



Результаты важнейших клинических исследований, представленных на конгрессе Европейского общества кардиологов 2018 года

С.Г. Канорский*

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Автор

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

Представлен отчет обо всех пяти научных сессиях Hot Line конгресса Европейского общества кардиологов 2018 года (Мюнхен, Германия), посвященных результатам новых клинических исследований в кардиологии.

Ключевые слова: кардиология, клинические исследования, сессии Hot Line.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 5.09.2018

Принята к публикации 16.09.2018

Results of the most important clinical trials presented at the Congress of the European Society of Cardiology 2018

Kanorskii S.G.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Author

Sergey G. Kanorskii, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Department of Therapy № 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

A report on all five scientific sessions of the Hot Line sessions of the Congress of the European Society of Cardiology 2018 (Munich, Germany), dedicated to the results of new clinical research in cardiology, is presented.

Keywords: Cardiology, clinical trials, Hot Line sessions.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Список сокращений

ДИ — доверительный интервал

ОР — относительный риск

Конгресс Европейского общества кардиологов 2018 года проходил с 25 по 29 августа в Мюнхене (Германия) с участием около 32 000 делегатов из 156 стран мира, включал 587 научных сессий. Для 5 сессий Hot Line было отобрано 17 важнейших исследований, результаты которых представлялись впервые.

Сессия Hot Line I (26 августа 2018 года)

В рандомизированном двойном слепом исследовании **MARINER** [1] участвовали 12 019 пациентов, находившихся в стационаре 3–10 дней по поводу сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка $\leq 45\%$, острой дыхательной недостаточности или обострения хронической обструктивной болезни легких, острого ишемического инсульта, острого инфекционного или воспалительного, в том числе, ревматологического заболевания, имевшие повышенный риск развития венозной тромбоэмболии при оценке по системе IMPROVE (≥ 4 балла или 2–3 балла плюс уровень D-димера плазмы более, чем в два раза выше верхней границы нормы в соответствии с критериями локальной лаборатории). При выписке проводилась рандомизация для приема ривароксабана ($n=6007$) или плацебо ($n=6012$) в течение 45 дней. Ривароксабан назначался в дозе 10 мг (при клиренсе креатинина ≥ 50 мл/мин) или 7,5 мг (при клиренсе креатинина ≥ 30 , но < 50 мл/мин) 1 раз в день.

События первичной конечной точки эффективности — любая венозная тромбоэмболия с симптомами (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, смерть от венозной тромбоэмболии) регистрировались у 0,83% пациентов в группе ривароксабана и у 1,10% — в группе плацебо (относительный риск — ОР 0,76 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,52 до 1,09; $p = 0,14$), а симптомный нефатальный тромбоз глубоких вен и нефатальная тромбоэмболия легочной артерии — у 0,18% и 0,42% (ОР 0,44 при 95% ДИ от 0,22 до 0,89; $p = 0,023$) больных соответственно. Раздельная оценка результатов в соответствии с исходной функцией почек показала равную эффективность низкой дозы антикоагулянта (7,5 мг/сутки) и плацебо ($p = 0,994$). Большие кровотечения отмечались у 0,28% пациентов, получавших рива-

роксабан и у 0,15% — плацебо (ОР 1,88 при 95% ДИ от 0,84 до 4,23; $p = 0,124$), небольшие клинически значимые кровотечения также чаще развивались при лечении ривароксабаном (1,42% против 0,85%, ОР 1,66 при 95% ДИ от 1,17 до 2,35; $p = 0,004$).

Применение ривароксабана у пациентов с тяжелыми заболеваниями в течение 45 дней после выписки из стационара не сопровождается значительным снижением риска симптомной и смертельной венозной тромбоэмболии по сравнению с плацебо.

