

Важнейшие клинические исследования и метаанализы, представленные на HOT LINE Конгресса ESC 2022

На очередном европейском конгрессе кардиологов на сессиях **HOT LINE** были представлены результаты 22 международных многоцентровых клинических исследований. Исследования были посвящены различным направлениям кардиологии, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца,

мерцательную аритмию, липидоснижающую терапию, фармакотерапию сердечной недостаточности, интенсивную терапию в кардиологии и организацию здравоохранения в кардиологии.

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

Notable clinical trials and meta-analyses presented in the HOT LINE of ESC Congress 2022

Results from 22 international multicentre clinical trials were presented in **HOT LINE** sessions at the recent European Congress of Cardiology. The studies focused on different areas of cardiology, including arterial hypertension, coronary heart disease, atrial fibrillation, lip-

id-lowering therapy, pharmacotherapy of heart failure, intensive care in cardiology, and healthcare organization in cardiology.

Keywords: clinical trials, meta-analyses, cardiovascular diseases.

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АСТ — аспаратаминотрансфераза

БАБ — бета-адреноблокаторы

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина

ДИ — доверительный интервал

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ЛЖ — левый желудочек

ОР — относительный риск

СД — сахарный диабет

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства

В исследовании **TIME** участвовали 21 104 пациента с АГ (средний возраст — 65,1 года), получавших после рандомизации всю назначенную им антигипертензивную терапию утром (06:00–10:00), либо вечером (20:00–00:00). При медиане наблюдения 5,2 года комбинированная первичная конечная точка — сосудистая смерть или госпитализация по

поводу несмертельного ИМ или несмертельного инсульта регистрировалась с сопоставимой частотой — 0,69 и 0,72 на 100 пациенто-лет в группах вечернего и утреннего приема препаратов соответственно (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,83 до 1,10; $p=0,53$). Никаких проблем с безопасностью лечения выявлено не было. Вечерний прием обычных

антигипертензивных препаратов не отличался от утреннего в отношении основных сердечно-сосудистых исходов. Пациентам можно рекомендовать регулярный прием антигипертензивных средств в удобное для них время. Согласно мнению авторов, этот вывод является окончательным, по крайней мере для препаратов с гарантированной продолжительностью действия 24 часа. Однако в исследовании не были идентифицированы и рассмотрены особые группы больных с АГ, например, такие как пациенты с суточными профилями АД non-dipper, night-peacker, over-dipper, для которых время приема антигипертензивных препаратов может иметь существенное значение.

В исследовании **SECURE** у 2499 пациентов (средний возраст 76 лет), перенесших ИМ в течение последних 6 месяцев, после рандомизации проводили терапию с использованием полипиплюли (аспирин 100 мг + рамиприл 2,5, 5,0 или 10 мг + аторвастатин 20 или 40 мг) или обычное лечение. При медиане наблюдения 36 месяцев частота событий комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ 1 типа, нефатальный ишемический инсульт или срочная реваскуляризация) составляла 9,5% против 12,7% (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,60 до 0,96; $p=0,02$), а смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального ИМ 1 типа или ишемического инсульта — 8,2% против 11,7% (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,54 до 0,90; $p=0,005$) в группах полипиплюли или обычного лечения соответственно. Лучшие исходы в группе полипиплюли были обусловлены более высокой приверженностью к лечению, а частота нежелательных явлений была сходной между группами. Результаты исследования **SECURE** могут иметь важное значение для вторичной профилактики у пациентов с недавно перенесенным ИМ, поскольку назначение полипиплюли (аспирин + иАПФ + статин) при выписке из стационара упрощает лечение, повышает приверженность пациентов к медикаментозной терапии и улучшает сердечно-сосудистый прогноз.

В датском популяционном исследовании **DANCAVAS** мужчин в возрасте от 65 до 74 лет в соотношении 1:2 приглашали ($n=16\ 736$) или не приглашали ($n=29\ 790$) для прохождения скрининга на субклинические сердечно-сосудистые заболевания. Рандомизация была основана на сгенерированных компьютером случайных числах и стратифицирована по муниципалитетам. Скрининг включал компьютерную томографию для определения индекса кальция в коронарных артериях и выявления аневризмы аорты, электрокардиографию для

