

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

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

## КОНГРЕСС АМЕРИКАНСКОГО КОЛЛЕДЖА КАРДИОЛОГОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ключевые слова: кардиология, клинические исследования.

Ссылка для цитирования: Канорский С. Г., Мамедов М. Н., Оганов Р. Г. Конгресс Американского колледжа кардиологов: результаты клинических исследований. *Кардиология*. 2018;58(9):67–74.

### РЕЗЮМЕ

Представлен отчет о 15 важнейших клинических исследованиях, представлявшихся на научных сессиях Американского колледжа кардиологов, проходивших в Орландо (США) 10–12 марта 2018 года.

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

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

<sup>2</sup> Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

## ANNUAL SCIENTIFIC SESSION OF AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 2018: RESULTS OF CLINICAL STUDIES

Keywords: cardiology; clinical studies.

For citation: Kanorskiy S. G., Mamedov M. N., Oganov R. G. Annual Scientific Session of American College of Cardiology 2018: Results of Clinical Studies. *Kardiologiya*. 2018;58(9):67–74.

### SUMMARY

The article contains report of 15 most important clinical studies presented at 67-th Annual Scientific Session of American College of Cardiology (Orlando, USA, March 10–12, 2018).

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

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

### Острые коронарные синдромы

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

Долгосрочную эффективность и безопасность алирокумаба – ингибитора PCSK9, значительно снижающего уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), оценивали в исследовании ODYSSEY OUTCOMES [1]. В работу включались больные, перенесшие острый коронарный синдром – ОКС (инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию) за 1–12 мес до рандомизации. Все пациенты получали высокоинтенсивную терапию статинами (аторвастатин по 40–80 мг/сутки или розувастатин по 20–40 мг/сутки или максимально переносимую дозу одного из этих препаратов в течение 2 нед), но не достигали целевых показателей липидограммы (уровень ЛПНП оставался  $\geq 70$  мг/дл или  $\geq 1,8$  ммоль/л, а аполипопротеина В  $\geq 80$  мг/дл). Всего 18 924 пациента рандомизировали для дополнительного подкожного введения алирокумаба (75 или 150 мг 1 раз в 2 нед) либо плацебо при медиане наблюдения 2,8 года. Задачей лечения было достижение уровня ЛПНП 25–50 мг/дл с допустимым снижением до 15 мг/дл.

В группе алирокумаба среднее снижение уровня ЛПНП составляло 62,7% через 4 мес (на 55,7 мг/дл

меньше по сравнению с плацебо) и 54,7% через 48 мес после рандомизации (на 48,1 мг/дл ниже, чем у получавших плацебо). Лечение алирокумабом сопровождалось снижением частоты достижения первичной конечной точки эффективности (смерть от ишемической болезни сердца – ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) на 15% (относительный риск – ОР 0,85 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,78 до 0,93;  $p=0,0003$ ; абсолютное снижение риска – 1,7%). Из компонентов первичной конечной точки смертность от ИБС значительно не снижалась (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,76 до 1,11;  $p=0,38$ ) в отличие от частоты нефатального ИМ (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,77 до 0,96;  $p=0,006$ ), ишемического инсульта (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,57 до 0,93;  $p=0,01$ ) и нестабильной стенокардии (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,41 до 0,92;  $p=0,02$ ). Смертность от всех причин достоверно уменьшалась при лечении алирокумабом по сравнению с плацебо (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,98;  $p=0,026$ ; абсолютное снижение риска – 0,6%), но этот показатель не относился к первичной конечной точке. Анализ подгруппы пациентов с исходным уровнем ЛПНП  $\geq 100$  мг/дл показал наибольшую пользу применения алирокумаба – снижение частоты наступления первичной конечной точки на 24% (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,65 до 0,87; абсолютное снижение риска – 3,4%) и смертности от всех причин на 29% (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,56 до 0,90; абсолютное снижение риска – 1,7%). Частота случаев возникновения, ухудшения течения или осложнений сахарного диабета, аллергических реакций и нейрокогнитивных расстройств в группах применения ингибитора PCSK9 и плацебо существенно не различалась. У получавших алирокумаб чаще наблюдались реакции на коже в месте инъекций (3,8% против 2,1% в группе плацебо).

