

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (Стокгольм, 2010)

Проф. С. Г. КАНОРСКИЙ

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация*

Дана краткая характеристика четырех новых европейских Рекомендаций по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, отчеты о научных сессиях Hot Line и Clinical Trial Update конгресса Европейского общества кардиологов 2010 г.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, клинические исследования, рекомендации по лечению.

Очередной конгресс Европейского общества кардиологов проходил в г. Стокгольме (Швеция) с 28 августа по 1 сентября 2010 г. Около 22 тыс. делегатов конгресса участвовали более чем в 250 научных сессиях. Новые достижения мировой кардиологии за прошедший год ежедневно представлялись на традиционно наиболее посещаемых сессиях Hot Line и Clinical Trial Update, для которых были отобраны 35 самых интересных исследований, освещенных в настоящей статье.

На конгрессе представлялись новые рекомендации по реваскуляризации миокарда, лечению фибрилляции предсердий, врожденных заболеваний сердца у взрослых и хронической сердечной недостаточности (ХСН) имплантируемыми устройствами.

Новые независимые европейские *Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий* вызвали наибольший интерес участников конгресса.

Количество клинических форм фибрилляции предсердий было расширено до пяти: впервые диагностированная, пароксизмальная, персистирующая, длительно существующая (термин предложен впервые) и постоянная.

В зависимости от тяжести симптомов предложено разделять фибрилляцию предсердий по степеням:

I — бессимптомная;

II — с мягкими симптомами и сохраненной повседневной активностью;

III — с тяжелыми симптомами и нарушенной повседневной активностью;

IV — с инвалидизирующими симптомами и невозможностью нормальной активности.

Представлена новая, более детальная шкала оценки риска инсульта ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{Vasc}$) у больных с фибрилляцией предсердий, набирающих 0–1 балл по традиционной шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{Vasc}$. В Рекомендациях появилась шкала оценки риска кровотечения (HAS-BLED) при проведении антитромботической терапии. Показатель 3 балла и более указывает на высокий риск геморрагий, который требует особого контроля при ведении пациента.

Принципиальные изменения претерпел алгоритм выбора антиаритмических препаратов для предупреждения рецидивов фибрилляции предсердий. Дронедарон, единственный препарат, доказано улучшающий прогноз больных с фибрилляцией предсердий, рекомендован для начальной терапии при минимальных изменениях сердца или их отсутствии, артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка и без нее, ишемической болезни сердца, ХСН I/II функциональных классов (ФК) по NYHA. Лишь при ХСН III/IV ФК или II ФК с недавней декомпенсацией на старте лечения следует выбирать амиодарон.

Катетерная абляция в левом предсердии рекомендована пациентам с фибрилляцией предсердий, сопровождающейся симптомами, рефрактерной к медикаментозной терапии. При пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с минимальными изменениями сердца достаточно изоляции легочных вен, у больных с органической кардиальной патологией необходима дополнительная линейная абляция в левом предсердии.

Вниманию интервенционных кардиологов и кардиохирургов были представлены новые *Рекомендации по реваскуляризации миокарда*. Их содержание также может оказаться интересным для анестезиологов и неврологов.

В новых Рекомендациях на основе доказательств, полученных в научных исследованиях, и с учетом клинического опыта сформулированы принципы выбора индивидуальной стратегии лечения ишемической болезни сердца — чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование или только медикаментозное лечение. В документе содержится модель стратификации риска, учитывающая анатомические и функциональные особенности коронарного русла и сердца пациентов и также служащая достижению цели проведения оптимальной терапии в каждом случае.

Отдельные разделы посвящены разным принципам реваскуляризации миокарда при стабильной ишемической болезни сердца и острых коронарных синдромах. Представлена схема стратификации риска, влияющая на время проведения чрескожной

реваскуляризации миокарда. При этом отдельно рассматривается тактика ведения больных с инфарктом миокарда без подъемов и с подъемами сегмента ST.