диагностики ФП, измерение АД на плече и лодыжке для выявления заболевания периферических артерий и АГ, а также исследование крови с целью установления СД и гиперхолестеринемии. При анализе по намерению лечить после медианы наблюдения 5,6 года частота смерти от любой причины (первичная конечная точка) составляла 12,6% против 13,1% в группах людей, приглашенных на скрининг, и контроля соответственно (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,90 до 1,00; $p=0,06$). Коэффициент риска инсульта в приглашенной группе по сравнению с контрольной группой составлял 0,93 (95% ДИ от 0,86 до 0,99); ИМ — 0,91 (95% ДИ от 0,81 до 1,03); расслоения аорты — 0,95 (95% ДИ от 0,61 до 1,49); разрыва аорты — 0,81 (95% ДИ, от 0,49 до 1,35). По прошествии более 5 лет приглашение пройти комплексный сердечно-сосудистый скрининг не привело к значимому снижению смертности от любой причины среди мужчин в возрасте от 65 до 74 лет. Однако эффект от приглашения на скрининг мог оказаться недооцененным, так как его посетили только 63% приглашенных.

Ацетазоламид — ингибитор карбоангидразы, уменьшающий реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, оценивался в отношении возможности повышения эффективности петлевых диуретиков в исследовании **ADVOR** у 519 пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и признаками перегрузки объемом (отеки, плевральный выпот или асцит), уровнями N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида более 1000 пг/мл или мозгового натрийуретического пептида более 250 пг/мл. После рандомизации к фоновой внутривенной терапии петлевыми диуретиками в дозе, вдвое превышавшей пероральную поддерживающую дозу, добавляли ацетазоламид (500 мг 1 раз в день) или плацебо. Первичная конечная точка — успешное устранение застоя, определявшееся как отсутствие через 3 дня после рандомизации признаков объемной перегрузки и показаний к усилению диуретической терапии, достигалась у 42,2% пациентов в группе ацетазоламида и у 30,5% — в группе плацебо (ОР 1,46 при 95% ДИ от 1,17 до 1,82; $p<0,001$). Смерть по любой причине или повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности в течение 3-х месяцев наблюдения отмечались у 29,7% больных в группе ацетазоламида и 27,8% — в группе плацебо (ОР 1,07 при 95% ДИ от 0,78 до 1,48). Лечение ацетазоламидом ассоциировалось с более высоким кумулятивным диурезом и натрийурезом. Частота ухудшения функции почек, гипокалиемии, гипотензии оказалась сход-

ной в сопоставлявшихся группах. Более активная диуретическая терапия обеспечивала сокращение продолжительности пребывания в стационаре (8,8 против 9,9 дней; $p=0,016$). Добавление ацетазоламида к лечению петлевыми диуретиками у больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью повышает частоту успешного устранения застойных явлений, что указывает на важность ранней агрессивной терапии, обеспечивающей натрийурез.

В исследование **BOX** включили 789 пациентов, находившихся в коме после успешной реанимации при внебольничной остановке сердца, которых рандомизировали в соответствии с факториальным дизайном 2×2 для оксигенотерапии с целью достижения парциального давления кислорода в артериальной крови 9–10 кПа (68–75 мм рт.ст.) или 13–14 кПа (98–105 мм рт.ст.) и вазопрессорной/инотропной терапии для достижения среднего АД 63 мм рт.ст. или с 77 мм рт.ст. Первичная конечная точка — смерть от любой причины или выписка из больницы с тяжелой инвалидностью/комой отмечалась у 32,0% против 33,9% пациентов в группах с более низким или более высоким целевым уровнем парциального давления кислорода в артериальной крови (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,75 до 1,21; $p=0,69$), а также у 34% против 32% больных в группах с более низким или более высоким целевым уровнем среднего АД (ОР 1,08 при 95% ДИ от 0,84 до 1,37; $p=0,56$) соответственно. Сопоставлявшиеся варианты интенсивности оксигенотерапии и применения вазопрессорной/инотропной терапии не выявили существенных различий исходов (смерть от любой причины или выписка из больницы с тяжелой инвалидностью/комой) в течение 90 дней после успешной реанимации при внебольничной остановке сердца.

В исследовании **REVIVED-BCIS2** у 700 пациентов с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса 35% и менее), вызванной коронарными стенозами, поддающимися ЧКВ, и доказанной жизнеспособностью миокарда после рандомизации проводились ЧКВ в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии (группа ЧКВ), либо только оптимальная медикаментозная терапия (группа оптимальной медикаментозной терапии). В среднем за 41 месяц наблюдения события комбинированной первичной конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) регистрировались у 37,2% пациентов в группе ЧКВ и у 38,0% — в группе оптимальной медикаментозной терапии (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,78 до 1,27; $p=0,96$). Через 6 и 12 месяцев не

отмечалось различий в среднем значении ФВ ЛЖ в двух группах. Показатели качества жизни через 6 и 12 месяцев оказались лучше в группе ЧКВ, но это различие утрачивалось через 24 месяца наблюдения. Среди пациентов с тяжелой ишемической систолической дисфункцией ЛЖ, получавших оптимальную медикаментозную терапию, реваскуляризация миокарда с помощью ЧКВ не приводила к снижению риска смертности от любой причины или госпитализации по поводу сердечной недостаточности, а также повышению ФВ ЛЖ и качества жизни.

