



Конгресс Европейского общества кардиологов (Париж, 2019): результаты важнейших клинических исследований

С. Г. Канорский

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Краснодар, Россия.

Автор

Канорский Сергей Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия.

Обзорная статья содержит отчет о 25-ти важнейших клинических исследованиях, представленных на научных сессиях Hot Line конгресса Европейского общества кардиологов, прошедшего в Париже (Франция) 31 августа — 4 сентября 2019 года.

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

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 12.10.2019 г.

Принята: 20.11.2019 г.

European Society of Cardiology Congress (Paris, 2019): results of the most important clinical studies

S. G. Kanorskiy

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Author

Kanorskiy G. Sergey, M.D., PhD., doctor of sciences, Head of Internal Medicine Department № 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Summary. *The review article contains a report on the 25 most important clinical trials that were presented at the Hot Line sessions of the European Society of Cardiology (Paris, France, August 31 — September 4, 2019).*

Key words: *cardiology, cardiovascular diseases, clinical trials.*

Conflict of interests: None declared.

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АКШ — аорто-коронарное шунтирование
БАБ — бета-адреноблокаторы
ДИ — доверительный интервал
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ — инфаркт миокарда
ЛЖ — левый желудочек
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ОКС — острый коронарный синдром

ОР — относительный риск
ОСН — основная сердечная недостаточность
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ФК — функциональный класс
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФП — фибрилляция предсердий
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

С 31 августа по 4 сентября 2019 года в Париже (Франция) состоялось крупнейшее ежегодное научно-практическое мероприятие — Конгресс Европейского общества кардиологов совместно с Всемирным Конгрессом кардиологов. В нем приняли участие около 32 000 медицинских работников из 150 стран, которые получили возможность присутствовать на 500 научных сессиях с участием ведущих экспертов.

На Конгрессе впервые были представлены и обсуждены 5 текстов новых клинических практических рекомендаций 2019 года, подготовленных европейскими специалистами:

- рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [1];
- рекомендации по тромбозам и легочной артерии [2];
- рекомендации по суправентрикулярным тахикардиям [3];
- рекомендации по хроническим коронарным синдромам [4];
- рекомендации по дислипидемиям: модификация липидов для снижения кардиоваскулярного риска [5].

Полные тексты этих рекомендаций доступны на сайте [https://www.escardio.org/ESC Clinical Practice Guidelines](https://www.escardio.org/ESC_Clinical_Practice_Guidelines).

Особый интерес вызвали впервые представленные, 25 недавно завершившихся рандомизированных клинических исследований, отобранных для 6-ти традиционных сессий Hot Line.

HOT LINE Session 1

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2 типа имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в определенной степени обусловленный повышенной агрегацией тромбоцитов. Согласно гипотезе исследования **THEMIS** [6], добавление тикагрелора к аспирину способно снизить риск атеротромботических событий у этой категории пациентов.

В рандомизированное двойное слепое исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше со стабильной ИБС и СД 2 типа для приема тикагрелора (первоначальная дозировка 90 мг 2 раза/сутки снижалась до 60 мг 2 раза/сутки после получения данных исследования PEGASUS-TIMI 54) и аспирина (n=9619) или плацебо и аспирина (n=9601). Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) или инсультом исключались из проекта. Отмена лечения чаще встречалась при приеме тикагрелора, чем плацебо (34,5% против 25,4% случаев соответственно). При медиане наблюдения 39,9 месяца частота событий комбинированной первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) оказалась ниже в группе тикагрелора (7,7% по сравнению с группой плацебо 8,5%; относительный риск (ОР) — 0,90 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,81 до 0,99; p=0,04). Частота больших кровотечений по шкале TIMI (первичной конечной точки безопасности) также была существен-

но выше в группе тикагрелора (2,2% против 1,0% в группе плацебо; ОР — 2,32 при 95% ДИ от 1,82 до 2,94; $p < 0,001$), как и частота внутрочерепных кровоизлияний (0,7% против 0,5% — в группе плацебо; ОР — 1,71 при 95% ДИ от 1,18 до 2,48; $p = 0,005$), но смертельные кровотечения регистрировались с сопоставимой частотой (0,2% против 0,1% — в группе плацебо; ОР — 1,90 при 95% ДИ от 0,87 до 4,15; $p = 0,11$). Сумма «исходов необратимого вреда» (смерть от любой причины, ИМ, инсульт, фатальное кровотечение или внутрочерепное кровоизлияние) в группах тикагрелора и плацебо значительно не различалась (10,1% против 10,8%; ОР — 0,93 при 95% ДИ от 0,86 до 1,02).

У пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа без ИМ или инсульта в анамнезе добавление к стандартному лечению тикагрелора не только снижает частоту ишемических ССО, но повышает частоту больших кровотечений по сравнению с плацебо. Поэтому для большинства пациентов с СД 2 типа и установленным коронарным атеросклерозом, соответствующим критериям включения в исследование THEMIS, добавление тикагрелора к аспирину не рекомендуется.

Среди пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа, участвовавших в исследовании THEMIS, примерно половина (58%, $n = 11\,154$) имели в анамнезе чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), что указывало на высокий риск ишемических ССО. Такие пациенты обычно получают аспирин, но в субанализе THEMIS — исследовании THEMIS-PCI [7] оценивалась возможность улучшения исходов при добавлении к стандартному лечению тикагрелора.

В работу включали больных в возрасте 50 лет и старше с СД 2 типа и стабильной ИБС с одним из трех дополнительных критериев: наличие в анамнезе ЧКВ или коронарного шунтирования или документированного ангиографически стенозирования по крайней мере одной коронарной артерии минимум на 50%. После рандомизации к проводимому лечению аспирином добавляли тикагрелор ($n = 5558$) или плацебо ($n = 5596$). При медиане периода наблюдения 3,3 года осложнения, составлявшие первичную комбинированную конечную точку эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) реже регистрировались в группе тикагрелора по сравнению с группой плацебо (7,3% против 8,6% соответственно; ОР — 0,85 при 95% ДИ от 0,74 до 0,97; $p = 0,013$), но риск сердечно-сосудистой смерти (3,1% против 3,3% соответственно; $p = 0,68$), а также смерти

от всех причин (5,1% против 5,8% соответственно; $p = 0,11$) существенно не различался. Большие кровотечения по TIMI чаще наблюдались при добавлении тикагрелора, чем плацебо (2,0% против 1,1% соответственно; ОР — 2,03 при 95% ДИ от 1,48 до 2,76; $p < 0,0001$), но отмечалась равная частота внутрочерепного кровоизлияния (у 0,6% против 0,6% пациентов соответственно; $p = 0,45$) и фатального кровотечения (у 0,1% против 0,1% больных соответственно; $p = 0,83$). В группе тикагрелора достигалось снижение суммарного риска суммы событий «необратимого вреда» (смерть от любой причины, ИМ, инсульт, фатальное кровотечение или внутримозговое кровоизлияние), определявшего «чистую клиническую выгоду» (9,3% по сравнению с 11,0% в группе плацебо; ОР — 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,95; $p = 0,005$), и данное преимущество присутствовало независимо от времени проведенного ЧКВ.