Предложены особенности ведения больных с различной сопутствующей патологией — сахарным диабетом, хронической болезнью почек, атеросклерозом периферических и сонных артерий, клапанными пороками сердца, сердечной недостаточностью, аритмиями. Отдельная секция посвящена антитромботической терапии у пациентов, подвергающихся реваскуляризации миокарда. Позитивно оценивается возможность чрескожного коронарного вмешательства у больных со стенозирующим поражением левой коронарной артерии.

На конгрессе были освещены обновленные *Рекомендации по лечению сердечной недостаточности имплантируемыми устройствами*. Изменены рекомендации по применению ресинхронизирующей терапии с функцией только пейсмекера или с дополнительной функцией дефибриллятора у больных ХСН III/IV ФК по NYHA. Ресинхронизирующая терапия с дополнительной функцией дефибриллятора рекомендована также больным ХСН II ФК. Отдельный раздел посвящен ресинхронизирующей терапии с функцией пейсмекера и с функцией дефибриллятора у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий, число которых постоянно увеличивается. Представлен новый подход к ведению больных, у которых не может быть выполнена трансплантация сердца, — использование аппаратов, помогающих в работе левому желудочку.

Представленные на конгрессе новые *Рекомендации по лечению врожденных заболеваний сердца у взрослых содержат ряд интересных положений*. По-новому рассматривается тактика замены клапана легочной артерии у больных с тетрадой Фалло, подчеркивается целесообразность ранней хирургической коррекции порока. Показана стратификация риска внезапной сердечной смерти у данной категории пациентов. Более раннее инвазивное вмешательство рекомендуется при синдроме Марфана и двустворчатом аортальном клапане. Пациентам с высоким риском традиционных хирургических операций на клапанах сердца рекомендованы чрескожные катетерные вмешательства, в частности, по замене клапана легочной артерии.

Полные тексты всех упомянутых Рекомендаций размещены на сайте www.escardio.org/guidelines.

В 2010 г. каждая из сессий **Hot Line** имела определенную тему.

Темой сессии, состоявшейся 29 августа 2010 г., являлись *ХСН и дисфункция левого желудочка*.

Накапливаются данные о пользе внутрикоронарного введения стволовых клеток в острой стадии инфаркта миокарда, однако мало известно об эффективности такой терапии у пациентов с ХСН.

В открытом нерандомизированном проекте **STAR** оценивались ближайшие и отдаленные

результаты внутрикоронарной трансплантации стволовых клеток у больных, перенесших инфаркт миокарда и коронарную ангиопластику со стентированием. Всего 391 пациент перед включением в исследование в среднем 8,5 лет получал медикаментозную терапию. В 191 случае проводилась клеточная терапия, 200 больных служили контрольной группой, среднее значение фракции выброса левого желудочка и ФК ХСН по NYHA исходно составляли 29% и 36%, 3,22 и 3,06 соответственно. Комплексное обследование, включавшее оценку гемодинамики с помощью количественной вентрикулографии, спиреоэрометрию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, проводилось через 3, 12 и 60 мес. Практически все больные получали стандартную терапию ишемической болезни сердца и ХСН (аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины, диуретики, в части случаев — дигоксин). Через 5 лет выжили 184 больных в группе применения стволовых клеток и 168 в контроле ($p < 0,01$), фракция выброса левого желудочка составляла 37% и 32% соответственно. Только у пациентов, получавших клеточную терапию, снижался ФК ХСН, повышалось максимальное потребление кислорода в покое и при физической нагрузке, уменьшался объем полости левого желудочка. Побочных эффектов нового метода лечения не отмечалось.

Вероятно, внутрикоронарное введение стволовых клеток способно продлевать жизнь больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. Однако требуется подтверждение этого положения в крупных двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях. Механизм позитивного эффекта стволовых клеток недостаточно изучен и убедительных данных об их трансдентификации в кардиомиоциты нет.

Развитие гиперкалиемии (5,5 мэкв/л и более) весьма вероятно у пациентов с хронической болезнью почек; при лечении антагонистами альдостерона и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ассоциируется с ухудшением прогноза. В настоящее время изучается неабсорбирующийся полимер RLY5016, связывающий ионы калия и отличающийся хорошей переносимостью.