Эффективность антитромбоцитарной терапии клопидогрелом у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) может снижаться из-за индивидуальной вариабельности ответа на лечение этим препаратом. Выбор терапии блокатором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов обычно основывается на оценке врачом риска развития ишемических событий у пациента и риска неконтролируемого кровотечения. Показано, что несколько генов влияют на ферменты, от которых зависит антитромбоцитарная эффективность клопидогрела. Разработана простая в применении, перемещаемая в пределах медицинского центра система для генетического скрининга – ST Q3, которая предоставляет информацию об этих генах из образца крови в течение 70 мин у постели пациента.

Исследование PHARMCLO [2] предназначалось для оценки персонализированного подхода к выбору блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов у пациентов с ОКС. В рабо-

те объединялись клинические характеристики и данные генетического исследования для информирования при выборе препаратов. Больные, госпитализированные по поводу ОКС ( $n=888$ ), рандомизировались либо для применения стандартного лечения, при котором врачи назначали клопидогрел, тикагрелор или прасугрел на основании только клинических характеристик пациентов, или с учетом данных генетического теста (тестирование на ABCB1, 2C19\*2, 2C19\*17), результат которого рассматривался вместе с клиническими характеристиками, перед назначением антитромбоцитарной терапии. Первичная комбинированная конечная точка включала ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин или значительное кровотечение (типа 2–5 по определению Bleeding Academic Research Consortium).

Через 12 мес в группе стандартного лечения 50,7% пациентов получали клопидогрел, 8,4% – прасугрел, 32,7% – тикагрелор, а 8,2% не принимали ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. В группе учета данных генетических тестов 43,3% больных получали клопидогрел, 7,6% – прасугрел, 42,6% – тикагрелор и 6,5% не принимали ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. Первичная конечная точка регистрировалась у 15,9% больных в группе фармакогеномики и у 25,9% – в группе стандартной помощи (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,43 до 0,78;  $p<0,001$ ), что в основном обуславливалось снижением частоты нефатального ИМ (ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,25 до 0,70). Среди получавших клопидогрел первичная конечная точка достигалась на 32% реже в группе фармакогеномики по сравнению с контролем (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,47 до 0,97;  $p=0,03$ ).

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

В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании TREAT [3] оценивалась кратковременная безопасность применения тикагрелора в сравнении с клопидогрелом у 3 799 пациентов младше 75 лет с ИМ с подъемами сегмента ST, которым проводилась фибринолитическая терапия. Больные начинали принимать тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг 2 раза в день) или клопидогрел (нагрузочная доза 300–600 мг,

затем 75 мг в день) в среднем через 11,4 ч после фибринолиза, а 90% из них предварительно получали клопидогрел. Первичная конечная точка – большое кровотечение согласно определению TIMI в течение 30 дней, регистрировалась у 0,73% пациентов, получавших тикагрелор, и 0,69% – клопидогрел (абсолютное различие – 0,04% при 95% ДИ от –0,49% до 0,58%;  $p_{\text{для не хуже}} < 0,001$ ). Большие кровотечения по критериям Platelet Inhibition and Patient Outcomes и типа 3–5 по определению Bleeding Academic Research Consortium наблюдались у 1,20% больных в группе тикагрелора и у 1,38% – в группе клопидогрела (абсолютное различие – 0,18% при 95% ДИ от –0,89% до 0,54,  $p_{\text{для не хуже}} = 0,001$ ). Частота фатального (0,16% против 0,11%;  $p = 0,67$ ) и внутрисердечного кровотечения (0,42% против 0,37%;  $p = 0,82$ ) в группах тикагрелора и клопидогрела соответственно существенно не различалась. Незначительное и минимальное кровотечение чаще встречались при лечении тикагрелором, чем при приеме клопидогрела. Суммарная частота смерти от сосудистых причин, ИМ или инсульта составляла 4,0% у получавших тикагрелор и 4,3% – у принимавших клопидогрел (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,67 до 1,25;  $p = 0,57$ ). У пациентов с ИМ с подъемами сегмента ST моложе 75 лет отсроченное применение тикагрелора после фибринолитической терапии не хуже клопидогрела в отношении развития большого кровотечения согласно определению TIMI в течение ближайших 30 дней. В дальнейшем планируется сообщить о результатах лечения в течение 12 мес с точки зрения эффективности.