В исследование **CAMELIA-TIMI 61** [2] включали пациентов с избыточным весом/ожирением и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или несколькими сердечно-сосудистыми факторами риска для применения после рандомизации лоркасерина (селективный агонист 5-HT_{2C} рецепторов серотонина, регулирующий аппетит, снижающий вес при избыточной массе тела и ожирении) по 10 мг 2 раза в день ($n=5135$) или плацебо ($n=5083$). Через 1 год у 38,7% пациентов в группе лоркасерина и у 17,4% — в группе плацебо наблюдалась потеря веса на $\geq 5\%$ (отношение шансов 3,01 при 95% ДИ от 2,74 до 3,30; $p < 0,001$), а на $\geq 10\%$ в 14,6% и 4,8% случаев (отношение шансов 3,40 при 95% ДИ от 2,92 до 3,95; $p < 0,001$). Однако к концу исследования среднее различие массы тела обследованных в группе лоркасерина и плацебо составляло лишь 1,9 кг.

При медиане наблюдения 3,3 года первичная конечная точка безопасности — суммарное количество больших сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) — регистрировалась с частотой 6,1% в группе лоркасерина и 6,2% в группе плацебо (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,85 до 1,14; $p < 0,001$ для «не хуже»). Лоркасерин вызывал ранее известные побочные эффекты — головокружение, утомляемость, головную боль, тошноту, но также увеличение числа пациентов с серьезной гипогликемией ($p = 0,04$) и, кроме того, снижение риска впервые возникшего сахарного диабета — 8,5% против 10,3% (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,66 до 0,99) случаев. Риск развития легочной гипертензии (1,6% против 1,0%; $p = 0,26$) и вальвулопатии (1,8% против 1,3%; $p = 0,24$) статистически значимо не различался в группах лоркасерина и плацебо соответственно.

Лоркасерин — первый препарат для снижения веса тела с доказанной кардиоваскулярной безопасностью. В группе пациентов высокого риска с избыточной массой тела или ожирением лоркасерин способствует устойчивой потере веса без увеличения частоты основных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо.

Авторы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования ARRIVE [3] оценивали эффективность и безопасность аспирина в сравнении с плацебо у пациентов с умеренным риском первого сердечно-сосудистого события (20–30% за 10 лет). В работу включали мужчин в возрасте ≥ 55 лет с ≥ 2 и женщин в возрасте ≥ 60 лет с ≥ 3 факторами риска, исключая пациентов с высоким риском желудочно-кишечного или других кровотечений, а также с сахарным диабетом. После рандомизации пациенты получали аспирин в кишечнорастворимой оболочке по 100 мг в сутки ($n = 6270$) или плацебо ($n = 6276$) 1 раз в день.

При медиане наблюдения 60 месяцев первичная конечная точка эффективности — время до первого неблагоприятного события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт или транзиторная ишемическая атака) регистрировалась у 4,29% пациентов в группе аспирина против 4,4% — в группе плацебо (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,81 до 1,13; $p = 0,6038$). Желудочно-кишечное кровотечение (конечная точка безопасности) развивалось у 0,97% пациентов в группе аспирина против 0,46% в группе плацебо (ОР 2,11 при 95% ДИ от 1,36 до 3,28; $p = 0,0007$), но большинство из них были нетяжелыми.

Общая частота неблагоприятных исходов в ARRIVE была ниже ожидаемой, что, по-видимому, связано с эффективным фоновым контролем факторов риска, который смещал риск в наблюдавшейся когорте населения от умеренного к низкому, препятствуя позитивному действию аспирина в качестве средства первичной профилактики. Вскоре в проекте ASPREE результаты применения аспирина для первичной профилактики у пожилых людей снова оказались разочаровывающими [4–6].

Сессия Hot Line II (26 августа 2018 года)

В рандомизированном исследовании ASCEND [7] определялось соотношение преимуществ и опасностей применения аспирина в дозе 100 мг в день по сравнению с плацебо для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у 15 480 пациентов с сахарным диабетом (в 94% случаев 2 типа).