Гипотезой исследования **PEARL HF** являлась возможность предупреждения гиперкалиемии у больных ХСН и хронической болезнью почек, получающих антагонисты альдостерона, путем назначения нового препарата RLY5016. В работу включали пациентов с уровнем калия в плазме крови 4,3–5,1 мэкв/л; хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин); в 73% случаев с сахарным диабетом, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, бета-адреноблокаторы; с документированной гиперкалиемией в последние 6 мес, заставлявшей прерывать назначенную терапию. Больные имели ХСН I или II ФК по NYHA,

среднее значение фракции выброса левого желудочка $40 \pm 12\%$. После рандомизации 55 пациентов получали RLY5016 в дозе 30 г/сут, 49 — плацебо. Во всех случаях назначали спиронолактон в дозе 25 мг/сут, которую при уровне калия в плазме не более 5,1 мэкв/л увеличивали до 50 мг/сут. Перед началом лечения уровень калиемии в группах сравнения существенно не различался, через 4 нед терапии снижался при приеме RLY5016 на 0,22 мэкв/л и повышался на 0,23 мэкв/л при использовании плацебо ($p < 0,001$). Гиперкалиемия развивалась у 7% и 25% обследованных ($p = 0,015$), дозу спиронолактона удавалось повышать до 50 мг/сут в 91% и 74% случаев соответственно ($p = 0,019$). Частота побочных эффектов RLY5016 и плацебо оказалась сходной (7% против 6%).

RLY5016 может использоваться в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ХСН и хронической болезнью почек, имеющих высокий риск гиперкалиемии. Представляет интерес длительное исследование нового препарата у больных с более тяжелой формой ХСН для оценки его влияния на смертность.

Высокая частота сердечного ритма — фактор риска неблагоприятного исхода, в том числе у больных ХСН. Бета-адреноблокаторы — стандартная терапия такого заболевания, но в ряде случаев достижение целевых доз этих препаратов ограничивается побочными эффектами и частота сердечных сокращений остается повышенной.

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **SHIFT** включили больных с симптомами ХСН II-IV ФК по NYHA ишемической или неишемической этиологии, фракцией выброса левого желудочка 35% и менее, синусовым ритмом 70 уд./мин и выше, в течение последних 12 мес госпитализировавшихся по поводу декомпенсации. В дополнение к стандартной терапии, включавшей бета-адреноблокаторы в 90% случаев, назначались ивабрадин ($n = 3241$) в дозе до 2,5, 5 или 7,5 мг 2 раза в сут или плацебо ($n = 3264$). Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализацию по поводу ХСН. При средней продолжительности наблюдения 22,9 мес она регистрировалась у 793 (24,5%) пациентов в группе ивабрадина и у 937 (28,7%) больных, получавших плацебо, различие составляло 18% в год ($p < 0,0001$). Госпитализации по поводу ухудшения течения ХСН отмечались в 15,9% и 20,6% случаев соответственно (различие на 26% в пользу ивабрадина, $p < 0,0001$). В группе блокатора If каналов смертельные исходы в результате сердечной недостаточности наступали на 26% в год ($p = 0,014$) реже, смертность от сердечно-сосудистых причин снижалась на 9% ($p = 0,128$), от любой причины — на 10% ($p = 0,092$), общее число госпитализаций — на 11% ($p = 0,003$). Перечисленные эффекты ивабрадина наблюдались независимо от пола и возраста, приема бета-адреноблокаторов,

этиологии и тяжести хронической сердечной недостаточности, наличия сахарного диабета и артериальной гипертензии. Переносимость ивабрадина, как и в предыдущих исследованиях, оказалась хорошей — брадикардия, сопровождавшаяся симптомами, регистрировалась в 4,6% и 1% случаев, визуальные симптомы — в 2,8% и 0,5% случаев при приеме ивабрадина и плацебо соответственно.