В настоящее время двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) (ацетилсалициловая кислота – АСК плюс ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов) рекомендуется пациентам с ОКС в течение по меньшей мере 12 мес после имплантации стентов с лекарственным покрытием. В исследовании SMART-DATE [4] оценивалась возможность безопасно сокращения продолжительности ДАТ у таких больных до 6 мес. В работу включались пациенты с нестабильной стенокардией, ИМ без подъемов или с подъемами сегмента ST, подвергавшиеся ЧКВ, которые с помощью компьютерной рандомизации распределялись в группу 6-месячной (n=1 357) либо 12-месячной или более ДАТ (n=1 355). Первичная комбинированная конечная точка включала смерть от любой причины, ИМ или инсульт в течение 18 мес после процедуры. Вторичными конечными точками являлись отдельные компоненты первичной конечной точки, определенный тромбоз стента согласно определению Academic Research Consortium и кровотечение типа 2–5 по определению Bleeding Academic Research Consortium в течение 18 мес после ЧКВ. Клопидогрел использовался в качестве ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов у 79,7% пациентов в группе 6-месячной и у 81,8% больных в группе 12-месячной или более длительной ДАТ.

Первичная конечная точка регистрировалась у 4,7% и 4,2% больных в группах 6-месячной и 12-месячной или более ДАТ (абсолютное различие риска 0,5%;  $p_{\text{для не хуже}} = 0,03$ ). Не отмечалось достоверных различий смертности от всех причин – 2,6% против 2,9% (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,57 до 1,42;  $p = 0,90$ ) и частоты инсультов – 0,8% против 0,9% (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,41 до 2,08;  $p = 0,84$ ), но ИМ встречался чаще при 6-месячной по сравнению с более длительной ДАТ – 1,8% против 0,8% пациентов (ОР 2,41 при 95% ДИ от 1,15 до 5,05;  $p = 0,02$ ). Тромбоз стента развивался у 1,1% против 0,7% (ОР 1,50 при 95% ДИ от 0,68 до 3,35;  $p = 0,32$ ), а кровотечения – у 2,7% против 3,9% пациентов (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,45 до 1,05;  $p = 0,09$ ) в группах 6-месячной и более длительной ДАТ соответственно. Повышенный риск ИМ при 6-месячной ДАТ не позволяет констатировать ее безопасность у пациентов с ОКС, подвергавшихся ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании SECURE-PCI [5] участвовали пациенты с ОКС (n=4 191), обследовавшиеся с помощью коронарной ангиографии и, при анатомической возможности, подвергавшиеся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Больных рандомизировали для приема нагрузочных доз аторвастатина – 80 мг (n=2 087) или плацебо (n=2 104) до и через 24 ч после запланированного ЧКВ. После второй дозы исследуемого препарата все пациенты получали по 40 мг аторвастатина в течение 30 дней. У 64,7% больных выполнялось ЧКВ, у 8% – коронарное шунтирование, 27,3% получали только медикаментозное лечение. Первичная комбинированная конечная точка (смерть от любой причины, ИМ, инсульт или незапланированная коронарная реваскуляризация) в течение 30 дней регистрировалась в 6,2% случаев у получавших аторвастатин и в 7,1% случаев – плацебо (абсолютное различие 0,85% при 95% ДИ от –0,70% до 2,41%; ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,69 до 1,11;  $p = 0,27$ ). Среди пациентов с ОКС и планируемым инвазивным лечением с применением ЧКВ перипроцедурный прием нагрузочных доз аторвастатина не уменьшает риск тяжелых сосудистых осложнений в течение 30 дней. Эти данные не подтверждают рутинное использование нагрузочных доз аторвастатина у невыбранных пациентов с ОКС и предполагаемым инвазивным лечением.

### Диагностика и лечение аритмий сердца

Частота внезапной сердечной смерти после ИМ выше у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) не внедряются в организм больных до 40–90 дней от даты ИМ в зависимости от способа реваскуляризации и по нескольким причинам. Во-первых,

крупные рандомизированные клинические исследования не показали, что имплантация ИКД в течение этого периода приводит к долгосрочному снижению смертности. Во-вторых, во многих случаях ФВ ЛЖ улучшается в последующие месяцы после ИМ. В-третьих, существует конкурирующий риск смерти от других причин, которые нельзя предотвратить с помощью ИКД.