При среднем периоде наблюдения 7,4 года первичная композитная конечная точка эффективности (первые инфаркт миокарда, инсульт/транзиторная ишемическая атака или смерть от сосудистой причины, исключая любое подтвержденное внутричерепное кровоизлияние) реже регистрировалась в группе лечения аспирином по сравнению с группой плацебо — 8,5% против 9,6% случаев (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,79 до 0,97; $p = 0,01$). Напротив, события первичной конечной точки безопасности (первое большое кровотечение — внутричерепное кровоизлияние, угрожающее зрению внутриглазное кровотечение, желудочно-кишечное или другое серьезное кровотечение) чаще развивались при приеме аспирина (4,1%) по сравнению с плацебо (3,2%) (ОР 1,29 при 95% ДИ от 1,09 до 1,52; $p = 0,003$), причем большая часть кровотечений являлась желудочно-кишечными. Не наблюдалось существенных различий между группами аспирина и плацебо в отношении заболеваемости раком желудочно-кишечного тракта (2,0% против 2,0% — ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,80 до 1,24) или всеми видами рака (11,6% и 11,5% соответственно — ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,92 до 1,11), но для подтверждения/исключения вероятного профилактического действия аспирина будет продолжено многолетнее наблюдение за пациентами.

Использование аспирина предотвращало серьезные сосудистые события у людей с диабетом и без явного сердечно-сосудистого заболевания, но также вызывало большие кровотечения, которые нивелировали преимущества терапии.

Второй частью проекта ASCEND [8] являлось установление роли омега-3 жирных кислот в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом. Участники исследования ($n = 15\,480$) после рандомизации получали 1 раз в день капсулы с 1 г омега-3 жирных кислот (группа омега-3 жирных кислот) или оливкового масла (группа плацебо). При среднем периоде наблюдения 7,4 года и показателе приверженности лечению 76% первичная композитная конечная точка — первое серьезное сосудистое событие (нефатальные инфаркт миокарда и негеморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака или сосудистая смерть) регистрировалась у 8,9% пациентов в группе омега-3 жирных кислот и у 9,2% — в группе плацебо (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,87 до 1,08; $p = 0,55$). Суммарное количество серьезных сосудистых осложнений и реваскуляризации любых артерий составляло 11,4% и 11,5% (ОР

1,00 при 95 % ДИ от 0,91 до 1,09), а частота смертельного исхода от любой причины — 9,7% и 10,2% (ОР 0,95 при 95 % ДИ от 0,86 до 1,05) при приеме омега-3 жирных кислот или плацебо соответственно. Не наблюдалось существенных различий между сопоставлявшимися группами в частоте серьезных побочных эффектов.

Несмотря на эти данные, с оптимизмом ожидаются результаты продолжающихся исследований VITAL и STRENGTH, оценивающие эффективность высокой дозы омега-3 жирных кислот (4 г/сутки), поскольку недавно с позитивным результатом завершился проект REDUCE-IT с применением высокой дозы эйкозопентаеновой кислоты.

В исследовании **ART** участвовали 3102 пациента, которых рандомизировали для выполнения стандартного коронарного шунтирования с использованием одной артерии и двух вен (n=1554) или двух внутренних грудных артерий и одной вены (n=1548). За период наблюдения первичная конечная точка исследования (10-летняя смертность) отмечалась в 329 случаях стандартного коронарного шунтирования и в 315 — у пациентов, которым исходно планировали применение двух артериальных шунтов (ОР 0,96 при 95 % ДИ от 0,82 до 1,12). Не наблюдалось существенных различий между группами в суммарной частоте тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) в течение 10 лет. Результаты исследования были искажены тем, что более трети пациентов подвергались операции, противоположной первоначально назначенной. На исходы коронарного шунтирования с использованием двух внутренних грудных артерий существенно влиял и опыт хирургов — большой опыт ассоциировался со снижением смертности.

По мнению авторов работы примерно в 80 % случаев предпочтительно шунтирование с применением двух артерий. У больных с выраженным ожирением, сахарным диабетом данная методика ассоциируется с высоким риском инфекционных осложнений.

Сессия Hot Line III (27 августа 2018 года)

В исследовании **ATTR-ACT** [9] оценивались эффективность и безопасность при кардиомиопатии, связанной с транстиретином, нового нестероидного противовоспалительного препарата тафамидиса, способного тормозить амилоидогенез.