У пациентов с СД 2 типа и стабильной ИБС с ЧКВ в анамнезе, добавление тикагрелора к аспирину снижает суммарный риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, повышая риск кровотечения. При этом, в отличие от пациентов без ЧКВ в анамнезе, тикагрелор обеспечивает «чистую клиническую выгоду», что указывает на целесообразность его применения у данной категории больных при высоком риске ишемии и низком риске кровотечения.

Ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина сакубитрил/валсартан уменьшал риск госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) или смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) эффективнее эналаприла. В рандомизированном исследовании **PARAGON-HF** [8] у 4822 больных с ХСН II–IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов и ФВЛЖ 45% или выше сопоставлялись эффективность и безопасность сакубитрила/валсартана (целевая доза 97/103 мг 2 раза/сутки) и валсартана (целевая доза 160 мг 2 раза/день).

При медиане продолжительности наблюдения 35 месяцев события комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН или смерть от сердечно-сосудистых причин) регистрировалась с сопоставимой частотой в группах сакубитрила/валсартана и валсартана (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,75 до 1,01; $p = 0,059$), не различалась и частота ее компонентов — смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,79

до 1,16) и госпитализации по поводу ХСН (ОР 0,85 при 95%, ДИ от 0,72 до 1,00). Сакубитрил/валсартан эффективнее валсартана снижал ФК ХСН и повышал показатель качества жизни через 8 месяцев (использовался Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), реже ухудшал функцию почек (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,33 до 0,77). В группе сакубитрила/валсартана гипотония (15,8% против 10,8% в группе валсартана) и ангионевротический отек (0,6% против 0,2% соответственно) развивались чаще, а гиперкалиемия — реже (13,2% против 15,3% соответственно). Заранее запланированный анализ продемонстрировал достоверное превосходство сакубитрила/валсартана у пациентов с более низкой фракцией выброса (57% и менее) и у женщин.

Сакубитрил/валсартан не обеспечивает значительного снижения суммарного количества госпитализаций по поводу ХСН и смерти от сердечно-сосудистых причин среди пациентов с ХСН и ФВЛЖ 45% или выше. Однако появились данные о пользе его применения при ХСН с фракцией выброса 45–57%, особенно у женщин.

При ИМ с подъемами сегмента ST ЧКВ в области артерии, обусловившей развитие этого осложнения, снижается риск сердечно-сосудистой смерти или повторного ИМ. В исследовании **COMPLETE** [9] оценивалась гипотеза о дополнительном снижении риска возникновения таких событий при одновременном ЧКВ в области других стенозирующих поражений коронарных артерий.

Авторы работы рандомизировали пациентов с ИМ и многососудистой ИБС, успешно перенесших ЧКВ артерии, обусловившей развитие ИМ, для полной реваскуляризации с помощью ЧКВ всех ангиографически значимых поражений — стенозом диаметра сосуда минимум на 70% или стенозом на 50–69% с низким фракционным резервом кровотока (n=2016) либо отказа от полной реваскуляризации (n=2025). При медиане периода наблюдения 3 года, неблагоприятные исходы, включенные в первичную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, ИМ), существенно реже наблюдались в группе полной реваскуляризации по сравнению с ЧКВ одной «виновной в ИМ» артерии (7,8% против 10,5% случаев соответственно; ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,60 до 0,91; p=0,004), также как и сумма тяжелых ССО — сердечно-сосудистая смерть, ИМ или реваскуляризация, вызванная ишемией (8,9% против 16,7% случаев соответственно; ОР — 0,51 при 95% ДИ от 0,43 до 0,61; p<0,001). Полная рева-

скуляризация оказывалась полезной вне зависимости от ее выполнения во время госпитализации или через несколько недель (до 45 дней) после выписки, то есть осложнения наступали через значительное время и могли успешно предотвращаться. Кроме того, не обнаружилось существенных различий между группами в отношении безопасности процедур ЧКВ и других исходов, включая инсульт, тромбоз стента, большое кровотечение, острое повреждение почек и тяжелую ХСН.

Настоящая работа является первым крупным рандомизированным исследованием, продемонстрировавшим снижение риска тяжелых ССО при полной коронарной реваскуляризации по сравнению с ЧКВ только одной артерии, обусловившей развитие ИМ, у больных с ИМ с подъемами сегмента ST на фоне многососудистой ИБС. При этом уменьшение частоты событий комбинированной первичной конечной точки было обусловлено меньшим количеством случаев ИМ без подъема сегмента ST, но не смертности от ССЗ. Исследование не имело статистической мощности для получения различия в смертности. Проект **COMPLETE** подтвердил положение о целесообразности полной коронарной реваскуляризации, уже содержащейся в действующих рекомендациях по лечению ИМ с подъемами сегмента ST.

У пациентов с СД 2 типа ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижают риск первой госпитализации по поводу ХСН, по-видимому, с помощью независимых от гипогликемизирующего действия механизмов. Гипотезой исследования **DAPA-HF** [10] являлась возможность эффективного лечения ХСН со сниженной ФВЛЖ у больных как с СД 2 типа, так и без СД.

После рандомизации пациенты с ХСН II, III или IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов и ФВЛЖ 40% или менее получали дапаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз/сутки (n=2373) или плацебо (n=2371) в дополнение к рекомендованной терапии. В среднем через 18,2 месяца наблюдения в группе дапаглифлозина отмечалось значительное снижение суммарной частоты событий, составлявших первичную конечную точку — госпитализацию с ХСН или срочное применение внутривенной терапии ХСН, сердечно-сосудистую смерть (16,3% против 21,2% в группе плацебо; ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,85; p<0,001). В группе дапаглифлозина реже регистрировались оба компонента первичной конечной точки — первое ухудшение ХСН (10,0% против 13,7% в группе плаце-

бо; ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,59 до 0,83; $p=0,00001$) и смерть от сердечно-сосудистых причин (9,6% против 11,5% в группе плацебо; ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,69 до 0,98; $p=0,03$), а также смерть от любой причины (11,6% против 13,9%; ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,71 до 0,97; $p=0,022$). Наблюдалось уменьшение симптомов ХСН (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) при терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо. Преимущества дапаглифлозина наблюдались независимо от приема сакубитрила/валсартана, поскольку эти препараты имеют различный механизм действия. Частота неблагоприятных исходов у пациентов с СД 2 типа и без СД оказалась сходной. Не различалась между группами лечения и частота нежелательных явлений, связанных с уменьшением объема циркулирующей крови, а также дисфункции почек, тяжелой гипогликемии, ампутации и переломов костей.

Среди пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ риск ухудшения течения ХСН или смерти от сердечно-сосудистых причин снижается при добавлении к терапии дапаглифлозина, по сравнению с плацебо, независимо от наличия СД 2 типа. Дапаглифлозин, уже с успехом использующийся для лечения СД 2 типа и предотвращения развития ХСН, также может применяться при систолической ХСН даже у пациентов без СД 2 типа.