Задачей многоцентрового рандомизированного исследования VEST [6] являлся ответ на вопрос о возможности снижения риска внезапной сердечной смерти с помощью носимого кардиовертера-дефибриллятора (НКД) в течение ближайшего периода после ИМ (до 90 дней) у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ.

Пациентов, недавно перенесших ИМ, с ФВ ЛЖ 35% и менее на фоне адекватной медикаментозной терапии, рандомизировали в соотношении 2:1 для применения или неприменения НКД при выписке из больницы. Первичной конечной точкой являлась внезапная сердечная смерть в течение 3 мес, вторичной конечной точкой – смерть от любой причины, нефатальные исходы. При среднем периоде наблюдения 84,3±15,6 дня не получено достоверных различий в частоте первичной конечной точки между группой НКД (n=1524) и контрольной группой (n=778) – 1,6% против 2,4% (p=0,18). Также не наблюдалось существенных различий в зависимости от причин смерти и нефатальных исходов между двумя группами. Между тем общая смертность оказалась значительно ниже в группе НКД (3,1% по сравнению с контролем – 4,9%; p=0,04). Среди побочных реакций при использовании НКД отмечались кожные проявления в виде сыпи и зуда, чаще в области грудной клетки.

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

Медиана общего бремени ФП при мониторинге составляла 0,9%, а средняя длительность самого продолжительного эпизода ФП составляла 185,5 мин

(92,8% эпизодов более 5 мин, 37,7% эпизодов более 6 ч). Активный мониторинг ассоциировался с увеличением случаев начала антикоагулянтной терапии по сравнению с обычным наблюдением (5,4% против 3,4%, p=0,0004). Однако различий в клинических исходах (инсульт, ИМ, системная тромбоэмболия) между группами активного мониторинга и стандартного контроля не наблюдалось.

### **Осложнения некардиальных хирургических вмешательств**

Повреждение миокарда после некардиальных хирургических вмешательств включает ИМ и изолированное повышение уровня тропонинов в крови, возникающие в течение первых 30 дней после операции, независимо связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смерти в течение 2 лет после операции. Антикоагулянтная терапия полезна пациентам с повышенным риском тромботических осложнений, но ранее не оценивалась при профилактике повреждения миокарда в результате некардиальных хирургических вмешательств. В рандомизированном исследовании MANAGE [8] (n=1754) оценивалась профилактическая эффективность в отношении сосудистых осложнений прямого ингибитора тромбина дабигатрана (110 мг 2 раза в день) в сравнении с плацебо после некардиальных хирургических вмешательств. Пациентов, не получавших ингибиторы протонной помпы, рандомизировали для приема омепразола по 20 мг в день или плацебо (факториальный дизайн 2×2). Первичная комбинированная конечная точка эффективности включала сосудистую смерть, нефатальный ИМ, негеморрагический инсульт, периферический артериальный тромбоз, ампутацию и симптоматическую венозную тромбоэмболию. Первичная комбинированная конечная точка безопасности включала кровотечения (угрожающее жизни, большое или из критического органа). При наблюдении до 2 лет 46% пациентов в группе дабигатрана и 43% больных в группе плацебо прекращали назначенное лечение, главным образом по личной просьбе. Первичная конечная точка эффективности зарегистрирована у 11% пациентов, рандомизированных для приема дабигатрана, и 15% – плацебо (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,55 до 0,93; p=0,012). Не отмечалось значительного влияния омепразола на эффекты дабигатрана в отношении эффективности (p-взаимодействия = 0,79). Не наблюдалось существенных различий в наступлении событий первичной конечной точки безопасности в группах дабигатрана и плацебо (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,55 до 1,53; p=0,79). Омепразол не оказывал влияния на безопасность дабигатрана.