Аллопуринол — препарат, снижающий уровень мочевой кислоты в крови и используемый для лечения подагры. В исследовании **ALL-HEART** участвовали пациенты с ИБС в возрасте старше 60 лет (в среднем 72 года) без подагры в анамнезе. После рандомизации проводилось обычное лечение, к которому добавляли аллопуринол в дозе до 600 мг/сутки ($n=2853$) или продолжали терапию без аллопуринола ($n=2868$). При среднем периоде наблюдения 4,8 года частота событий комбинированной конечной точки (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) оказалась сходной в группе обычного лечения (11,3%) и добавления аллопуринола (11,0%; $p=0,65$), не различалась и смертность от всех причин в двух группах ($p=0,77$). ALL-HEART — первое крупное проспективное рандомизированное исследование влияния аллопуринола на основные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИБС без подагры в анамнезе, показавшее, что аллопуринол не следует рекомендовать для вторичной профилактики неблагоприятных событий у этой категории больных.

В исследовании **DELIVER** участвовали 6263 пациента с хронической сердечной недостаточностью и ФВ ЛЖ более 40%, получавшие стандартную терапию, к которой после рандомизации добавляли дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки или плацебо. В среднем за 2,3 года наблюдения события первичной конечной точки — утяжеление сердечной недостаточности (незапланированная госпитализация по поводу сердечной недостаточности или срочный визит за медицинской помощью из-за сердечной недостаточности) или сердечно-сосудистая смерть отмечались у 16,4% пациентов в группе дапаглифлозина и у 19,5% — в группе плацебо (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,73 до 0,92; $p<0,001$), в том числе утяжеление сердечной недостаточности — у 11,8% против 14,5% (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,69 до 0,91) и сердечно-сосудистая смерть — у 7,4% против 8,3% (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,74 до 1,05)

пациентов соответственно. В группе дапаглифлозина тяжесть симптомов была значительно ниже, чем в группе плацебо. Результаты оказались сходными у пациентов с ФВ ЛЖ 60% и более, а также менее 60% с СД и без СД. Частота нежелательных явлений в сопоставлявшихся группах не различалась. Дапаглифлозин снижает комбинированный риск утяжеления сердечной недостаточности или смертности от ССЗ среди больных с сердечной недостаточностью и умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ.

Объединенный метаанализ двух исследований дапаглифлозина **DAPA HF** и **DELIVER** у участников с сердечной недостаточностью и различными диапазонами ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$ и $>40\%$) был предварительно запланирован для изучения влияния лечения на конечные точки и проверки постоянства эффекта препарата в широком диапазоне фракции выброса. Предварительно определенными конечными точками стали: смерть от сердечно-сосудистых причин; смерть от любой причины; общее количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, а также сумма больших ССО — смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт. В работу было включено 11 007 участников со средней ФВ ЛЖ 44%. Дапаглифлозин снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,76 до 0,97; $p=0,01$), смерти от любой причины (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,82 до 0,99; $p=0,03$), общее количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,65 до 0,78; $p<0,001$) и больших ССО (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,81 до 1,00; $p=0,045$). Не было получено доказательств того, что эффект дапаглифлозина различался в зависимости от ФВ ЛЖ. В объединенном метаанализе у пациентов с сердечной недостаточностью, охватывающем весь диапазон ФВ ЛЖ, дапаглифлозин снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, тяжелых ССО.

После проведения предварительного метаанализа исследований **DELIVER** и **EMPEROR-Preserved** у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ в дальнейшую статистическую обработку включались результаты лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ (DAPA-HF и EMPEROR-Reduced), а также госпитализированных с утяжелением сердечной недостаточности, независимо от ФВ ЛЖ (SOLOIST-WHF). Среди 12 251 участников исследований DELIVER и EMPEROR-Preserved ингибиторы на-

трий-глюкозного котранспортера 2 типа снижали суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,87) с одновременным снижением риска обоих компонентов этой первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть — ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,77 до 1,00; первая госпитализация по поводу сердечной недостаточности — ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,67 до 0,83). При суммировании результатов 5 исследований с участием 21 947 пациентов ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижали риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,72 до 0,82), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,79 до 0,95), первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,67 до 0,78) и смерти от всех причин (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,86 до 0,99). Для каждой из оценивавшихся конечных точек эффекты лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа постоянно наблюдались как в исследованиях сердечной недостаточности с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ, так и во всех 5-ти исследованиях, выбранных для метаанализа. Влияние лечения на события первичной конечной точки в целом было одинаковым во всех 14 исследованных подгруппах. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижают риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у широкого круга пациентов с сердечной недостаточностью, поддерживая роль этих препаратов в качестве базовой терапии сердечной недостаточности, независимо от ФВ ЛЖ или условий лечения.