HOT LINE Session 2

В исследовании **NZOTACS** [11] данные службы скорой помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) в Новой Зеландии использовались для сравнения 30-дневных исходов у 20 304 пациентов с рутинным применением кислорода и 20 568 больных с ограниченным применением кислорода. Рутинная подача кислорода осуществлялась с помощью лицевой маски со скоростью 6–8 л/мин для людей с ишемической болью в груди или изменениями на электрокардиограмме, подозрением на ОКС, независимо от насыщения крови кислородом, и прекращалась только после разрешения клинических проявлений ИМ. Протокол с ограниченным применением кислорода предполагал его подачу, если насыщение крови кислородом падало ниже 90%, и прекращение оксигенотерапии после достижения цели лечения (сатурация 90–94%). ОКС в динамике подтверждался у 43% больных, в том числе у 10% — ИМ с подъемами сегмента ST.

Рутинная подача кислорода пациентам не снижала 30-дневную смертность по сравнению с ограниченным применением кислорода (3,02% против

3,12% соответственно, ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,86 до 1,08). В то же время у пациентов с ИМ с подъемами сегмента ST относительный риск 30-дневной смертности оказался существенно ниже при рутинном применении кислорода (8,8% против 10,6% в группе ограниченного применения кислорода; для взаимодействия $p=0,016$), чего не наблюдалось у пациентов с другими вариантами ОКС. Также численное снижение смертности в целом наблюдалось при рутинном применении кислорода у пациентов с низкой сатурацией, зарегистрированной на этапе скорой помощи (10,1% против 11,1% при ограниченном применении кислорода; ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,70 до 1,11).

Авторы работы сделали заключение о том, что пациенты с подозрением на ОКС, имеющие нормальный уровень насыщения крови кислородом, не получают пользы от рутинного применения кислорода. Согласно европейским и американским клиническим рекомендациям подача кислорода показана пациентам с ОКС насыщением крови кислородом ниже 90% и не должна применяться при отсутствии гипоксии.

Известно, что дистанционное ишемическое кондиционирование с преходящей ишемией и реперфузией, применяемое на руке, способно уменьшить размер некроза у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергающихся первичному ЧКВ. В исследовании **CONDI-2/ERIC-PPCI** [12] оценивалось возможное влияние дистанционного ишемического preconditionирования на частоту кардиальной смерти и госпитализации по поводу СН за период 12 месяцев.

Пациентов с подозрением на ИМ с подъемом сегмента ST, имеющих право на проведение ЧКВ, рандомизировали для получения стандартного лечения (включая имитацию дистанционного ишемического кондиционирования — контрольную группу, $n=2701$) и группу дистанционного ишемического кондиционирования ($n=2700$) перед ЧКВ. Процедура дистанционного ишемического кондиционирования предполагала создание прерывистой ишемии и реперфузии конечности, индуцированной четырьмя циклами надувания манжеты для измерения давления крови (инфляции) на 5 минут и выпуска воздуха из манжеты (дефляции) также на 5 минут. Исследователи, ответственные за сбор данных и оценку результатов, не имели информации о распределении вариантов лечения между пациентами.

В течение 12 месяцев после ЧКВ частота событий комбинированной первичной конечной точки

(кардиальная смерть или госпитализация по поводу ХСН) в контрольной группе и группе ишемического кондиционирования существенно не различались (8,6% и 9,4% соответственно; ОР — 1,10 при 95% ДИ от 0,91 до 1,32; $p=0,32$). Серьезных нежелательных явлений дистанционного ишемического кондиционирования не наблюдалось.

Дистанционное ишемическое кондиционирование не снижает риск неблагоприятного исхода (кардиальная смерть или госпитализация по поводу ХСН) за 12 месяцев после первичного ЧКВ у пациентов с ИМ с подъемами сегмента ST. В этой связи авторы работы признали нецелесообразным применение изученной методики в практике.

Исследование **ISAR-REACT 5** [13] проводилось с целью непосредственного сравнения терапии на основе тикагрелора или прасугрела в отношении эффективности и безопасности у пациентов с ОКС, которым планировалось инвазивное обследование и лечение. После рандомизации пациентам открытым способом назначалась стандартная терапия, включавшая тикагрелор ($n=2012$) или прасугрел ($n=2006$). Применялись разные способы введения нагрузочных доз препаратов для пациентов с отдельными вариантами ОКС. Больные с ИМ с подъемами сегмента ST получали нагрузочную дозу тикагрелора (180 мг) или прасугрела (60 мг) сразу после рандомизации, тогда как пациенты с ИМ без подъемов сегмента ST/нестабильной стенокардией получали тикагрелор сразу после рандомизации, а прасугрел — после рандомизации и ангиографии.

В течение 1 года наблюдения частота событий комбинированной первичной конечной точки эффективности (смерть, ИМ или инсульт) оказалась значительно выше в группе тикагрелора (9,3% против 6,9% в группе прасугрела; ОР 1,36 при 95% ДИ от 1,09 до 1,70; $p=0,006$). Отдельные осложнения регистрировались со следующей частотой: смерть от любой причины — в 4,5% и 3,7% случаев; ИМ — в 4,8% и 3,0%; инсульт — в 1,1% и 1,0%, определенный или вероятный тромбоз стента — в 1,3% и 1,0%; определенный тромбоз стента — в 1,1% и 0,6% случаев в группах тикагрелора и прасугрела соответственно. Конечная точка безопасности (большое кровотечение типа 3–5 по шкале Bleeding Academic Research Consortium) наблюдалась у 5,4% пациентов, получавших тикагрелор, и у 4,8% — прасугрел (ОР 1,12 при 95% ДИ от 0,83 до 1,51; $p=0,46$).

Среди пациентов с ОКС с/без подъемов сегмента ST частота смертельного исхода, ИМ или инсульта

значительно ниже среди получавших прасугрел, чем среди принимавших тикагрелор при сопоставимом риске больших кровотечений. Полученные данные подтверждают, что прасугрел является антитромбоцитарной терапией первой линии для пациентов с ОКС с подъемами или без подъемов сегмента ST. Ограничениями исследования являлись открытый дизайн и наблюдение, в основном проводившееся по телефону. Количество пациентов, которые были исключены из анализа безопасности, было в 10 раз выше в группе прасугрела, чем в группе тикагрелора, что могло повлиять на учетное число случаев кровотечения. Ранее фармакодинамические исследования показывали сходную степень антитромбоцитарного эффекта тикагрелора и прасугрела, поэтому преимущество прасугрела по сравнению с тикагрелором, превышающее пользу клопидогрела по сравнению с плацебо, кажется неправдоподобным. Результаты ISAR-REACT 5 нуждаются в подтверждении в адекватном двойном слепом исследовании.