ИМ является основным сердечно-сосудистым осложнением некардиальных хирургических вмешательств. В исследовании POISE [9] оценивали частоту, причины

# ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСКИ ПАЦИЕНТОВ<sup>1,2</sup>

**Плавикс® – универсальный\*  
антиагрегант, который может  
применяться при различных  
подходах к лечению ОКС<sup>2-4</sup>**

**Коплавикс® – двойная  
антиагрегантная терапия пациентов  
с ОКС в одной таблетке<sup>5,6</sup>**

## Плавикс® / Коплавикс®



\* Под словом «универсальный» подразумевается возможность применения препарата Плавикс® при любой стратегии лечения острого коронарного синдрома в соответствии с инструкцией. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений. У взрослых пациентов после недавно перенесённого инфаркта миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесённого инсульта (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при двусторонней окклюзионной болезни периферических артерий. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или арторкоронарное шунтирование (АКШ). Прём клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, а также частоту комбинированной конечной точки, включающей смерть, повторный инфаркт миокарда или инсульт. Может применяться для профилактики атеротромботических и тромбозомбиологических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией).

1. Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST (CURE Trial Investigators. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 494-502; Mehta S.R., et al. PCI-CURE study Lancet. 2001; 358: 527-533) и у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST (Sabatine M., et al. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1179-499). 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс®. Регистрационный номер: П N015542/01, дата обновления: 28.02.2018. 3. Ibanez B., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2016; 37: 267-315. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс®. Регистрационный номер: ЛП-000163, дата обновления: 14.03.2018. 5. Под двойной терапией подразумевается фиксированная комбинация двух антиагрегантов.

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Плавикс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрел гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75 мг) и вспомогательные вещества. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений. У взрослых пациентов после недавно перенесённого инфаркта миокарда (ИМ) (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесённого ишемического инсульта (ИИ) (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС): ОКС без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или арторкоронарное шунтирование (АКШ). Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST. Профилактика атеротромботических и тромбозомбиологических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АСК или в случае непереносимости лечения АСК, показан приём клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата, тяжёлая печёночная недостаточность, острое кровотечение, например кровотечение из полости рта или внутреннее кровотечение; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печёночной недостаточности; при почечной недостаточности; при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений; у пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения (см. полную инструкцию по применению). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приёма пищи. ИМ, ИИ и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: 75 мг один раз в сутки. ОКС без подъёма сегмента ST: лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приёма нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать его приём в дозировке 75 мг один раз в сутки. Одновременно с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке от 75 до 325 мг 1 раз в сутки. ОКС с подъёмом сегмента ST: суточная доза клопидогрела составляет 75 мг однократно и принимается вместе с АСК с момента или без применения тромболитиков. Прём клопидогрела можно начинать как с нагрузочной дозы, так и без неё. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. ФП. Клопидогрел следует принимать в суточной дозе 75 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечение и кровоизлияние; нарушения со стороны крови; диспепсия; абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. П N015542/01, дата последнего изменения инструкции: 28.02.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс®. Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru**

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Коплавикс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА. Клопидогрел гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Комбинированный препарат показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС): без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитики. Профилактика атеротромботических и тромбозомбиологических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АСК или в случае непереносимости лечения АСК, показан приём клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата, тяжёлая печёночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) – из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты [АСК]; острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приёмом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НВВП); синдром бронхальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительные состояния; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозо-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печёночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); при почечной недостаточности лёгкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 60–30 мл/мин); при травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства; при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно в желудочно-кишечном тракте; при недавно перенесённом предродовом нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте; при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе; при указанных анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиапиридины (такие как тиапиридин, прасутрел) (см. полную инструкцию по применению). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приёма пищи. ОКС, приём Коплавикс® назначается после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно – клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозе 75–325 мг в сутки. ФП. Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечение и кровоизлияние; желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФОРМА ВЫПУСКА. По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-000163, дата последнего изменения инструкции: 14.03.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Коплавикс®. Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru**



Информация предназначена для специалистов здравоохранения.  
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru  
SARU.CLO.18.03.0593