В работе участвовал 441 пациент с семейным амилоидозом, обусловленным наследованием

мутантного гена, а также с диким типом транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии и типичными данными эхокардиографического исследования, выявлением транстиретинового амилоида при биопсии ткани, уровне N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в плазме ≥ 600 пг/мл, дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой >100 м. После рандомизации в соотношении 2:1:2 больным назначались тафамидис по 80 мг 1 раз в день, тафамидис по 20 мг 1 раз в день или плацебо на срок 30 месяцев. За период наблюдения суммарная частота смертельного исхода от всех причин и госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (первичная конечная точка), оказалась значительно ниже у 264 пациентов, принимавших тафамидис, по сравнению со 177 больными, получавшими плацебо (p < 0,001). Тафамидис существенно снижал как общую смертность (29,5% против 42,9% на плацебо — ОР 0,70 при 95 % ДИ от 0,51 до 0,96; p = 0,0259), так и частоту госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,68 при 95 % ДИ от 0,56 до 0,81; p < 0,0001). Лечение тафамидисом замедляло уменьшение расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (p < 0,001) и показателя качества жизни согласно Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (p < 0,001). Частота и типы побочных эффектов в группах тафамидиса и плацебо существенно не различались. Преимущества тафамидиса не зависели от этиологии амилоидоза (наследственный или дикий тип) и дозы препарата (20 или 80 мг), но проявлялись только при обратной стадии заболевания с I или II функциональным классом хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Авторы исследования **COMMANDER HF** [10] предположили, что лечение ингибитором фактора Ха ривароксабаном способно снизить выработку тромбина и улучшить исходы у пациентов с эпизодом декомпенсации хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью II или III функционального класса и фракцией выброса левого желудочка ≥ 40 %, ишемической болезнью сердца и повышенной концентрацией натрийуретических пептидов в плазме, без фибрилляции предсердий после рандомизации получали в дополнение к стандартной терапии ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день (n=2507) или плацебо (n=2515).

В течение среднего периода наблюдения 21,1 месяца первичная конечная точка эффективности (смерть от любой причины, инфаркт миокарда или инсульт) регистрировалась у 25,0% больных в группе ривароксабана и у 26,2% в группе плацебо (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,84 до 1,05; $p = 0,27$), не отмечалось существенного различия смертности от всех причин (21,8% против 22,1% соответственно — ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,87 до 1,10) и риска инфаркта миокарда (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,63 до 1,08), но частота инсульта оказалась ниже при приеме ривароксабана (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,47 до 0,95). События первичной конечной точки безопасности — смертельное кровотечение или кровотечение в критическое пространство (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, перикардальное, внутрисуставное, забрюшинное, внутримышечное) с возможностью возникновения стойкой инвалидности наблюдались у 0,7% пациентов, которые принимали ривароксабан, и у 0,9% — плацебо (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,43 до 1,49; $p = 0,484$), а большие кровотечения — в 3,3% и 2,0% случаев (ОР 1,68 при 95% ДИ от 1,18 до 2,39; $p = 0,003$) соответственно.

По-видимому, антитромботические препараты не могут улучшить прогноз больных с сердечной недостаточностью без фибрилляции предсердий, обычно умирающих от критического снижения насосной функции сердца и желудочковой аритмии.

В исследовании **MITRA.fr** [11] оценивалась гипотеза о возможном улучшении клинических исходов при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка и тяжелой вторичной митральной регургитации в результате проведения чрескожного клипирования митрального клапана. Пациентов с серьезной вторичной митральной регургитацией (площадь отверстия регургитации >20 мм² или объем регургитации >30 мл за одно сердечное сокращение), фракцией выброса левого желудочка 15–40% и симптомами сердечной недостаточности рандомизировали для чрескожного клипирования митрального клапана в дополнение к медикаментозной терапии (группа вмешательства, $n=152$) или только лекарственного лечения (контрольная группа, $n=152$ пациента).

