARADIGM-HF не включали больных, недавно госпитализированных по причине острой декомпенсированной сердечной недостаточности, требующих внутривенной терапии, поэтому эффективность и безопасность сакубитрила/валсартана в такой ситуации оставались неизученными.

В исследовании **PIONEER-HF** [12] участвовал 881 пациент, госпитализированный с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью или острым эпизодом сердечной недостаточности, концентрацией N-концевого предшественника мозгового натрийуретическо-

го пептида (NT-proBNP)  $\geq 1600$  пг/мл или мозгового натрийуретического пептида  $\geq 400$  пг/мл. Во время госпитализации достигали критериев стабилизации состояния пациентов (в течение предшествующих 6 части: систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 100$  мм рт.ст., нет симптоматической гипотонии, нет увеличения дозы диуретиков и вазодилататоров, вводимых внутривенно; в течение предшествующих 24 часов: не вводились внутривенно инотропные стимуляторы), после чего рандомизировали больных для приема сакубитрила/валсартана (целевая доза 97 мг/103 мг 2 раза в день,  $n=440$ ) или эналаприла (целевая доза 10 мг 2 раза в день,  $n=441$ ). Титрование доз препаратов проводилось на основе динамики АД в течение 8 недель. Первичная конечная точка эффективности (средняя концентрация NT-proBNP на 4 и 8 неделях по сравнению с исходным уровнем) оказалась на 29% ниже в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом (95% ДИ от 19 до 37;  $p < 0,0001$ ). Не отмечалось существенных различий между группами лечения в отношении конечных точек безопасности: ухудшение функции почек (13,6% против 14,7%; ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,67 до 1,28), гиперкалиемия (11,6% против 9,3%; ОР 1,25 при 95% ДИ от 0,84 до 1,84), симптоматическая гипотензия (15,0% против 12,7%; ОР 1,18 при 95% ДИ от 0,85 до 1,64), отек Квинке (0,2% против 1,4%; ОР 0,17 при 95% ДИ от 0,02 до 1,38). Сумма серьезных клинических событий (смерть, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности, применение вспомогательного устройства для левого желудочка, внесение в лист ожидания трансплантации сердца) значительно реже встречалась в группе сакубитрила/валсартана (ОР 0,54 при 95% ДИ от 0,37 до 0,79;  $p=0,001$ ), главным образом благодаря снижению риска повторной госпитализации из-за сердечной недостаточности (8,0 против 13,8%;  $p=0,005$ ).

У пациентов, госпитализированных в связи с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью со сниженной ФБ, начало терапии с сакубитрила/валсартана приводит к большему снижению уровня NT-proBNP в сравнении с применением эналаприла без существенного увеличения риска ухудшения функции почек, гиперкалиемии, симптоматической гипотензии и отека Квинке. Это, по мнению авторов работы, позволяет начинать использовать оптимальный для врачей и пациентов вариант фармакотерапии в стационаре, вместо того, чтобы инициировать прием ингибитора анги-

отензинпревращающего фермента и ждать, когда на этапе амбулаторного лечения будет назначен сакубитрил/валсартан.

Пациенты с дилатационной кардиомиопатией, достигшие устранения симптомов и нормализации функции сердца, часто спрашивают — возможно ли прекращение приема лекарств, например, в связи с планированием беременности. Безопасность отмены терапии в такой ситуации оставалась неизвестной.

В открытом исследовании **TRED-HF** [13] участвовали пациенты с дилатационной кардиомиопатией, но благодаря лечению, без клинических проявлений, с ФБ левого желудочка, увеличившейся от  $<40\%$  до  $\geq 50\%$ , нормализовавшимся конечным диастолическим объемом левого желудочка, с концентрацией NT-proBNP менее 250 нг/л. После рандомизации больным поэтапно отменяли ( $n=25$ ) или продолжали терапию ( $n=26$ ). Через 6 месяцев у пациентов в группе непрерывного лечения оно также отменялось. Первичная конечная точка — рецидив проявлений дилатационной кардиомиопатии (снижение ФБ левого желудочка  $>10\%$  и до  $<50\%$ , увеличение конечного диастолического объема левого желудочка более, чем на 10% и выше нормального значения, двукратный рост концентрации NT-proBNP и более 400 нг/л или клинические симптомы сердечной недостаточности, потребовавшие возобновления лечения) в течение первых 6 месяцев отмечался у 11 (44%) больных, причем только в группе отмены, но не в группе продолжения лечения (оценка вероятности события Каплана-Мейера 45,7% при 95% ДИ от 28,5 до 67,2;  $p=0,0001$ ). Еще через 6 месяцев у 25 (96%) из 26 пациентов из группы продолжения лечения пытались его отменить и в течение следующих 6 месяцев 9 из них достигали первичной конечной точки (оценка вероятности рецидива Каплана-Мейера 36,0% при 95% ДИ от 20,6 до 57,8). В обеих группах смертельных исходов не наступало в связи с тщательным динамическим контролем за состоянием больных и своевременным возобновлением необходимой терапии.