РЕКЛАМА

и исходы повторных госпитализаций пациентов в течение 30 дней после периоперационного ИМ. Информацию об ИМ, развивавшемся в связи с некардиальными хирургическими вмешательствами, собирали в US Nationwide Readmission Database за 2014 г. Среди 3 807 357 госпитализированных для проведения крупных некардиологических операций идентифицировано 8 085 пациентов с периоперационным ИМ, 14,0% из которых умерли во время пребывания стационаре. Оставшиеся в живых чаще госпитализировались повторно в течение 30 дней в сравнении с больными без периоперационного ИМ (19,1% против 6,5%;  $p < 0,001$ ). Наиболее распространенными показаниями для регоспитализации в течение ближайших 30 дней являлись инфекционные (30,0%), сердечно-сосудистые осложнения (25,3%) и кровотечение (10,4%). Внутрибольничная летальность во время повторной госпитализации в первые 30 дней после периоперационного ИМ составляла 11,3%. Через 6 мес риск смерти достигал 17,6%, а еще одной и более госпитализации – 36,2%. После рандомизации у 8 351 больного с периоперационным ИМ слепым методом применяли метопролол замедленного высвобождения (100 мг за 2–4 ч до и через 6 ч после операции; затем 200 мг/сутки в течение 30 дней со снижением дозы в 2 раза при развитии гипотензии или брадикардии) или плацебо. Через 1 год у пациентов, получавших бета-адреноблокатор, риск ИМ составлял 5%, а у получавших плацебо – 6% (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,65 до 0,94). Между тем в группе метопролола оказались выше смертность от всех причин – 10% против 9% (ОР 1,16 при 95% ДИ от 1,01 до 1,34) и частота инсульта – 2% против 1% (ОР 1,52 при 95% ДИ от 1,09 до 2,12).

### Сердечная недостаточность

Сравнение миниатюрного насоса с магнитной левитацией непрерывного потока HeartMate 3 и механического подшипникового осевого проточного насоса HeartMate II проводилось в исследовании MOMENTUM-3 [10] у 366 больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью, независимо от предполагаемой цели поддержки левого желудочка (ожидание трансплантации сердца или продленная терапия). Первичной комбинированной конечной точкой являлось выживание в течение 2 лет без инвалидизирующего инсульта, выживание без повторной операции для замены насоса или удаления неисправного устройства. У 190 пациентов применялся насос HeartMate 3, а у 176 – HeartMate II. В популяции продленной терапии первичная конечная точка отмечалась у 79,5% больных с насосом HeartMate 3 по сравнению с 60,2% в группе насоса HeartMate II – абсолютное различие 19,2% ( $p < 0,001$  для не меньшей эффективности) и ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,31 до 0,69 ( $p < 0,001$

для большей эффективности). Повторное внедрение насоса из-за неисправности устройства реже требовалось в группе HeartMate 3, чем в группе HeartMate II – 1,6% против 17,0% случаев (ОР 0,08 при 95% ДИ от 0,03 до 0,27;  $p < 0,001$ ). Показатели выживаемости ( $p = 0,16$ ) и частоты инвалидизирующего инсульта ( $p = 0,60$ ) оказались сходными в обеих группах, но общее число инсультов было ниже в группе HeartMate 3 – 10,1% против 19,2% в группе HeartMate II (ОР 0,47 при 95% ДИ от 0,27 до 0,84;  $p = 0,02$ ). Новый насос HeartMate 3 способен длительно сохранять жизнь пациентам, не получающим донорского сердца.

В обсервационное исследование GWTG-HF [11] включили 106 304 пациентов с сердечной недостаточностью, участвовавших в регистре Get With The Guidelines-HF с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2013 г. и имевших информацию о последующем наблюдении в базе Medicare. Рассчитывался 30-дневный стандартизованный риск смерти с использованием иерархической модели логистической регрессии. Анализ данных проводился с 29 июня 2017 г. по 19 февраля 2018 г. Больницы с низким риском 30-дневной смертности имели больший доступ к самой современной терапии сердечной недостаточности, ЧКВ и кардиохирургическим вмешательствам. Пациенты, поступавшие в стационары с высокой расчетной 30-дневной смертностью, имели на 14% (95% ДИ от 10 до 18) более высокий относительный риск смерти в течение 5 лет после выписки и на 22% более высокий (95% ДИ от 18 до 26) – от момента поступления по сравнению с больными, госпитализировавшимися в стационары с низкой расчетной 30-дневной смертностью. Ограничениями данной работы являются ее наблюдательный характер и изучение результатов лечения только в определенных центрах, участвовавших в регистре.