В исследовании **HISTORIC** [14] с участием 32 837 пациентов оценивались различные пороговые уровни сердечного тропонина I, определявшегося высокочувствительным методом, для исключения ИМ и безопасного направления пациентов домой из отделения неотложной помощи, не увеличивая частоту неблагоприятных кардиальных событий. После исходного тропонинового теста выявлялись пациенты с низким риском (уровень тропонина I менее 5 нг/л) и давностью симптомов более 2 часов (или при повторном тесте, если давность симптомов до 2 часов). Пациенты с высоким риском, у которых уровень тропонина I превышал пороговое значение 99-го перцентиля с учетом пола, госпитализировались в больницу. Пациенты со средним риском (от 5 нг/л до 99-го перцентиля) повторно обследовались через 3 часа, и при уровне тропонина I менее 3 нг/л выписывались, а остальные — госпитализировались.

Применение описанного метода позволило значительно сократить продолжительность пребывания в отделении неотложной помощи по сравнению со стандартным лечением (6,8 против 10,1 часа соответственно; $p<0,001$). Всего 74% пациентов, оценивавшихся по новому методу, по сравнению с 53% обследовавшихся по стандартному протоколу выписывались без госпитализации (ОР 1,57 при 95% ДИ от 1,34 до 1,83; $p<0,001$). Смерть от сердечных причин или ИМ в течение 12 месяцев (первичная конечная точка безопасности) регистрировались

с частотой 1,8% в группе нового метода исключения ИМ и 2,5% в группе стандартного протокола (скорректированный ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,74 до 1,40). По сравнению с пациентами с концентрацией тропонина I 5 нг/л и выше, но менее 99-й перцентили, у больных с его уровнем менее 5 нг/л риск ИМ или кардиальной смерти за 12 месяцев оказался на 77% ниже (5,3% против 0,7%; скорректированный ОР 0,23 при 95% ДИ от 0,19 до 0,28), а при уровне менее 2 нг/л — на 80% ниже (5,3% против 0,3%; скорректированный ОР 0,20 при 95% ДИ от 0,14 до 0,29).

Внедрение нового подхода к исключению ИМ может оказаться полезным как для пациентов, так и для системы здравоохранения. Многим пациентам потребуется только один тест на тропонин I, чтобы принять безопасное решение о необходимости госпитализации, что будет сопровождаться большой экономической выгодой.

HOT LINE Session 3

Задачей исследования **UK Biobank study** [15] являлась оценка пожизненного влияния более низкого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и более низкого систолического артериального давления (САД) на риск ССО. Среди 438 952 участников, зарегистрированных в Британском биобанке в период с 2006 по 2010 годы с последующим наблюдением до 2018 года, генетически обусловленные показатели ЛПНП и САД использовались в качестве инструментов для разделения участников на группы с пожизненным воздействием более низкого уровня ЛПНП, более низкого САД или обоих этих признаков. Различия в уровнях ЛПНП, САД и частоте ССО сравнивали между группами для определения их связи с риском развития коронарных осложнений в течение жизни.

За период наблюдения у 24 980 человек регистрировалось первое тяжелое коронарное событие (коронарная смерть, нефатальный ИМ или коронарная реваскуляризация). У участников с более низким (на 14,7 мг/дл при сравнении с медианой) генетическим уровнем ЛПНП снижался пожизненный риск больших коронарных осложнений (ОР 0,73 при ДИ 95%, от 0,70 до 0,75; $p < 0,001$), также как и у участников с генетически более низким (на 2,9 мм рт.ст. при сравнении с медианой) уровнем САД (ОР 0,82 при 95% при ДИ от 0,79 до 0,85; $p < 0,001$). В группе с генетическим снижением обоих показателей (ЛПНП на 13,9 мг/дл и САД на 3,1 мм рт.ст. ниже медианы риск тяжелых коронар-

ных событий оказался еще ниже (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,59 до 0,64; $p < 0,001$). В мета-регрессионном анализе комбинированное воздействие сниженного уровня ЛПНП на 38,67 мг/дл и снижения САД на 10 мм рт.ст. было связано с выраженным снижением пожизненного риска тяжелых коронарных событий (ОР 0,22 при 95% ДИ от 0,17 до 0,26; $p < 0,001$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,32 при 95% ДИ от 0,25 до 0,40; $p < 0,001$).

Пожизненное генетическое воздействие более низких уровней ЛПНП и САД связано с более низким сердечно-сосудистым риском. Однако нельзя утверждать, что эти результаты точно указывают на величину выгоды, которая может достигаться при коррекции этих факторов риска.

Через год после реваскуляризации пациентам со стабильной ИБС и фибрилляцией предсердий (ФП) или большим ИБС, не требующим реваскуляризации, рекомендуется монотерапия пероральным антикоагулянтом. Однако данные рандомизированных контролируемых исследований, которые подтверждали бы это положение, отсутствуют. Кроме того, в клинической практике значительное количество подобных пациентов продолжают комбинированную антитромботическую терапию более года.

В открытом исследовании **AFIRE** [16], проведенном в Японии, участвовали 2236 пациентов с ФП, перенесших ЧКВ (70% случаев) или коронарное шунтирование более 1 года назад или с ангиографически подтвержденной ИБС, не требующей реваскуляризации. После рандомизации больные получали монотерапию ривароксабаном (10–15 мг 1 раз/сутки — аналог дозы 20 мг для европеоидной расы) или комбинацию ривароксабана и одного антитромбоцитарного средства (аспирина в 70%, клопидогрела в 25% случаев или прасугрела). Исследование было остановлено на ранней стадии из-за повышенной смертности в группе комбинированной терапии. При медиане периода наблюдения 2 года сумма событий первичной конечной точки эффективности (инсульт, системная эмболия, ИМ, нестабильная стенокардия, требующая реваскуляризации или смерть от любой причины) в группе монотерапии ривароксабаном оказалась не выше показателя в группе комбинированной терапии (4,14% против 5,75% случаев в год на пациента соответственно; ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,55 до 0,95; для «не хуже» — $p < 0,001$). Монотерапия ривароксабаном превосходила комбинированную терапию по частоте первичной конечной точки без-

опасности (большое кровотечение в соответствии с критериями International Society on Thrombosis and Haemostasis) (1,62% против 2,76% случаев в год на пациента соответственно; ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,39 до 0,89; для превосходства $p=0,01$).

Монотерапия ривароксабаном не уступала комбинированной терапии ривароксабаном и антитромбоцитарным препаратом в эффективности предупреждения ишемических осложнений и превосходила ее в безопасности (риск большого кровотечения). Эти данные подтверждают положения европейских и американских рекомендаций о том, что монотерапию антикоагулянтами, например, ривароксабаном, следует использовать у пациентов со стабильной ИБС и ФП.

В исследовании **GALACTIC** [17] проверялась гипотеза о том, что у больных с острой сердечной недостаточностью (ОСН) раннее более интенсивное и длительное применение комплекса вазодилаторов, включая блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, способно улучшить исходы по сравнению со стандартной терапией за счет уменьшения застоя в легких и увеличения перфузии органов.