В исследовании **INVICTUS** участвовал 4531 пациент с ФП и эхокардиографически подтвержденным ревматическим заболеванием сердца, с риском тромбоэмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc не менее 2, площадью митрального клапана не более 2 см², спонтанным эхоконтрастированием левого предсердия или тромбом левого предсердия. Пациенты были рандомизированы для получения стандартных доз ривароксабана или антагониста витамина К с корректировкой его дозы. При среднем периоде наблюдения 3,1 года риск событий первичной конечной точки — комбинация инсульта, системной эмболии, ИМ или смерти от сосудистых (кардиальных или некардиальных) или неизвестных причин в группе ривароксабана оказался выше, чем в группе антагониста витамина К (ОР 1,25 при 95% ДИ от 1,10 до 1,41), в том

числе в группе ривароксабана наблюдался более высокий риск смерти (ОР 1,23 при 95% ДИ от 1,09 до 1,40) и ишемического инсульта (ОР 1,53 при 95% ДИ от 1,06 до 2,20), а частота кровотечений при двух вариантах антикоагулянтной терапии оказалась сходной. Антагонисты витамина К должны оставаться стандартом лечения при ФП, связанной с ревматическим заболеванием сердца, так как имеют преимущество во влиянии на смертность.

Пероральные ингибиторы фактора XIa способны модулировать коагуляцию, предотвращая тромбоэмболические осложнения без существенного увеличения риска кровотечения. В исследовании фазы 2 **PACIFIC AMI** у 1601 пациента (медиана возраста 68 лет) в течение 5 дней после установления диагноза ИМ к лечению, включавшему аспирин и тикагрелор или прасугрел, ЧКВ, после рандомизации добавляли пероральный ингибитор фактора XIa асундексан в дозах 10, 20 или 50 мг или плацебо 1 раз в день в течение 6–12 месяцев. Асундексан вызывал дозозависимое ингибирование активности XIa, превышавшее 90% при дозе 50 мг. При среднем периоде наблюдения 368 дней кровотечения 2, 3 или 5 типа по Bleeding Academic Research Consortium возникали у 7,6%, 8,1%, 10,5% и 9,0% пациентов, получавших асундексан по 10, 20 или 50 мг и плацебо соответственно. Совокупность ишемических осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или тромбоз стента) наблюдалась у 6,8%, 6,0%, 5,5% и 5,5% пациентов в группах асундексана 10, 20 или 50 мг и плацебо соответственно. У пациентов с недавним ИМ 3 дозы асундексана при добавлении к аспирину и ингибитору P2Y₁₂-рецепторов дозозависимо и почти полностью ингибировали активность фактора XIa без значительного увеличения частоты кровотечения, но и без снижения частоты ишемических событий. Эти данные поддерживают исследование асундексана в дозе 50 мг/сутки у больных с ИМ в клиническом исследовании фазы 3 с достаточной статистической мощностью.

В исследовании фазы 2b **PACIFIC-Stroke** по определению дозы перорального ингибитора фактора XIa асундексана участвовали пациенты с острым (48 часов от начала симптомов) некардиоэмболическим ишемическим инсультом в возрасте 45 лет и старше, которые получали антитромбоцитарную моно- или двойную терапию и могли пройти МРТ мозга. После рандомизации 1808 участников получали асундексан в дозе 10 мг (n=455), 20 мг (n=450) или 50 мг (n=447) или плацебо (n=456) 1 раз в день. Через 26 недель первичный результат эффективности (влияние

«доза-эффект» на совокупность случаев скрытых инфарктов головного мозга, выявленных с помощью МРТ, и повторного симптоматического ишемического инсульта) наблюдался у 19% больных в группе плацебо по сравнению с 19% в группе 10 мг асундексана, 22% в группе 20 мг асундексана и 20% в группе 50 мг асундексана (p=0,80), а первичный результат безопасности (большое или клинически значимое небольшое кровотечение по определению International Society on Thrombosis and Haemostasis) наблюдался у 2%, 4%, 3% и 4% пациентов соответственно. Ингибирование фактора XIa с помощью асундексана у пациентов с острым некардиоэмболическим ишемическим инсультом не уменьшало совокупность скрытых инфарктов головного мозга или ишемических инсультов, но и не увеличивало сумму больших или клинически значимых небольших кровотечений по сравнению с плацебо.