### Разное

Ингибиторы фактора Ха являются эффективными антикоагулянтами, но могут вызывать серьезные кровотечения, приводящие к госпитализации и летальному исходу. Андексанет разработан для связывания ингибиторов фактора Ха, быстрой и безопасной нейтрализации их антикоагулянтного эффекта. ANNEXA-4 [12] – это продолжающееся проспективное открытое исследование андексанета у пациентов с остро возникшим большим кровотечением в пределах 18 ч после введения ингибитора фактора Ха. Включенным в работу пациентам вводили болюс 400 либо 800 мг андексанета с последующей инфузией препарата по 4 или 8 мг/мин в течение 2 ч в зависимости от получаемого ингибитора фактора Ха, его дозы и времени после последнего приема. Первичными конечными точками эффективности являлись изменение анти-Ха активности с помо-

щью андексанета и достижение хорошего или отличного гемостаза. Конечные точки безопасности включали случаи тромботических осложнений и смерти в течение 30 дней. В промежуточном анализе результатов исследования 227 пациентов были включены в группу оценки безопасности и 137 – в группу оценки эффективности. В конце инфузии андексанета анти-Ха активность у пациентов, получавших ривароксабан (n=75), уменьшалась на 87% (95% ДИ от 82 до 89), апиксабан (n=105) – на 91% (95% ДИ от 90 до 92) и эноксапарин – на 73% (95% ДИ от 29 до 79). Из 132 пациентов с большим кровотечением отличный или хороший гемостаз через 12 ч после инфузии андексанета достигался в 83% случаев (95% ДИ от 0,75 до 0,89). Тромботические осложнения происходили у 2,6% пациентов в течение 3 дней и 11% – в течение 30 дней после введения андексанета. Смертность составляла 12% к 30-му дню после применения андексанета (многие пациенты с показаниями для антикоагулянтной терапии не возобновляли прием препаратов). FDA рассмотрит дополненную заявку производителя андексанета компании Portola Pharmaceuticals 4 мая 2018 года.

Больные подагрой подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений, включая ИМ, инсульт и сердечную недостаточность. В когортном исследовании CARES [13] сопоставлялась сердечно-сосудистая безопасность пробенецида и аллопуринола у пациентов с подагрой в возрасте 65 лет и старше из базы данных Medicare (с 2008 по 2013 г.). Первичная комбинированная конечная точка включала госпитализацию по поводу ИМ или инсульта. ИМ, инсульт, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность и смертельный исход оценивались отдельно как вторичные конечные точки. Среди 9722 больных, получавших пробенецид, частота регистрации первичной конечной точки составляла 2,36, а у 29166 принимавших аллопуринол – 2,83 на 100 человеко-лет (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,69 до 0,93). При сравнении частоты отдельных событий лечение пробенецидом также ассоциировалось со снижением риска ИМ, инсульта, сердечной недостаточности или смертельного исхода.

Целью проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования карведилола являлось определение возможной его роли в предотвращении кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии [14]. Всего 200 пациенток с HER2-негативным раком молочной железы и нормальной ФВ ЛЖ, получавшие антрациклиновые препараты (240 мг/м<sup>2</sup>), рандомизировали для приема карведилола или плацебо до завершения химиотерапии. Первичной конечной точкой являлось предотвращение снижения ФВ ЛЖ на 10% и более через 6 мес. Вторичными конечными точками служили эффекты кар-

ведилола на уровень тропонина I, мозгового натрийуретического пептида, показатели диастолической функции. Первичная конечная точка регистрировалась у 14,5% больных в группе карведилола и 13,5% – плацебо (p=1,0). Между группами не отмечалось различий в изменениях ФВ ЛЖ или мозгового натрийуретического пептида. Однако в группе карведилола наблюдались значительно более низкие уровень тропонина I (p=0,003) и частота диастолической дисфункции (p=0,039), тенденция к менее выраженному увеличению конечного диастолического диаметра левого желудочка в течение периода наблюдения (от 44,1±3,64 до 45,2±3,2 мм против от 44,9±3,6 до 46,4±4,0 мм в группе плацебо; p=0,057). По мнению авторов работы, карведилол не предотвращает антрациклиновую кардиотоксичность при химиотерапии рака.