Через 12 месяцев наблюдения частота первичной конечной точки (смерть от любой причины или незапланированная госпитализация из-за сердечной недостаточности) составляла 54,6% и 51,3% (ОР 1,16 при 95% ДИ от 0,73 до 1,84; $p = 0,53$), смер-

ти от любой причины — 24,3% и 22,4% (ОР 1,11 при 95% ДИ от 0,69 до 1,77), незапланированной госпитализации в связи с сердечной недостаточностью — 48,7% и 47,4% (ОР 1,13 при 95% ДИ от 0,81 до 1,56) в группе вмешательства и в контрольной группе соответственно.

Несмотря на нейтральные результаты работы, следует упомянуть, что несколько позднее в исследовании COAPT у пациентов с еще более выраженной вторичной митральной регургитацией удалось значительно снизить частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смертность больных с помощью чрескожного клипирования митрального клапана.

В исследовании **GLOBAL LEADERS** [12] включали пациентов, подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству с имплантацией стента с лекарственным покрытием biolimus A9 при стабильной ишемической болезни сердца или острых коронарных синдромах. После рандомизации больным назначались аспирин по 75–100 мг/сутки и тикагрелор по 90 мг 2 раза в день в течение 1 месяца, затем монотерапия тикагрелором 23 месяца (экспериментальная группа, $n=7980$) или стандартная двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин 75–100 мг/сутки плюс клопидогрел 75 мг/сутки при стабильной ишемической болезни сердца или аспирин 75–100 мг/сутки плюс тикагрелор 90 мг 2 раза в день при острых коронарных синдромах) в течение 12 месяцев с последующей монотерапией аспирином еще 12 месяцев (контрольная группа, $n=7988$).

В течение 2 лет терапии композитная первичная конечная точка эффективности (смерть от всех причин или не смертельный инфаркт миокарда с Q-зубцом) регистрировалась у 3,81% участников экспериментальной и у 4,37% — контрольной группы (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,75 до 1,01; $p = 0,073$), смерть от всех причин у 2,81% и 3,17% (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,74 до 1,06; $p = 0,18$), не смертельный инфаркт миокарда с Q-зубцом у 1,04% и 1,29% пациентов (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,60 до 1,07; $p = 0,14$) сопоставлявшихся групп соответственно. Ключевая вторичная конечная точка безопасности (кровотечение 3 или 5 класса по критериям Bleeding Academic Research Consortium) наблюдалась в 2,04% против 2,12% случаев (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,78 до 1,20; $p = 0,77$) в экспериментальной и контрольной группах соответственно.

Применение комбинации тикагрелора и аспирина в течение 1 месяца с последующей монотерапи-

ей тикагрелором в течение 23 месяцев не превосходит стандартное антитромботическое лечение после чрескожного коронарного вмешательства при ишемической болезни сердца.

Сессия Hot Line IV (28 августа 2018 года)

Эпидемиологическое исследование **PURE** включало наблюдение в течение 9,1 года за 138 527 его участниками (возраст 35–70 лет) из 50 стран, исходно не имевшими сердечно-сосудистых заболеваний и разделенных на группы в зависимости от качества их рациона питания. Учитывая выявленное ранее снижение смертности при потреблении фруктов, овощей, орехов, бобовых, рыбы, молочных продуктов и непереработанного мяса, авторы работы создали PURE Healthy dietary score. Каждая диета получила оценку, основанную на квинтилях потребления этих протективных компонентов рациона от 1 для самого низкого качества до 5 для самого высокого качества питания. Общий балл диеты определялся как сумма потребления семи компонентов протективного питания с минимальным счетом 7 и максимальным счетом 35. Сопоставлялись сердечно-сосудистый риск и смертность у лиц с высоким (18 баллов и более) и самым низким качеством диеты (11 баллов или менее).

Наивысшее качество диеты, по сравнению с самым низким, ассоциировалось со значительно меньшим риском смертельного исхода (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,68 до 0,83, р-тренд по категориям диеты <0,001) и тенденцией к снижению частоты основных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,81 до 1,02; р-тренд по категориям диеты = 0,0413).