Поступивших в отделение неотложной помощи пациентов с ОСН, симптомами ХСН III/IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов с повышенным уровнем натрийуретических пептидов и САД ≥ 100 мм рт.ст. рандомизировали для стандартного оказания помощи согласно рекомендациям ($n=402$) или лечения в соответствии с ранним индивидуализированным интенсивным протоколом ($n=386$). Последний включал высокие дозы общедоступных вазодилаторов — трансдермальные и сублингвальные нитраты, начиная с 1-го дня, пероральный гидралазин в течение 48 часов для предотвращения толерантности к нитратам, затем быстрое повышение дозы блокаторов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Другие методы лечения (антагонисты альдостерона, бета-адреноблокаторы — БАБ, петлевые диуретики) выбирались на усмотрение врача и в соответствии с рекомендациями в обеих группах. Частота повторных госпитализаций с ОСН или смертельных исходов через 180 дней оказалась сопоставимой при интенсивном лечении и стандартной помощи (30,6% против 27,8% соответственно; скорректированный ОР 1,07 при 95% ДИ от 0,83 до 1,39; $p=0,592$). До 6-го дня лечения в обеих группах наблюдалось аналогичное уменьшение одышки. Нежелательные явления значительно чаще наблюдались при более

интенсивном лечении (82% против 75% случаев при стандартной помощи), также как головная боль (26% против 10%) и систолическая артериальная гипотензия (8% против 2% соответственно).

В широкой популяции пациентов с ОСН ранняя интенсивная и длительная вазодилатация нитратами, гидралазином, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II или сакубитрилом/валсартаном в индивидуально подобранных дозах не снижала риск госпитализации с ОСН или смертельного исхода. Застой в легких, хотя и является признаком ОСН, не является идеальной целью лечения. Необходимо направлять усилия на предотвращение сердечной недостаточности, ее раннюю диагностику и лечение, чтобы избежать прогрессирования к ОСН.

J. J. Miranda представил исследование, проведенное в Перу, в котором проводилось **замещение поваренной соли для снижения АД** [18]. Семьям, магазинам, пекарням и ресторанам в сельской местности бесплатно предоставлялся хлорид калия для замещения 25% хлорида натрия в питании в течение 3-х лет. В работе участвовали 91,2% из 2605 зарегистрированных взрослых. Лица с хроническим заболеванием почек, болезнями сердца или принимавшие дигоксин исключались из-за опасений по поводу увеличения потребления калия. Измерение АД проводилось 7 раз через каждые 5 месяцев, и отмечалось его снижение в среднем на 1,23/0,72 мм рт.ст. ($p=0,004$ и $p=0,022$ соответственно) от среднего исходного уровня 113,1/72 мм рт.ст. Данный эффект был более выраженным у 18% людей с артериальной гипертензией (АГ) и у лиц старше 60 лет (снижение САД в среднем на 1,92 и 2,17 мм рт.ст. соответственно). При этом не наблюдалось никаких нежелательных явлений. Кумулятивная вероятность развития АГ (пороговый уровень 140/90 мм рт.ст.) за 3 года исследования снижалась на 55% по сравнению с контролем ($p<0,001$).

В данной работе показано, что стратегия замены потребления хлорида натрия хлоридом калия на уровне популяции осуществима и эффективна. Хотя среднее снижение АД незначительно, можно ожидать, что снижение САД на 2 мм рт.ст. приведет к снижению смертности от инсульта на 10%, а от ИБС и других сосудистых осложнений — на 7%.

АГ является основной причиной ССЗ во всем мире, но ее контроль остается недостаточным. В открытом рандомизированном контролируемом

исследовании **HOPE 4** [19] оценивалась гипотеза о повышении эффективности коррекции факторов риска при медицинской помощи с участием врачей первичной медицинской помощи и семьи с предоставлением эффективных лекарств людям с плохо контролируемой или недавно диагностированной АГ. В работе участвовал 1371 пациент из 30 общин Колумбии и Малайзии, получавший обычную медицинскую помощь (группа контроля, $n=727$) или основанную на исследуемом подходе — бесплатные антигипертензивные препараты и статины, поддержка со стороны члена семьи или друга (сторонника лечения) для улучшения приверженности терапии и здоровому образу жизни (группа вмешательства, $n=644$).

Первичной конечной точкой являлось изменение показателя 10-летней оценки риска ССО по фремингемской шкале через 12 месяцев у участников групп вмешательства и контроля. Через год снижение показателя риска составляло $-6,40\%$ в контрольной группе и $-11,17\%$ в группе вмешательства с различием $-4,78\%$ (95% ДИ от $-7,11$ до $-2,44$; $p<0,0001$). Наблюдалось абсолютное снижение САД на $11,45$ мм рт.ст. (95% ДИ от $-14,94$ до $-7,97$) и снижение ЛПНП на $0,41$ ммоль/л (95% ДИ от $-0,60$ до $-0,23$) в группе вмешательства (оба $p<0,0001$). Целевой уровень САД (<140 мм рт.ст.) регистрировался у 69% пациентов в группе вмешательства против 30% в контрольной группе ($p<0,0001$).

Комплексная модель оказания медицинской помощи с участием врачей первичного звена и семьи, учитывающая региональные особенности, значительно улучшает контроль АГ. Внедрение данной стратегии способно существенно снизить риск ССО по сравнению с современным подходом, фокусирующимся на врачах.

HOT LINE Session 4

В связи с исключением из рандомизированных исследований пациентов со значительной почечной недостаточностью трудно сформулировать обоснованные заключения о подборе оптимального лечения ХСН для пациентов с дисфункцией почек.

В исследовании **BB-meta-HF** [20] оценивали влияние БАБ на исходы у больных с ХСН и сниженной ФВЛЖ, а также дисфункцией почек, используя совокупность данных 10 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований БАБ в сравнении с плацебо ($n=16\ 740$). Почечная дисфункция являлась ключевым маркером смертности

больных с ХСН, которая увеличивалась на 12% при снижении на каждые 10 мл/мин расчетной скорости клубочковой фильтрации ($p<0,001$). При синусовом ритме благоприятный прогностический эффект БАБ (абсолютное снижение риска смерти от любой причины составляло $4,7\%$ в год) распространялся на пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести — расчетная скорость клубочковой фильтрации 30 – 44 мл/мин и более (но не ниже 30 мл/мин). Лечение БАБ не ухудшало функцию почек, в том числе при исходном ее снижении. Пациенты с систолической ХСН и сопутствующей ФП не имели прогностической пользы от применения БАБ при любом уровне скорости клубочковой фильтрации.

БАБ снижают смертность пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ и синусовым ритмом даже при умеренной почечной дисфункции в начале исследования. БАБ не ухудшают функцию почек и ее наличие не должно препятствовать назначению препаратов данного класса с доказанной эффективностью у пациентов с систолической ХСН.