При исходно более высокой частоте сердечных сокращений различия в частоте регистрации первичной конечной точки оказались максимально выраженными. Дополнительный анализ полученных результатов подтвердил важную роль частоты сердечных сокращений в патофизиологии ХСН. Риск наступления событий, относившихся к первичной конечной точке, оказался на 3% выше при увеличении частоты сердечных сокращений на 1 уд./мин и на 16% при ее увеличении на 5 уд./мин. Между тем результативность ивабрадина не связывают только с «механическим» урежением сердечного ритма, предполагая наличие плейотропных эффектов у этого препарата. Исключительно важно, что ивабрадин, с учетом результатов исследования SHIFT, может без промежуточного применения применяться в широкой клинической практике при лечении больных ХСН.

По данным мета-анализа, 1 г в сут эйкозапентаеновой и докозагексаеновой омега-3 полиненасыщенных жирных кислот существенно снижает кардиальную смертность. В эксперименте у животных омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в низкой дозе изменяли состав мембран кардиомиоцитов, предупреждая аритмии сердца, особенно фибрилляцию желудочков. Об эффективности альфа-линоленовой полиненасыщенной жирной кислоты, содержащейся в растениях, известно гораздо меньше.

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **ALPHA OMEGA** включили 4837 больных, перенесших инфаркт миокарда в сроки до 10 лет. В четырех группах проводилось лечение эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислотами в низкой дозе — 400 мг/сут, альфа-линоленовой кислотой в дозе 2 мг/сут, их комбинацией или плацебо. Источником омега-3 полиненасыщенных жирных кислот являлся маргарин, назначавшийся по 20 г в день. Фоновое лечение оказалось весьма интенсивным — антитромботические препараты получали 98% больных, антигипертензивные средства — 90%, липидснижающие, обычно статины, — 86% больных. В течение 40 мес контролируемой терапии не достигнуто различий между группами по суммарной частоте нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, внезапная остановка сердца, инсульт, реваскуляризация миокарда, имплантация дефибриллятора). Однако у женщин, получавших альфа-линоленовую кислоту, эта первичная конечная точка регистрировалась на 27% реже. У больных сахарным диабетом (21% участников исследования) смертность от ишемической

болезни сердца снижалась на 49% при лечении эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислотами, а события, связанные с желудочковыми аритмиями, урежались этими омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами на 49%, альфа-линоленовой кислотой — на 61%.

Низкие дозы омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при употреблении маргарина не снижают риск серьезных сердечно-сосудистых событий. Позитивные результаты такой терапии у женщин и больных сахарным диабетом требуют подтверждения в новых исследованиях.

Кардиопротективный эффект эритропоэтина показан в экспериментальных и клинических работах. В рандомизированное исследование **НЕВЕ III** включили 529 пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST, которым через 3 ч после успешной первичной коронарной ангиопластики однократно назначали внутривенно эритропоэтин в дозе 60 000 МЕ ($n = 263$) или не вводили этот препарат ($n = 266$). Через $6,5 \pm 2,0$ нед фракция выброса левого желудочка, оценивавшаяся с помощью радионуклидной вентрикулографии, оказалась сходной в группе эритропоэтина ($53 \pm 1\%$) и в контроле ($52 \pm 1\%$, $p = 0,41$). Не удалось получить доказательств существенного уменьшения размера инфаркта миокарда под действием эритропоэтина по результатам сравнения уровней биохимических маркеров некроза миокарда ($p = 0,058$). Однако сумма всех сердечно-сосудистых осложнений снижалась в группе эритропоэтина — 8 против 19 ($p = 0,032$) главным образом вследствие уменьшения случаев сердечной недостаточности (1 против 7, $p = 0,034$). Эритропоэтин хорошо переносился, различий в уровнях гемоглобина и гематокрита между группами не наблюдалось.

Однократно введенная высокая доза эритропоэтина не улучшает фракцию выброса левого желудочка через 6 нед после успешной первичной коронарной ангиопластики у больных с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST, но снижает частоту кардиоваскулярных осложнений. Представляет интерес применение препарата у пациентов с более низкой функцией левого желудочка, особенно при повторном, а не однократном введении эритропоэтина.