Известно, что более качественное питание характерно для стран с высоким уровнем развития экономики, в которых позитивное влияние на здоровье населения оказывают многочисленные факторы.

Для снижения уровня мочевой кислоты в плазме и лечения подагры традиционно применяется аллопуринол. Новый более селективный ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат обеспечивает достижение более низких концентраций мочевой кислоты, но недавние результаты исследования CARES [13] поставили под сомнение безопасность длительного его использования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В проекте **FREED** участвовали пациенты в возрасте 65 лет и старше с исходным уровнем мочевой

кислоты в плазме в диапазоне от >7 до ≤ 9 мг/дл и ≥ 1 факторами риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, скорость клубочковой фильтрации 30–60 мл/мин/1,73 м²) или недавно развившимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Всем пациентам рекомендовалась модификация образа жизни, а после рандомизации назначались фебуксостат по 10 мг/сутки с возможным увеличением дозы до 40 мг/сутки (n=533) или аллопуринол по 100 мг/сутки (n=537) при сохранявшейся гиперурикемии (27,2% случаев), что приводило к большему снижению среднего уровня мочевой кислоты в первой группе (4,50 мг/дл против 6,76 мг/дл; p < 0,001). В процессе 36 месяцев терапии, события композитной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистого или почечного заболевания; новое или рецидивирующее цереброваскулярное осложнение — ишемический, геморрагический инсульт или транзиторная ишемическая атака; новый или повторный нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия; госпитализация по поводу сердечной недостаточности; артериосклеротическое заболевание, требующее лечения, включая аневризму, расслоение аорты или облитерирующий артериосклероз; почечная недостаточность, определяемая как микроальбуминурия или умеренная протеинурия, прогрессирование альбуминурии или протеинурии, двукратное увеличение уровня креатинина в плазме, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или почечная смерть; фибрилляция предсердий; смерть от любой другой причины) регистрировались с частотой 23,3% в группе фебуксостата и 28,7% в контрольной группе (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,59 до 0,95; p = 0,017), почечная недостаточность — в 16,2% против 20,5% (ОР 0,745 при 95% ДИ от 0,562 до 0,987; p = 0,04), смерть, цереброваскулярное осложнение или нефатальное коронарное событие — 4,3% против 4,9% случаев (ОР 0,861 при 95% ДИ от 0,492 до 1,506; p = 0,60) соответственно.

Наблюдалась J-образная зависимость между развитием клинических исходов и достигнутым уровнем мочевой кислоты в плазме крови, самый низкий риск событий первичной конечной точки отмечался при показателе от >5 до ≤ 6 мг/дл. Поэтому более выраженное снижение уровня мочевой кислоты фебуксостатом по сравнению с аллопуринолом не может рассматриваться в качестве преимущества.

Безопасность и эффективность ангиопластики коронарных артерий диаметром менее 3 мм с по-

мощью баллонов, покрытых высоколипофильным препаратом паклитакселем, оценивалась в исследовании **BASKET-SMALL 2** [14]. Пациентов с показаниями для чрескожного коронарного вмешательства рандомизировали для ангиопластики с помощью баллона с лекарственным покрытием ($n=382$) или имплантации стента с лекарственным покрытием второго поколения ($n=376$). Двойная антитромбоцитарная терапия проводилась в соответствии с действующими рекомендациями. Через 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства частота первичной конечной точки (сумма больших кардиальных событий — кардиальная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и реваскуляризация целевой артерии) составляла 7,5% в группе обработанного препаратом баллона и 7,3% — в группе стента с лекарственным покрытием (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,58 до 1,64; $p = 0,9180$). Вероятный или определенный тромбоз стента развивался в 0,8% против 1,1% (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,16 до 3,26), большое кровотечение — в 1,1% против 2,4% случаев (ОР 0,45 при 95% ДИ от 0,14 до 1,46) в группах баллона, покрытого паклитакселем, и стента с лекарственным покрытием соответственно.

Результаты работы показали, что применение баллона, покрытого паклитакселем, может являться альтернативой имплантации стента с лекарственным покрытием второго поколения при устранении стенозов в коронарных артериях малого диаметра.