Цифровые smart-устройства способны выявлять ФП, но эффективность этого типа цифрового скрининга напрямую не сравнивалась с обычной помощью в отношении выявления значимой для лечения ФП. В исследовании **eBRAVE-AF** рандомизировали 5551 застрахованного медицинской страховой компанией (средний возраст 65 лет, 31% женщин), у которых исходно не было ФП, для цифрового скрининга (n=2860) или обычного ведения (n=2691). В группе цифрового скрининга участники использовали сертифицированное приложение на своих смартфонах для выявления аномалий пульсовых волн. При получении аномальных результатов оценивали наружную ЭКГ, зарегистрированную в течение 14 дней с помощью петлевого регистратора. Первичной конечной точкой была ФП, впервые диагностированная в течение 6 месяцев, лечение пероральными антикоагулянтами независимым врачом, не участвовавшим в исследовании. Через 6 месяцев участникам было предложено перейти ко второй фазе исследования с обратным распределением для вторичных анализов. Первичная конечная точка исследования была достигнута, так как цифровой скрининг более чем удвоил частоту выявления значимой для лечения ФП на обеих фазах исследования с отношением шансов 2,12 (95% ДИ от 1,19 до 3,76; p=0,010) и 2,75 (95% ДИ от 1,42 до 5,34; p=0,003) в первой и второй фазах соответственно. Применявшаяся технология цифрового скрининга обеспечивает существенные преимущества в обнаружении ФП по сравнению с обычным ведением и имеет потенциал для широкого применения благодаря своей доступности на обычных смартфонах. Необходимы дальней-

шие исследования, чтобы проверить, приводит ли цифровой скрининг ФП к лучшим результатам ее лечения.

В исследовании FOURIER ингибитор PCSK9 эволюкумаб при добавлении к статинам значительно снижал уровень холестерина ЛПНП и риск ССО у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, был безопасным и хорошо переносимым в течение в среднем 2,2 года наблюдения. Недостаток крупномасштабных отдаленных наблюдений за такой терапией должно было восполнить исследование **FOURIER-OLE**, в котором применение эволюкумаба (n=3355) продолжалась открытым способом в сравнении с плацебо (n=3280). При медиане наблюдения 5,0 лет и максимальной экспозиции эволюкумаба от рандомизации в FOURIER 8,4 года на фоне сохранявшегося снижения ЛПНП <40 мг/дл у 63,2% пациентов частота случаев серьезных нежелательных явлений, мышечных симптомов, впервые возникшего СД, геморрагического инсульта, нейрокогнитивного снижения не превышала значений соответствующих показателей в группе плацебо. При наблюдении в период проведения FOURIER-OLE у пациентов, первоначально рандомизированных в группу эволюкумаба, снижался суммарный риск смерти от ССЗ, ИМ, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; p=0,008), риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 20% (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,68 до 0,93; p=0,003) и сердечно-сосудистой смерти на 23% (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,60 до 0,99; p=0,04) по сравнению с плацебо. Длительное снижение ЛПНП на фоне применения эволюкумаба сопровождается постоянно низкой, как в группе плацебо, частотой нежелательных явлений в течение более 8 лет, а также снижением частоты ССО.

Терапия статинами широко применяется и эффективно предупреждает атеросклеротические ССЗ, но сохраняются опасения того, что она вызывает мышечную боль или слабость. В **метаанализ Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration** включили 19 крупных рандомизированных двойных слепых исследований статинов по сравнению с плацебо (n=123 940) и 4 двойных слепых исследований более интенсивного и менее интенсивного режима применения статинов (n=30 724). В течение среднего периода наблюдения 4,3 года 27,1% получавших статины по сравнению с 26,6% получавшими плацебо сообщали о мышечной боли или слабости (ОР 1,03 при 95% ДИ от 1,01 до 1,06). В течение первого года терапии статинами отмечалось относительное повышение частоты мышеч-