Общей темой докладов, прозвучавших на Hot Line 30 августа 2010 г., являлась *коронарная болезнь сердца*.

Доступная пероральная антитромбоцитарная терапия имеет ограничения в виде вариабельности индивидуального ответа на нее, повышения риска кровотечений. Новый ингибитор P2Y₁₂ (элиногрел), доступный в формах для перорального и внутривенного введения, не требует активации путем метаболизма в печени, оказывает быстрое, интенсивное, конкурентное и обратимое ингибирование тромбоцитов.

Исследование **INNOVATE-PCI** — рандомизированный двойной слепой проект II фазы

с активным контролем, в котором оценивались эффективность и безопасность элиногрела, введенного внутривенно и перорально 652 больным при плановой коронарной ангиопластике. Варианты антитромботической терапии включали клопидогрел в нагрузочной дозе 300 или 600 мг, затем 75 мг/сут, а также элиногрел 80 или 120 мг внутривенно, затем 50, 100 или 150 мг 2 раза в день перорально. Элиногрел демонстрировал более выраженное дозозависимое ингибирование агрегации тромбоцитов в сравнении с клопидогрелом без существенного увеличения частоты кровотечений. Лечение новым препаратом чаще сопровождалось появлением одышки и повышением уровня печеночных трансаминаз.

Наличие двух форм введения элиногрела представляет практический интерес. В III фазе исследования планируется провести крупное исследование с оценкой влияния препарата на конечные точки.

При выполнении коронарного шунтирования, как правило, используют одну внутреннюю маммарную артерию. Техника билатерального использования внутренних маммарных артерий предположительно способна эффективнее улучшать отдаленный прогноз коронарного шунтирования, однако технически сложнее и сопровождается большим риском смерти в раннем послеоперационном периоде.

В исследовании **ART 3102** пациента рандомизировали для одиночного ($n = 1554$) и билатерального ($n = 1548$) маммарокоронарного шунтирования. Второй способ операции требовал больших затрат времени (в среднем на 23 мин) и более длительной искусственной вентиляции легких. Через 30 дн смертность в группах сравнения оказалась идентичной (по 1,2%), существенно она не различалась и через год — 2,4% против 2,5% при одиночной и билатеральной технике соответственно. Реконструкция послеоперационной травмы грудины через 6 нед требовалась в 0,5% и 1,5% случаев. Частота инфаркта миокарда через 30 дн и 1 год оказалась сходной.

По-видимому, проведение билатерального маммарокоронарного шунтирования не приносит выгоды в течение 1 года. Наблюдение за участниками исследования планируется продолжить до 10 лет.

Известно, что применение стентов, покрытых эверолимусом, улучшает клинические исходы по сравнению со стентами, обработанными паклитакселем, но длительное сравнение результатов имплантации стентов, покрытых эверолимусом или сиролимусом, ранее не проводилось.

В исследовании **LESSON I** во время коронарной ангиопластики пациентам имплантировали стенты, обработанные эверолимусом ($n = 1601$) или сиролимусом ($n = 1532$). Средняя продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии в каждой из групп составляла 12 мес. Первичная конечная точка (сумма таких событий, как смерть, инфаркт миокарда и реваскуляризация целевой

артерии) за 3 года наблюдения регистрировалась в группе применения стентов, обработанных эверолимусом или сиролимусом, в 14,9% и 18,0% случаев ($p = 0,056$), смертность от всех причин — в 6,0% и 6,5% ($p = 0,59$), инфаркт миокарда — в 3,3% и 5,0% ($p = 0,017$), реваскуляризация целевой артерии — в 7,0% и 9,6% ($p = 0,039$) соответственно, определенный тромбоз стента встречался на 70% реже ($p = 0,01$) при использовании эверолимуса в качестве покрытия.

Улучшение исходов при имплантации стентов, обработанных эверолимусом, в известной степени связано с уменьшением частоты инфарктов миокарда, обусловленных тромбозом стента. Ограничением исследования является его наблюдательный характер и выполнение всей работы в одном центре.