Гипотезой исследования **VERDICT** являлось предположение о том, что очень ранние (до 12 часов от появления симптомов) инвазивная диагностика и реваскуляризация могут оказаться полезными для пациентов с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST.

Больным с клиническим подозрением на острый коронарный синдром, ишемическими изменениями на электрокардиограмме или повышенным уровнем биомаркеров некроза миокарда назначали двойную антитромбоцитарную терапию, фондапаринукс и бета-адреноблокаторы, после чего пациентов рандомизировали для проведения ранней ($n=1075$) либо стандартной ($n=1072$) инвазивной терапии. У 32% обследованных не выявлялось коронарной болезни сердца. В течение в среднем 4,3 лет наблюдения первичная конечная точка (смерть от всех причин, рецидив инфаркта миокарда, сердечная недостаточность или рефрактерная ишемия) отмечалась у 27,5% пациентов в группе

раннего и у 29,5% — в группе стандартного инвазивного лечения (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,78 до 1,08; $p = 0,29$). По данным предварительно запланированного субанализа в подгруппе пациентов с оценкой по GRACE >140 достигалось снижение суммы событий первичной конечной точки (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,67 до 1,00).

Очень ранние инвазивная диагностика и лечение всех больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST не снижают риск смерти от любой причины, нефатального рецидива инфаркта миокарда, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или рефрактерной ишемии миокарда, но представляются обоснованными в подгруппе пациентов с оценкой по GRACE >140.

Сессия Hot Line V (28 августа 2018 года)

Высокочувствительные исследования сердечного тропонина позволяют использовать более низкие пороговые значения для диагностики инфаркта миокарда, но неизвестно, улучшает ли это клинические исходы. В исследовании **High-STEACS** [15] включались последовательные пациенты, госпитализированные с подозрением на острый коронарный синдром в Шотландии. Больницы были рандомизированы на начавшие использовать высокочувствительный тропониновый тест рано ($n = 5$) или на 6 месяцев позднее ($n = 5$) вместе с диагностическим порогом 99-й перцентилья, специфичным для пола (34 нг/л для мужчин и 16 нг/л для женщин), полученным в популяции здоровых людей.

Из 48 282 обследованных у 10 360 (21%) пациентов концентрация тропонина I оказалась выше 99-го перцентилья границы нормальных значений, идентифицированных обычным или высокочувствительным анализом. Высокочувствительный анализ реклассифицировал 17% больных в группу с повреждением миокарда, которое не было идентифицировано с помощью обычного анализа, но только у 1/3 из них диагностировали инфаркт миокарда. В течение 1 года наблюдения первичная конечная точка (инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистых причин) регистрировалась у 15% реклассифицированных на этапе валидации новой методики и у 12% на этапе реализации этого теста (скорректированное отношение шансов для реализации против фазы проверки 1,10 при 95% ДИ от 0,75 до 1,61; $p = 0,620$).

Больные, реклассифицированные с помощью высокочувствительного исследования сердечного тропонина I после отрицательного результата

обычного теста, имеют такую же вероятность инфаркта миокарда или сердечно-сосудистой смерти в течение последующего года.

В исследовании **POET** [16] участвовали клинически стабильные больные инфекционным эндокардитом с поражением митрального и/или аортального клапанов, вызванным стрептококком, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* или коагулазонегативными стафилококками, минимум 10 дней получавшие антибиотики внутривенно. Пациентов с признаками стабильного состояния (отсутствие лихорадки, нормализация уровня С-реактивного белка, отсутствие абсцесса или других причин для оперативного вмешательства по данным чреспищеводной эхокардиографии) рандомизировали для дальнейшей внутривенной терапии в стационаре (n=199) с медианой продолжительности 19 дней (межквартильный интервал, 14–25) или перорального приема антибиотиков (n=201), в 80 % случаев в амбулаторных условиях, с медианой продолжительности 17 дней (интерквартильный диапазон от 14 до 25). Пациенты, получавшие пероральные антибиотики амбулаторно, являлись на медицинский осмотр каждые 3–4 дня для оценки их состояния, определения уровней препаратов в плазме. В период от рандомизации до 6 месяцев после завершения антибиотикотерапии первичная конечная точка (смерть от всех причин, незапланированная кардиохирургическая операция, эмболическое осложнение или рецидив бактериемии с основным патогеном) наблюдалась у 12,1 % больных в группе внутривенной, и у 9,0 % — пероральной терапии (p = 0,40), что удовлетворяло критериям оценки «не хуже».