В исследование Blood-Pressure Reduction in Black Barbershops [15] включили 319 афроамериканцев с систолическим артериальным давлением (АД) 140 мм рт. ст. или более, посетителей 52 парикмахерских. Парикмахеры поощряли встречи с фармацевтами, которые назначали медикаментозную терапию в соответствии с соглашением о совместной практике с врачами участников (группа вмешательства) или поощряли и контролировали изменение образа жизни и назначения врача (контроль). Первичной конечной точкой являлось снижение систолического АД через 6 мес. Исходно средний уровень систолического АД составлял 152,8 мм рт. ст. в группе вмешательства и 154,6 мм рт. ст. – в контрольной группе. Через 6 мес среднее систолическое АД снижалось на 27,0 мм рт. ст. (до 125,8 мм рт. ст.) в группе вмешательства и на 9,3 мм рт. ст. (до 145,4 мм рт. ст.) в контрольной группе; в среднем в обеих группах – на 21,6 мм рт. ст. (95% ДИ от 14,7 до 28,4; p<0,001). Уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. достигался у 63,6% участников группы вмешательства по сравнению с 11,7% – в группе контроля (p<0,001). Следовательно, большая выгода от рекомендаций по лечению артериальной гипертензии достигается при немедленном оформлении рецепта на медикаментозное лечение фармацевтом.

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

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

**Information about the author:**

**Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia**

*Department of therapy № 2*

Sergey G. Kanorskii – MD, professor.

E-mail: kanorskysg@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Steg P., Szarek M., Bhatt D. et al. Cardiovascular Outcomes with Alirocumab After Acute Coronary Syndrome: Results of the ODYSSEY Outcomes Trial. ACC Scientific Sessions, March 10, 2018, Orlando, Florida. <https://www.medscape.com/cardiology>
2. Notarangelo F.M., Maglietta G., Bevilacqua P. et al. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes: PHARMCLO trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Feb 24. [Epub ahead of print]
3. Berwanger O., Nicolau J.C., Carvalho A.C. et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2018 Mar 11. [Epub ahead of print]
4. Hahn J.Y., Song Y.B., Oh J.H. et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2018 Mar 9. [Epub ahead of print]
5. Berwanger O., Santucci E. V., de Barros E. Silva P. G. M. et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Mar 11. [Epub ahead of print]
6. Olgin J.E., Pletcher M., Vittinghoff E. et al. Efficacy of a Wearable Cardioverter-Defibrillator after Myocardial Infarction: Results of the Vest Prevention of Early Sudden Death Trial (VEST). ACC Scientific Sessions, March 10, 2018, Orlando, Florida. <https://www.medscape.com/cardiology>
7. Steinhubl S. R., Waalen J., Edwards A. et al. A Digital End-to-End, Nationwide, Pragmatic Trial of Screening for Undiagnosed Atrial Fibrillation Within a Health Insurance System Using a Self-Applied ECG Patch: Primary Results of the mHealth Screening to Prevent Strokes (mSToPS) Trial. ACC Scientific Sessions, March 10, 2018, Orlando, Florida. <https://www.medscape.com/cardiology>
8. Kumbhan D.J. Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery – MANAGE. ACC Scientific Sessions, March 11, 2018, Orlando, Florida. <https://www.medscape.com/cardiology>
9. Smilowitz N. R., Beckman J. A., Sherman S. E., Berger J. S. Hospital Readmission After Perioperative Acute Myocardial Infarction Associated With Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2018 Mar 10. [Epub ahead of print]
10. Mehra M. R., Goldstein D.J., Uriel N. et al. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Mar 11. [Epub ahead of print]
11. Pandey A., Patel K.V., Liang L. et al. Association of Hospital Performance Based on 30-Day Risk-Standardized Mortality Rate With Long-term Survival After Heart Failure Hospitalization: An Analysis of the Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *JAMA Cardiol.* 2018 Mar 12. [Epub ahead of print]
12. Connolly S. Interim Report on the ANNEXA-4 Study: Andexanet for Reversal of Anticoagulation in Factor Xa – Associated Acute Major Bleeding. ACC Scientific Sessions, March 10, 2018, Orlando, Florida. <https://www.medscape.com/cardiology>
13. Kim S.C., Neogi T., Kang E.H. et al. Cardiovascular Risks of Probenecid Versus Allopurinol in Older Patients With Gout. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71 (9):994–1004.
14. Avila M. S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley Junior M. R. et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy Related Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Mar 3. [Epub ahead of print]
15. Victor R. G., Lynch K., Li N. et al. A Cluster-Randomized Trial of Blood-Pressure Reduction in Black Barbershops. *N Engl J Med.* 2018 Mar 12. [Epub ahead of print]

Поступила 13.05.18 (Received 13.05.18)