В исследовании **SYNTAX** у пациентов с 3-сосудистым поражением или стенозом ствола левой коронарной артерии *de novo* сравнивались исходы ЧКВ с имплантацией стентов первого поколения Taxus, покрытых паклитакселом, и коронарного шунтирования при наблюдении до 5 лет. В проекте SYNTAX Extended Survival (**SYNTAXES**) [21] оценивалось влияние двух этих вариантов вмешательства на общую смертность при 10-летнем наблюдении по принципу «намерение лечить». С 2005 по 2007 гг. 1800 пациентов рандомизировали в группы ЧКВ ($n=903$) или коронарного шунтирования ($n=897$). Через 10 лет первичная конечная точка (смерть от любой причины) регистрировалась у 27% пациентов после ЧКВ и 24% — после коронарного шунтирования (ОР $1,17$ при 95% ДИ от $0,97$ до $1,41$; $p=0,092$). Среди больных с 3-сосудистым поражением умерли 28% против 21% (ОР $1,41$ при 95% ДИ от $1,10$ до $1,80$), а со стенозом ствола левой коронарной артерии — 26% против 28% после ЧКВ и коронарного шунтирования ($0,90$ при 95% ДИ от $0,68$ до $1,20$) соответственно. Наличие СД не оказывало значительного влияния на полученные результаты.

Через 10 лет не наблюдается существенных различий в смертности от всех причин после ЧКВ с имплантацией стентов первого поколения, покрытых паклитакселом, и коронарного шунтирования. При этом АКШ обеспечивает значительное преимуще-

ство в выживаемости у пациентов с 3-сосудистым поражением, но не со стенозом ствола левой коронарной артерии.

В исследование **MITRA-FR** [22] включали пациентов с митральной регургитацией и симптомами ХСН на фоне медикаментозной терапии, которые госпитализировались минимум один раз в течение последних 12 месяцев. После рандомизации выполнялось чрескожное восстановление митрального клапана с помощью устройства MitraClip (группа вмешательства, $n=152$) или продолжалось только медикаментозное лечение (группа контроля, $n=152$). Через 24 месяца смерть от всех причин или незапланированная госпитализация по поводу ХСН (комбинированная первичная конечная точка) регистрировались у 63,8% пациентов в группе вмешательства и 67,1% — в контрольной группе (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,77 до 1,34). Смертность от всех причин отмечалась в 34,9% против 34,2% (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,70 до 1,50), а незапланированная госпитализация по поводу ХСН — в 55,9% против 61,8% случаев в группах вмешательства и контроля (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,72 до 1,30) соответственно.

У пациентов с тяжелой вторичной митральной регургитацией чрескожное восстановление клапана в дополнение к медикаментозному лечению существенно не уменьшает риск смерти или госпитализации по поводу ХСН через 2 года по сравнению с только медикаментозным лечением. Напротив, подобное исследование COAPT показало пользу восстановления митрального клапана с помощью устройства MitraClip — снижение частоты госпитализации по поводу ХСН в течение 24 месяцев. В MITRA-FR и COAPT значительно различалась смертность больных (34% и 46% за 2 года соответственно), что может быть связано как с большей тяжестью кардиальной патологии у участников COAPT, так и с более интенсивной фармакотерапией в MITRA-FR. Полагают, что получить пользу от применения MitraClip могут пациенты с тяжелой вторичной митральной регургитацией без чрезмерной дилатации ЛЖ и сохраняющейся симптоматикой, несмотря на максимально переносимую медикаментозную терапию. Исследователи COAPT и MITRA-FR планируют продолжать наблюдение за пациентами до 5 лет.

В проведенном в Дании исследовании **DANAMI-2** [23] 1572 пациента с ИМ с подъемами сегмента ST рандомизировали для проведения первичного ЧКВ или фибринолиза. В течение 16 лет смертельный

исход или повторная госпитализация по поводу ИМ (комбинированная первичная конечная точка) отмечались в 58,7% против 62,3% случаев (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,76 до 0,98) в группах первичного ЧКВ и фибринолиза соответственно. Различий в смертности от всех причин не наблюдалось, но кардиальная смертность оказалась существенно ниже в группе первичного ЧКВ (18,3% против 22,7% в группе фибринолиза; ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,63 до 0,98).

Преимущество первичного ЧКВ в сравнении с фибринолизом у больных с ИМ с подъемами сегмента ST сохраняется через 16 лет наблюдения — снижается суммарный риск смерти или повторной госпитализации по поводу ИМ.

HOT LINE Session 5

В проспективном наблюдательном регистре **CLARIFY** [24] проанализированы данные 32 703 пациентов с хроническим коронарным синдромом из 45 стран за период наблюдения 5 лет. Определяли характеристики пациентов и связь между способами их ведения, достигающимися результатами и их детерминантами.

Частота событий комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ) за 5 лет в целом составляла 8,0% (8,1% у мужчин и 7,6% у женщин). Основными независимыми предикторами осложнений первичной конечной точки являлись: предшествующая госпитализация по поводу ХСН, курение в настоящее время, ФП, проживание в Центральной/Южной Америке, перенесенный ИМ, инсульт в анамнезе, стенокардия в настоящее время и заболевание периферических артерий. Отмечалось взаимодействие между стенокардией и перенесенным ИМ ($p=0,0016$). У больных с ИМ в анамнезе регистрировалась более высокая частота событий первичной конечной точки при наличии стенокардии (11,8% против 8,2% у пациентов без стенокардии; $p<0,001$), тогда как среди больных без предшествующего ИМ частота событий оказалась одинаковой при наличии стенокардии или без стенокардии (6,3% и 6,4% соответственно; $p>0,99$). Показатели применения мероприятий вторичной профилактики ИБС с доказанной эффективностью у участников регистра оказались высокими.

Представленные характеристики пациентов с хроническим коронарным синдромом позволяют идентифицировать группу со стенокардией и предшествующим ИМ, отличающуюся высоким риском

осложнений, несмотря на активное проведение вторичной профилактики.

В регистре **SWEDHEART** [25] оценивали влияние длительного применения средств вторичной профилактики после АКШ (статины, БАБ, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антитромбоцитарные средства) на смертность.

В исследование включали всех пациентов, перенесших АКШ в Швеции с 2006 по 2015 год и выживших через 6 и более месяцев после выписки ($n=28\,812$). Статины через 6 месяцев после выписки получали 93,9%, а через 8 лет 77,3% пациентов, БАБ — 91,0% и 76,4%, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — 72,9% и 65,9%, антитромбоцитарные средства — 93,0% и 79,8% больных соответственно. Препараты всех этих классов реже отпускались пациентам в возрасте 75 лет и старше. После поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания и использование других средств вторичной профилактики с более низким риском смертности ассоциировалось лечение статинами (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,52 до 0,60), блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,73 до 0,84) и антитромбоцитарными средствами (ОР 0,74 при 95% от 0,69 до 0,81) ($p < 0,001$ для всех сравнений). Однако не наблюдалось связи между приемом БАБ и риском смерти (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,90 до 1,06; $p=0,54$).