В ранее проведенных исследованиях показано, что низкомолекулярный гепарин эноксапарин дает меньше геморрагических осложнений по сравнению с нефракционированным гепарином при проведении коронарной ангиопластики.

В рандомизированном исследовании **ATOLL** выполнено прямое сопоставление внутривенного введения эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг (с ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов или без них) и нефракционированного гепарина (50–70 ЕД/кг с ингибиторами IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов или 70–100 ЕД/кг без ингибиторов IIb/IIIa рецепторов) перед первичной ангиопластикой у 910 пациентов с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST. В группе эноксапарина зарегистрировано на 17% меньше ($p = 0,07$) событий, относившихся к первичной конечной точке (смерть, осложнения инфаркта миокарда, неудача при проведении ангиопластики, большое кровотечение) и на 40% меньше ($p = 0,01$) суммы таких осложнений, как смерть, рецидив острого коронарного синдрома, повторная реваскуляризация. Применение низкомолекулярного гепарина по сравнению с нефракционированным сопровождалось снижением общей смертности (3,8% против 6,3%), больших кровотечений (4,5% против 4,9%) и небольших геморрагий (7,0% против 8,9%).

По результатам первого рандомизированного сравнения двух способов антикоагулянтной терапии при проведении первичной ангиопластики у больных с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST эноксапарин превосходит нефракционированный гепарин в способности снижать риск ишемических и геморрагических событий.

В исследовании **ISAR-REACT 3** показано, что внутривенное введение нефракционированного гепарина в дозе 140 ЕД/кг сопровождается большим числом кровотечений по сравнению с применением прямого ингибитора тромбина бивалирудина при стентировании коронарных артерий.

В проекте **ISAR-REACT 3A** участвовало 2505 больных без повышения уровней маркеров некроза миокарда, подвергавшихся коронарной

ангиопластике, которым назначали нефракционированный гепарин в сниженной дозе (100 ЕД/кг). Результаты лечения сопоставляли с данными, полученными в **ISAR-REACT 3** при применении высокой дозы нефракционированного гепарина ($n = 2281$) или бивалирудина ($n = 2289$). События, относившиеся к первичной конечной точке (смерть, инфаркт миокарда, экстренная реваскуляризация целевой артерии в пределах 30 дн или большое кровотечение), регистрировались реже при использовании низкой дозы гепарина по сравнению с высокой (7,3% против 8,7%, $p = 0,045$), так же как и большие кровотечения (3,6% против 4,6%, $p = 0,11$), общая смертность в группах оказалась аналогичной. Результаты лечения низкой дозой гепарина были не хуже, чем при применении бивалирудина.

Фактически доза нефракционированного гепарина, применявшаяся в данном исследовании, не являлась низкой, поскольку в настоящее время рекомендуется внутривенное введение этого препарата в дозе 70–100 ЕД/кг в дополнение к ингибиторам гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

Новый препарат — пероральный антагонист рецепторов к тромбину на тромбоцитах (E5555, атопаксар) — изучался в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы **J-LANCELOT** у японских пациентов.

Больным с острыми коронарными синдромами ($n = 241$) или ишемической болезнью сердца с высоким риском ($n = 263$) назначали атопаксар в дозах 50, 100 или 200 мг/сут или плацебо. Сумма случаев любых кровотечений при приеме атопаксара и плацебо оказалась сопоставимой у больных с острыми коронарными синдромами (6,6% против 5,0%) и одинаковой у пациентов с ишемической болезнью сердца (по 1,5%). В прямой зависимости от дозы атопаксара повышался риск кровотечения, транзиторного нарушения функции печени, удлинения интервала QTc.

Исследование III фазы с использованием нового препарата атопаксара позволит уточнить целесообразность его применения в качестве альтернативы существующей антитромбоцитарной терапии.

Наконец, 1 сентября 2010 г. общей темой сообщений Hot Line были *нарушения ритма сердца и другие сердечно-сосудистые патологии*.