ной боли или слабости (ОР 1,07 при 95% ДИ от 1,04 до 1,10), что соответствует абсолютной частоте превышения в 11 событий на 1000 человеко-лет, то есть только одно из 15 ([1,07-1,00]/1,07) этих сообщений на терапии статинами были фактически связано со статинами. Через 1 год наблюдения превышения частоты первого появления мышечных симптомов в группе статинов, по сравнению с плацебо, не наблюдалось (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,96 до 1,02). Схемы высокоинтенсивной терапии статинами (аторвастатин 40–80 мг/сутки или розувастатин 20–40 мг/сутки) ассоциировались с более высоким риском мышечных симптомов, чем схемы низкоинтенсивного и умеренно интенсивного лечения статинами, и он прослеживался после 1 года по сравнению с плацебо (ОР 1,05 при 95% ДИ от 0,99 до 1,12). Не выявлено четких доказательств того, что риск отличался для отдельных молекул статинов или в различных клинических ситуациях. Терапия статинами приводит к небольшому клинически незначимому увеличению медианных значений креатинкиназы крови. Лечение статинами вызывает небольшое увеличение жалоб пациентов на мышечную боль, в основном легкую. Большинство (>90%) всех сообщений о мышечных симптомах у пациентов, которым назначались статины, не связаны со статинами. Риск мышечных симптомов намного ниже, чем известные сердечно-сосудистые преимущества статинов.

БРА и БАБ широко используются в лечении синдрома Марфана, чтобы попытаться уменьшить скорость прогрессирования расширения корня аорты, характерного для этой патологии. В метаанализ **The Marfan Treatment Trialists' Collaboration** включили 10 рандомизированных сравнений БРА с контролем или БРА с БАБ у пациентов с синдромом Марфана, у которых ранее не выполнялось хирургического вмешательства на аорте (n=1442). Первичной конечной точкой была годовая скорость изменения значения Z-критерия корня аорты (синусов Вальсальвы) с поправкой на площадь поверхности тела. При медиане наблюдения 3 года назначение БРА примерно вдвое снижало годовую скорость изменения значения Z-критерия корня аорты (среднегодовое увеличение 0,07 в группе БРА против 0,13 в контроле; p=0,012). Заранее заданный анализ в подгруппах показал, что эффекты БРА были особенно значительными у пациентов с патогенными вариантами фибриллина-1 по сравнению с не имевшими их и не было оснований предполагать, что эффект БРА изменялся в зависимости от применения БАБ (p=0,54 для гетерогенности). В трех исследованиях (n=766) у подходящих

участников сравнивали БРА с БАБ. При медиане наблюдения 3 года ежегодные изменения значения Z-критерия корня аорты были одинаковыми в сопоставлявшихся группах (0,08 в группе БРА по сравнению с 0,11 в группе БАБ; $p=0,48$), тогда как разница в годовом изменении Z-критерия корня аорты между группой БАБ и контроля составляла 0,09 ($p=0,042$). У людей с синдромом Марфана и без предшествующих операций на аорте БРА уменьшают скорость увеличения Z-критерия корня аорты примерно наполовину, в том числе среди принимавших БАБ. Позитивные эффекты БАБ и БРА сопоставимы, а применение их комбинации с момента установления диагноза обеспечит большее снижение скорости расширения аорты, чем монотерапия, что в течение нескольких лет терапии может задержать необходимость хирургического вмешательства на аорте.

Метаанализ **PANTHER** включал 7 исследований — ASCET, CADET, CAPRIE, DACAB, GLASSY, HOST-EXAM и TiCAB, проведенных в 492 центрах Европы, Азии и Северной Америки. После исключения в конечную популяцию исследования вошли 24 325 пациентов (средний возраст 64,3 года, 21,7% женщины) с подтвержденной ИБС, 12 178 из которых получали монотерапию ингибиторами P2Y₁₂ (клопидогрел в 62% или тикагрелор в 28% случаев) и 12 147 — монотерапию аспирином. Средняя продолжительность лечения составляла 557 дней. Первичная конечная точка исследования (смерть от ССЗ, ИМ или инсульта) наблюдалась у 5,5% пациентов в группе ингибиторов P2Y₁₂ против 6,3% больных в группе аспирина (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,79 до 0,97; $p=0,014$). Частота больших кровотечений 3 или 5 типа по Bleeding Academic Research Consortium оказалась сходной при сопоставлявшихся схемах антитромбоцитарной терапии ингибитором P2Y₁₂ или аспирином (1,2% против 1,4% соответственно; $p=0,23$). При объединении ишемических и геморрагических исходов отмечался более низкий суммарный риск этих неблагоприятных событий в группе ингибиторов P2Y₁₂ — 6,4% против 7,2% случаев в группе аспирина (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,81 до 0,98; $p=0,020$). После ИМ, ЧКВ, инсульта, коронарного шунтирования показана антитромбоцитарная терапия с целью предотвращения повторного события. Исходя из полученных данных, при вторичной профилактике ИБС длительная монотерапия ингибитором P2Y₁₂ предпочтительнее длительной монотерапии аспирином.