Частота применения средств вторичной профилактики после аортокоронарного шунтирования бывает высокой в ранние сроки после операции, но значительно уменьшается со временем. Лечение статинами, блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антитромбоцитарными средствами важно после аортокоронарного шунтирования, тогда как необходимость рутинного использования БАБ вызывает сомнение.

Большинство рандомизированных исследований применения имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для первичной профилактики внезапной сердечной смерти при ХСН со сниженной ФВЛЖ были проведены в конце XX века. Представляет интерес способность ИКД снижать смертность в когорте пациентов с систолической ХСН, получающих современное лечение. В работу включались данные о пациентах из **Swedish Heart Failure Registry** [26], отвечавших критериям Европейского общества кардиологов по первичной профилактике внезапной сердечной смерти с помощью ИКД. Связь между использованием ИКД,

1-летней и 5-летней общей и сердечно-сосудистой смертностью оценивали с помощью моделей регрессии Кокса и в заранее заданных подгруппах.

Из 16 702 больных, имевших право на имплантацию ИКД, она выполнялась только у 1599 (10%). Применение ИКД ассоциировалось со снижением риска смертности от всех причин в течение 1 года (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,60 до 0,90) и 5 лет (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,78 до 0,99). Аналогичные результаты отмечались во всех подгруппах, включая пациентов с ИБС и без нее, мужчин и женщин, в возрасте до 75 лет, 75 лет и старше, у пациентов с более ранней и поздней регистрацией в Swedish Heart Failure Registry, у пациентов, получающих и не получающих сердечную ресинхронизирующую терапию.

В современной популяции больных с ХСН со сниженной ФВЛЖ ИКД для первичной профилактики используется недостаточно, несмотря на значительное снижение ближайшей и отдаленной смертности от всех причин. ИКД демонстрирует сходную эффективность во всех основных клинико-демографических подгруппах. Данные результаты поддерживают более активное применение ИКД при систолической ХСН.

В проспективном исследовании **PURE** [27, 28] собраны данные от 155 722 участников из 21 страны в возрасте от 35 до 70 лет, включавшихся в работу в 2005–2016 годах на 5 континентах, кроме Австралии, с последующим наблюдением за ними в среднем 9,5 года. Сопоставлялись причины смерти в странах с низким, средним и высоким уровнем развития экономики, влияние изменяемых факторов риска на развитие ССО (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и ХСН) и смертность в этих типах стран. Согласно полученным данным, ССЗ как причина смерти отмечались 43%, 42% и 23% случаев, а рак — в 15%, 30% и 55% случаев в странах с низким, средним и высоким экономическим уровнем, соответственно. Стандартизованные по возрасту и полу показатели общей смертности снижались с увеличением уровня доходов — 13,3, 6,9 и 3,4 на 1000 человеко-лет для стран с низким, средним и высоким экономическим уровнем, соответственно. Анализ по отдельным нозологиям показал, что низкий уровень доходов ассоциировался с увеличением смертности от сердечно-сосудистых, респираторных заболеваний, травм и инфекций, а также со снижением смертности от рака. Отношение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний к смертности от рака составляло 3,0, 1,3 и 0,4 в странах с низким, средним и вы-

соким экономическим уровнем, соответственно. Наиболее важным фактором сердечно-сосудистого риска являлась АГ, за которой следовал высокий уровень ЛПНП, на третьем месте было загрязнение воздуха. Курение, плохое питание, низкий уровень образования и абдоминальное ожирение оказывали сопоставимое влияние на сердечно-сосудистый риск. В странах с высокими доходами поведенческие и метаболические факторы риска определяли практически весь риск ССЗ, а в странах со средним и низким уровнем доходов отмечалось большее влияние низкого уровня образования и загрязнения воздуха.

Значительную часть ССО можно предотвратить с помощью оптимального контроля факторов метаболического и поведенческого риска на уровне отдельных лиц и домохозяйств. Политика здравоохранения должна быть сосредоточена на факторах риска, имеющих наибольшее значение в конкретных группах стран. По мнению авторов исследования, в странах с низким и средним развитием экономики наибольшую пользу можно ожидать от ограничения курения, контроля АГ и инвестиций в здравоохранение, в том числе повышения доступности лекарств для коррекции модифицируемых факторов риска.

HOT LINE Session 6

В исследовании **RAPID-TnT** [29] оценивалась возможность безопасного исключения ИМ у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с подозрением на ОКС, на основании результатов более раннего определения в крови уровня тропонина Т высокочувствительным методом. После рандомизации у пациентов определяли уровень тропонина Т в ранние сроки (0/1-час) с критерием исключения менее 5 нг/л ($n=1646$) или по стандарту (в течение 0/3-часов) — с критерием исключения менее 29 нг/л ($n=1642$). В группе раннего определения тропонина Т, по сравнению со стандартным, вероятность выписки из отделения неотложной помощи домой оказалась значительно выше (45,1% против 32,3%; $p<0,001$), а средняя продолжительность пребывания в отделении — ниже (4,6 часа против 5,6 часа соответственно; $p<0,001$). За период наблюдения 30 дней события первичной конечной точки (смерть от всех причин или ИМ) регистрировались с равной частотой в группах раннего и стандартного определения уровня тропонина Т (1,0% против 1,0% соответственно; ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,53 до 2,11; для «не хуже» $p=0,006$, для

превосходства $p=0,867$). Среди пациентов, выписанных из отделения неотложной помощи, протокол раннего определения уровня тропонина Т имел отрицательную прогностическую ценность 99,6% (95% ДИ от 99,0 до 99,9%) для 30-дневного риска смерти или ИМ.

Оцененный в клинической практике протокол раннего (0/1-час) определения тропонина Т высокочувствительным методом способствует ускоренной выписке домой пациентов, поступивших с подозрением на ОКС, без ухудшения 30-дневных исходов. Полученные в последнее время данные позволяют рассчитывать на внесение изменений в протокол обследования больных с предполагаемым ОКС.

В рандомизированном открытом исследовании фазы 3b **ENTRUST-AF PCI** [30] участвовали пациенты с ФП, требовавшей пероральной антикоагуляции, прошедшие успешное ЧКВ по поводу стабильной ИБС или ОКС. В сроки от 4 часов до 5 дней после ЧКВ больных рандомизировали для приема эдоксабана (60 мг 1 раз/сутки) и ингибитора P2Y12-рецепторов (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор по усмотрению исследователей) в течение 12 месяцев ($n=751$) или антагониста витамина К в комбинации с ингибитором P2Y12-рецепторов и аспирином (100 мг 1 раз/сутки) в течение 1–12 месяцев. Доза эдоксабана снижалась до 30 мг 1 раз/сутки при наличии одного или более факторов (клиренс креатинина 15–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее, одновременное применение сильных ингибиторов Р-гликопротеина). Первичная конечная точка безопасности (большое или небольшое клинически значимое кровотечение) в течение 12 месяцев имела место у 17% (20,7% случаев в год) пациентов в группе эдоксабана и 20% пациентов (25,6% случаев в год) в группе антагониста витамина К (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,65 до 1,05; для «не хуже» $p=0,0010$, для превосходства $p=0,1154$). Ежегодная частота возникновения первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, системная эмболия, ИМ или определенный тромбоз стента) составляла 7,3% в группе эдоксабана и 6,9% в группе антагониста витамина К (ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,71 до 1,69).