У многих пациентов, считающих себя выздоровевшими на фоне лечения диагностированной дилатационной кардиомиопатии, высока вероятность быстрого перехода от ремиссии к рецидиву после прекращения терапии, которая, очевидно, должна продолжаться непрерывно.

В исследовании **EMPA-REG OUTCOME** у пациентов СД 2 типа и установленным ССЗ селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозин по сравнению с плацебо зна-

чительно снижал риск суммы больших сердечно-сосудистых событий, смерти от сердечно-сосудистых причин, общей смертности, госпитализации из-за сердечной недостаточности [14]. Механизмы, обеспечивавшие эти преимущества эмплаглифлозина, остаются неясными, но могут включать натрийурез, уменьшение интерстициального отека, пред- и постнагрузки на сердце, стресса стенки левого желудочка, улучшение функции почек и сердечно-сосудистой системы, а также энергетических процессов в сердце.

Масса левого желудочка является сильным и независимым предиктором ИМ, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой и общей смертности, а степень регрессии гипертрофии левого желудочка под влиянием лечения коррелирует с клиническими исходами. В исследовании **EMPA-HEART Cardioliink-6** [15] с помощью магнитно-резонансной томографии сердца оценивалось влияние эмплаглифлозина в дозе 10 мг в сутки на ремоделирование левого желудочка у 97 больных СД 2 типа (гликированный гемоглобин  $\geq 6,5$  и  $\leq 10\%$ ) и стабильной ИБС. Через 6 месяцев уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка в группах эмплаглифлозина и плацебо составляло — 2,6 г/м<sup>2</sup> против — 0,01 г/м<sup>2</sup>, ( $p=0,01$ ) при регрессии массы миокарда левого желудочка на 4,71 г против 0,39 г соответственно. Такое влияние препарата было значительно больше выражено у пациентов с исходно более высоким показателем индекса массы миокарда левого желудочка ( $p$ -взаимодействия=0,007). При несущественных

изменениях конечного систолического ( $p=0,36$ ) и конечного диастолического ( $p=0,55$ ) объемов левого желудочка, наблюдалась тенденция к увеличению фракции его выброса (+2,21% против — 0,01% на плацебо;  $p=0,07$ ). Терапия эмплаглифлозином не влияла на уровни NT-proBNP и тропонина I, которые были низкими и до начала лечения.

Эмплаглифлозин способствовал раннему, статистически и клинически значимому обратному ремоделированию левого желудочка, что могло способствовать улучшению исходов в проекте **EMPA-REG OUTCOME** и других исследованиях препаратов данного класса. Эффекты эмплаглифлозина наблюдались у больных с нормотонзией, сохраненной ФБ левого желудочка, без сердечной недостаточности, на фоне стандартной терапии (метформин, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II).

Внедрение в практику результатов важнейших клинических исследований, представленных на научных сессиях Американской ассоциации кардиологов 2018 г., позволят повысить качество профилактики и лечения наиболее распространенных ССЗ.

Более подробная информация о научном мероприятии, прошедшем в ноябре 2018 г. в Чикаго, представлена на официальном сайте <https://professional.heart.org>

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература / References

1. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018; Nov 8. [Epub ahead of print]
2. Piercy K.L., Troiano R.P., Ballard R.M. et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018; Nov 12. [Epub ahead of print]
3. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C. et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2018; Oct 31. [Epub ahead of print]
4. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M. et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2018; Nov 10. [Epub ahead of print]
5. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M. et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med.* 2018; Nov 10. [Epub ahead of print]
6. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2018; Nov 10. [Epub ahead of print]
7. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018; Nov 10. [Epub ahead of print]
8. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377 (12): 1119–1131.

9. Ridker P.M., Everett B.M., Pradhan A. et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2018; Nov 10. [Epub ahead of print]
10. Ouchi Y. Ezetimibe in Prevention of Cerebro- and Cardiovascular Events in Middle- to High-Risk, Elderly (75 Years Old or Over) Patients With Elevated LDL-Cholesterol: A Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label Trial. AHA Scientific Sessions, November 10, 2018, Chicago, Illinois. <https://professional.heart.org>
11. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371 (11): 993–1004.
12. Velazquez E.J., Morrow D.A., DeVore A.D. et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018; Nov 11. [Epub ahead of print]
13. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S. et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2018; Nov 9. [Epub ahead of print]
14. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (22): 2117–2128.
15. Verma S. et al. EMPA-HEART Cardioliink-6 Trial: A Randomized Trial Evaluating the Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Structure, Function and Biomarkers in People With Type 2 Diabetes (T2D) and Coronary Heart Disease. AHA Scientific Sessions, November 11, 2018, Chicago, Illinois. <https://professional.heart.org>