В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях при инвазивном лечении ИБС сравнивались трансрадиальный и трансфемораль-

ный доступы, причем первый сопровождался более низкой смертностью. В **метаанализ The Radial Trialists' Collaboration** были включены данные 7 рандомизированных исследований, в которых использовался трансрадиальный ($n=10\ 775$) или трансфеморальный доступ ($n=10\ 825$). Средний возраст больных составлял 63,9 года, 31,9% были женщинами, 95% имели ОКС, а 75,2% перенесли ЧКВ. Первичная конечная точка (смертность от всех причин за 30 дней) регистрировалась реже при трансрадиальном (1,6%) в сравнении с трансфеморальным (2,1%) доступом (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,63 до 0,95; $p=0,012$), реже при нем встречалось и большое кровотечение в течение 30 дней (1,5% против 2,7%; ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,45 до 0,67; $p<0,001$). Анализ смертности в подгруппах показал последовательные результаты за исключением исходного уровня гемоглобина ($p_{\text{взаимодействия}}=0,033$), что указывает на превосходство трансрадиального доступа у пациентов со значительной анемией, но не с легкой анемией или ее отсутствием. После корректировки трансрадиальный доступ оставался связанным со снижением ОР смертности от всех причин на 24% и больших кровотечений — на 51%. При инвазивном лечении ИБС трансрадиальный доступ ассоциируется более низкой смертностью от всех причин и частотой больших кровотечений в течение 30 дней по сравнению с трансфеморальным доступом. Позитивное влияние трансрадиального доступа на смертность прослеживается у пациентов с анемией. Снижение риска больших кровотечений лишь частично объясняет снижение смертности.

Эффективность и безопасность профилактического применения полной дозы антикоагулянтов и антитромбоцитарной терапии у пациентов с критически тяжелым COVID-19 оставались неопределенными. В открытом контролируемом исследовании **COVID-PACT** с факториальным дизайном 2×2 и слепым определением конечной точки 390 пациентов с COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии, рандомизировали для лечения полной или стандартной профилактической дозой антикоагулянтов. При отсутствии показаний к антитромбоцитарной терапии пациентов дополнительно рандомизировали для приема клопидогрела или отсутствия антитромбоцитарной терапии. Первичная конечная точка эффективности (комбинация смерти, связанной с венозным или артериальным тромбозом, легочной эмболией, клинически очевидным тромбозом глубоких вен, ИМ 1 типа, ишемическим инсультом, системной эмболией или острой ишемией конечностей, а также клинически бессимптомного тром-

боза глубоких вен до выписки из стационара или за 28 дней) отмечалась реже в группе полной дозы антикоагулянтов по сравнению со стандартной дозой — 9,9% против 15,2% случаев (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,32 до 0,99; $p=0,046$). Первичная конечная точка безопасности — фатальные или опасные для жизни кровотечения возникла у 2,1% пациентов, получавших полную дозу, и у 0,5% — стандартную дозу антикоагулянтов ($p=0,19$); вторичная конечная точка безопасности (умеренные/тяжелые кровотечения) наблюдалась у 7,9% и 0,5% больных ($p=0,002$) соответственно. Не отмечалось различий в смертности от всех причин между группами полной и стандартной доз антикоагулянтов (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,56 до 1,48; $p=0,70$). Не было различий в частоте первичных конечных точек эффективности или безопасности при применении клопидогрела по сравнению с отсутствием антитромбоцитарной терапии. У пациентов с критически тяжелым COVID-19 полная доза антикоагулянтов, но не клопидогрел, уменьшала риск тромботических осложнений с увеличением частоты кровотечения и без явного влияния на смертность. Набор больных в исследование был остановлен в начале марта 2022 года (выполнено $\approx 50\%$ запланированного набора) из-за снижения поступлений с диагнозом COVID-19 в отделения интенсивной терапии.