Переход на пероральное лечение антибиотиками стабильных больных с инфекционным эндокардитом может значительно сократить пребывание

в стационаре и снизить риск нового внутривенного инфицирования. Для воспроизведения результатов POET в практике потребуется строгое соблюдение применявшихся в исследовании критериев отбора пациентов и их мониторинга.

Замедление дилатации аорты при синдроме Марфана является важной целью лечения, достигающейся с помощью бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. В исследовании AIMS участвовали пациенты в возрасте от 6 до 40 лет, которые получали бета-адреноблокаторы при условии хорошей их переносимости (более половины случаев). Больных рандомизировали для приема ирбесартана 1 раз в день по 150–300 мг в зависимости от массы тела (n=104) или плацебо (n=88).

По данным ежегодного, в течение 5 лет, наблюдения трансторакальной эхокардиографии аорта продолжала расширяться в обеих группах, но скорость дилатации оказалась медленнее в группе ирбесартана по сравнению с группой плацебо (0,53 мм против 0,74 мм в год соответственно; p = 0,030). Частота нежелательных явлений, необходимость хирургического протезирования корня аорты в сопоставлявшихся группах существенно не различалась. Ирбесартан хорошо переносился даже в детском возрасте, что позволяет применять его с целью отсрочить необходимость планового хирургического вмешательства.

Следующий конгресс Европейского общества кардиологов планируется провести с 31 августа по 4 сентября 2019 года в Париже (Франция).

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

Литература / References

1. Spyropoulos A.C., Ageno W., Albers G.W., Elliott C.G., Halperin J.L., Hiatt W.R., et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med* 2018;379 (12): 1118–27.
2. Bohula E.A., Wiviott S.D., McGuire D.K., Inzucchi S.E., Kuder J., Im K., et al. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. *N Engl J Med* 2018;379 (12): 1107–17.
3. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B., et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392 (10 152): 1036–46.
4. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R., et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018 Sep 16. [Epub ahead of print]
5. McNeil J.J., Woods R.L., Nelson M.R., Reid C.M., Kirpach B., Wolfe R., et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018 Sep 16. [Epub ahead of print]
6. McNeil J.J., Nelson M.R., Woods R.L., Lockery J.E., Wolfe R., Reid C.M., et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018 Sep 16. [Epub ahead of print]

7. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018 Aug 26. [Epub ahead of print]
8. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018 Aug 26. [Epub ahead of print]
9. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B., Elliott P.M., Merlini G., Waddington-Cruz M., et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379 (11): 1007–16.
10. Zannad F., Anker S.D., Byra W.M., Cleland J.G.F., Fu M., Gheorghiade M., et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2018 Aug 27. [Epub ahead of print]
11. Obadia J.F., Messika-Zeitoun D., Leurent G., Lung B., Bonnet G., Piriou N., et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018 Aug 27. [Epub ahead of print]
12. Vranckx P., Valgimigli M., Jüni P., Hamm C., Steg P.G., Heg D., et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392 (10 151): 940–9.
13. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A., et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018;378 (13): 1200–10.
14. Jeger R.V., Farah A., Ohlow M.A., Mangner N., Möbius-Winkler S., Leibundgut G., et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018;392 (10 150): 849–56.
15. Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Ferry A.V., Lee K.K., Chapman A.R., et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392 (10 151): 919–28.
16. Iversen K., Ihlemann N., Gill S.U., Madsen T., Elming H., Jensen K.T., et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med* 2018 Aug 28. [Epub ahead of print]