При проведении ЧКВ у пациентов с ФП двойная антитромботическая терапия на основе эдоксабана не уступает в безопасности (риск кровотечения) стандартной тройной антитромботической терапии на основе антагониста витамина К без существенных различий в частоте ишемических событий.

В открытое исследование **POPular Genetics** [31] включали пациентов, подвергавшихся первичному ЧКВ, которых рандомизировали в группу раннего генетического тестирования ($n=1242$) или стандартного лечения тикагрелором или прасугрелом ($n=1246$). В группе генетического тестирования при выявлении носителей аллелей CYP2C19*2 или CYP2C19*3, ассоциирующихся с нарушением образования активного метаболита клопидогрела, им назначали тикагрелор или прасугрел, а не носителям — клопидогрел. В течение 12 месяцев терапии сумма неблагоприятных клинических событий — первичная комбинированная конечная точка (смерть от любой причины, ИМ, определенный тромбоз стента, инсульт или большое кровотечение) наблюдалась в 5,1% против 5,9% случаев в группе генетического тестирования и стандартной терапии соответственно (для «не хуже» $p<0,001$). Частота значительных или незначительных кровотечений по критериям PLATO составляла 9,8% в группе определения генотипа и 12,5% в группе стандартного лечения (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,61 до 0,98; $p=0,04$).

У пациентов, перенесших первичное ЧКВ, стратегия выбора пероральной терапии ингибитором P2Y12 на основе определения генотипа CYP2C19 не уступает стандартному лечению тикагрелором или прасугрелом в течение 12 месяцев в отношении предупреждения тромботических событий, сопровождается меньшей частотой кровотечений.

Исследование **DAPA** [32], начавшееся в 2004 году, было преждевременно прекращено в 2013 году из-за медленного набора больных, перенесших ИМ с подъемами сегмента ST, у которых планировалось показать снижение смертности в группе им-

плантации ИКД ($n=131$) по сравнению с группой только лекарственного лечения (контроль, $n=135$). При среднем периоде наблюдения 9 лет в группах ИКД и контроле соответственно смертность от всех причин составляла 24,4% против 35,5% (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,37 до 0,91; $p=0,02$), кардиальная смертность — 11,5% против 18,5% (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,28 до 0,99; $p=0,04$), включая смертность от сердечной недостаточности — 8,4% против 12,6% и внезапную сердечную смерть — 3,1% против 5,9%.

Ограничениями данной работы являлись: недостаточная статистическая мощность, переходы больных из группы в группу в ходе исследования, дискуссионные по современным представлениям критерии включения.

Следующий конгресс Европейского общества кардиологов пройдет с 29 августа по 2 сентября 2020 года в Амстердаме, Нидерланды.

Заключение

В настоящей статье содержатся важнейшие, по мнению автора, материалы конгресса European Society of Cardiology 2019 года. Полный объем информации о мероприятии доступен на официальном сайте этой организации <https://www.escardio.org>. Представленная новая научная информация, полученная в результате хорошо спланированных и тщательно выполненных рандомизированных клинических исследований, несомненно, окажет влияние на практическую врачебную деятельность.

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

Литература / References

1. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41 (2): 255–323.
2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41 (4): 543–603.
3. Brugada J., Katritsis D. G., Arbelo E. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41 (5): 655–720.
4. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41 (3): 407–477.
5. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41 (1): 111–188.
6. Steg P.G., Bhatt D.L., Simon T. et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381 (14): 1309–1320.
7. Bhatt D.L., Steg P.G., Mehta S.R. et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-

- PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019;394 (10204): 1169–1180.
8. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S. et al. Angiotensin-Nepirylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381 (17): 1609–1620.
 9. Mehta S.R., Wood D.A., Storey R.F. et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019; 381 (15): 1411–1421.
 10. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381 (21): 1995–2008.
 11. Stewart R. et al. NZOTACS — The New Zealand Oxygen Therapy in Acute Coronary Syndromes trial. ESC 2019; Abstract 2300.
 12. Hausenloy D.J., Kharbanda R.K., Møller U.K. et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Oct 19;394 (10207): 1415–1424.
 13. Schüpke S., Neumann F.J., Menichelli M. et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381 (16): 1524–1534.
 14. Bularga A., Lee K.K., Stewart S. et al. High-Sensitivity Troponin and the Application of Risk Stratification Thresholds in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2019;140 (19): 1557–1568.
 15. Ference B.A., Bhatt D.L., Catapano A.L. et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Sep 2. [Epub ahead of print]
 16. Yasuda S., Kaikita K., Akao M. et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381 (12): 1103–1113.
 17. Kozhuharov N., Goudev A., Flores D. et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322 (23): 2292–2302.
 18. Miranda J.J. et al. Salt substitution and community-wide reductions in blood pressure and hypertension incidence. ESC 2019; Abstract 3181.
 19. Schwalm J.D., McCreedy T., Lopez-Jaramillo P. et al. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394 (10205): 1231–1242.
 20. Kotecha D., Gill S.K., Flather M.D. et al. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74 (23): 2893–2904.
 21. Thuijs D.J.F.M., Kappetein A.P., Serruys P.W. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet*. 2019;394 (10206): 1325–1334.
 22. Iung B., Armoiry X., Vahanian A. et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019;21 (12): 1619–1627.
 23. Thrane P.G., Kristensen S.D., Olesen K.K.W. et al. 16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) trial: primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019 Sep 2. [Epub ahead of print]
 24. Sorbets E., Fox K.M., Elbez Y. et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2019 Sep 3. [Epub ahead of print]
 25. Björklund E., Nielsen S.J., Hansson E.C. et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2019 Oct 22. [Epub ahead of print]
 26. Schrage B., Uijl A., Benson L. et al. Association Between Use of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators and Mortality in Patients with Heart Failure: A Prospective Propensity-Score Matched Analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation*. 2019;140 (19): 1530–1539.
 27. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S. et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2019 Sep 3. [Epub ahead of print]
 28. Dagenais G.R., Leong D.P., Rangarajan S. et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2019 Sep 3. [Epub ahead of print]
 29. Chew D.P., Lambrakis K., Blyth A. et al. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible ACS In the Emergency Department with High Sensitivity Troponin T (RAPID-TnT) Study. *Circulation*. 2019;140 (19): 1543–1556.
 30. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L. et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394 (10206): 1335–1343.
 31. Claassens D.M.F., Vos G.J.A., Bergmeijer T.O. et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381 (17): 1621–1631.
 32. Haanschoten D. et al. Long-term outcome of the defibrillator after primary angioplasty (DAPA). ESC 2019; Abstract 6051.