COVID-19 сопровождается нарушением регуляции иммунного ответа и гиперкоагуляцией. В открытом контролируемом исследовании **АСТ** с факториальным дизайном 2x2 участвовали 2749 пациентов из 62 центров 11 стран, **госпитализированных** с симптомами лабораторно подтвержденного COVID-19, которых рандомизировали (1:1) для получения противовоспалительной терапии колхицином в дозе 1,2 мг, затем 0,6 мг через 2 часа и далее по 0,6 мг 2 раза в день в течение 28 дней ($n=1304$) или обычного лечения ($n=1307$). Второй раз пациентов рандомизировали (1:1) для применения антитромботической терапии комбинацией ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день и аспирина 100 мг 1 раз в день в течение 28 дней ($n=1063$) или обычного ведения ($n=1056$). Через 45 дней наблюдения события первичной конечной точки (необходимость высокопоточной оксигенотерапии, искусственная вентиляция легких или смерть) регистрировались у 28,2% пациентов в группе колхицина против 27,2% — в группе контроля (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,90 до 1,21; $p=0,58$), а другой первичной конечной точки (ИМ, инсульт, острая ишемия конечности или легочная эмболия) — у 26,4% больных в группе ривароксабана + аспирина против 28,4% в группе контроля (ОР 0,92 при 95% ДИ от

0,78 до 1,09; $p=0,32$). Полученные результаты подтверждались анализом в подгруппах, не зависели от статуса вакцинации, исходной тяжести заболевания и срока рандомизации от начала симптомов. Неблагоприятные реакции, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, которые приводили к прекращению приема исследуемого препарата, отмечались у 0,61% пациентов в группе колхицина. Кровотечения наблюдались у 1,6% больных в группе комбинации ривароксабана и аспирина против 0,66% в группе контроля ($p=0,042$), но частота больших кровотечений существенно не различалась — 0,19% против 0,57% случаев соответственно ($p=0,18$). Кроме того, в группе ривароксабана и аспирина не было серьезных побочных эффектов, которые приводили к отказу от приема исследуемой терапии. У пациентов, госпитализированных с COVID-19, ни колхицин, ни комбинация ривароксабана и аспирина не предотвращают прогрессирование заболевания или смертельный исход.

В открытом контролируемом исследовании **АСТ** с факториальным дизайном 2x2 участвовали 3917 амбулаторных пациентов из 48 центров 11 стран с симптомами лабораторно подтвержденного COVID-19 с высоким риском прогрессирования заболевания, которых в период до 7 дней от постановки диагноза рандомизировали (1:1) для проведения противовоспалительной терапии колхицином по 0,6 мг 2 раза в день в течение 3 дней, а затем по 0,6 мг 1 раз в день 25 дней ($n=1939$) или обычного лечения ($n=1942$); Второй раз пациентов рандомизировали (1:1) для применения антитромботической терапии аспирином по 100 мг 1 раз в день в течение 28 дней ($n=1945$) или обычного ведения ($n=1936$). Через 45 дней наблюдения события первичной конечной точки (госпитализация или смертельный исход) наступали у 3,4% пациентов в группе колхицина и у 3,3% — в группе контроля (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,72 до 1,43; $p=0,93$), а другой первичной конечной точки (крупный тромбоз, госпитализация или смерть) — у 3,0% больных из группы аспирина и у 3,8% — группы контроля (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,57 до 1,13; $p=0,21$). Полученные результаты оказались последовательными во всех заранее определенных подгруппах, в том числе не зависели от статуса вакцинации, сроков рандомизации от начала симптомов и сроков регистрации в соответствии с фазой пандемии. Серьезные побочные эффекты развивались у 1,8% пациентов в группе колхицина против 1,4% в группе контроля и у 1,6% больных в группе аспирина против 1,6% в группе контроля, но они ни в одном

случае не приводили к прекращению приема исследовавшихся препаратов. Полученные результаты не поддерживают использование колхицина или аспирина для предотвращения прогрессиру-

вания COVID-19 или наступления смертельного исхода у амбулаторных пациентов.

Рекомендуемая литература/Recommended references

1. Castellano J.M., Pocock S.J., Bhatt D.L. et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med.* 2022;387(11): 967-977.
2. Connolly S.J., Karthikeyan G., Ntsekhe M. et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2022;387(11): 978-988.
3. Eikelboom J.W., Jolly S.S., Belley-Cote E.P. et al. Colchicine and the combination of rivaroxaban and aspirin in patients hospitalised with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(12): 1169-1177.
4. Eikelboom J.W., Jolly S.S., Belley-Cote E.P. et al. Colchicine and aspirin in community patients with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(12): 1160-1168.
5. Jhund P.S., Kondo T., Butt J.H. et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022;28(9): 1956-1964.
6. Mackenzie I.S., Hawkey C.J., Ford I. et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet.* 2022;400(10359): 1195-1205.
7. Mackenzie I.S., Rogers A., Poulter N.R. et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet.* 2022;400(10361): 1417-1425.
8. Mullens W., Dauw J., Martens P. et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med.* 2022;387(13): 1185-1195.
9. Rizas K.D., Freyer L., Sappler N. et al. Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. *Nat Med.* 2022;28(9): 1823-1830.
10. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B. et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12): 1089-1098.