Брадикардию у больных с синдромом слабости синусового узла можно корректировать с помощью различных режимов электрокардиостимуляции. Два современных ее способа — частотно адаптивная одиночная предсердная (AAIR) и частотно адаптивная двухкамерная (DDDR) сопоставлялись в рандомизированном исследовании **DANPACE**. В работу включали 1415 пациентов с синдромом слабости синусового узла, нормальным комплексом QRS и без атриовентрикулярной блокады. После рандомизации больным имплантировались устройства для электрокардиостимуляции в режиме AAIR ($n = 707$) или DDDR

($n = 708$), средняя продолжительность наблюдения составляла $5,4 \pm 2,6$ года. Первичная конечная точка (смерть от любой причины) регистрировалась в 29,6% случаев в группе AAIR и в 27,3% — DDDR ($p = 0,53$). Пароксизмальная фибрилляция предсердий на 21% реже ($p = 0,024$) возникала в группе двухкамерной электрокардиостимуляции. Существенных различий в частоте развития постоянной фибрилляции предсердий, инсульта или сердечной недостаточности между группами не отмечалось. Повторные операции с целью изменения режима электрокардиостимуляции на 50% реже ($p < 0,001$) требовались пациентам из группы DDDR.

Хотя общая смертность больных с синдромом слабости синусового узла при электрокардиостимуляции в режимах AAIR и DDDR существенно не различается, второй из них снижает риск появления фибрилляции предсердий и реопераций.

В исследовании **RESPONSE** оценивался эффект профилактической программы, координируемой медицинскими сестрами, у 754 больных, перенесших острые коронарные синдромы в пределах 8 последних нед. Профилактическая программа основывалась на рекомендациях и фокусировалась на оздоровлении образа жизни (прекращение курения, адекватная физическая нагрузка, нормализация массы тела), контроле факторов риска (артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета) и повышении приверженности к медикаментозной терапии. Выполнялось 4 амбулаторных визита в течение 6 мес. Сопоставлялся риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет по шкале SCORE в исходном состоянии, через 6 и 12 мес. В группе более активного вмешательства ($n = 377$) и контроля ($n = 377$) риск смерти по SCORE составлял 4,5% и 5,4% (различие в 16,9%, $p = 0,029$). Целевые показатели артериального давления и уровня липопротеидов низкой плотности чаще достигались при проведении специальной программы, а частота курения и впервые выявленного сахарного диабета в сопоставлявшихся группах существенно не различалась.

Профилактическая программа с участием медицинских сестер на протяжении 6 мес способна снижать риск неблагоприятного исхода после перенесенного острого коронарного синдрома и заслуживает внедрения в клиническую практику.

У пациентов с фибрилляцией предсердий повышен риск инсульта. Варфарин, эффективно снижая его частоту, увеличивает риск кровотечений, а его действие необходимо регулярно контролировать, поскольку оно изменяется под влиянием ряда факторов. Многие пациенты не могут длительно применять варфарин и единственной доступной альтернативой является аспирин, слабо снижающий риск инсульта.

Апиксабан, пероральный ингибитор Ха фактора свертывания крови, исследовался в двойном слепом рандомизированном проекте AVERROES

с активным контролем. В работу включали 5600 пациентов с документированной фибрилляцией предсердий и минимум одним фактором риска инсульта, которые не получали варфарина. Апиксабан назначали по 5 мг 2 раза в день ($n = 2809$), аспирин — по 81–325 мг/сут ($n = 2791$). Средний балл по шкале риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (CHADS2) составлял 2,0. Исследование было остановлено досрочно при средней продолжительности терапии 1 год из-за явного превосходства апиксабана. Первичная конечная точка (инсульт или системная эмболия) регистрировалась на 57% в год реже в группе ингибитора Ха фактора (1,7% против 4,0%, $p = 0,000004$). Частота больших кровотечений при использовании апиксабана и аспирина составляла 1,5% и 1,2% ($p = 0,33$), геморрагического инсульта — по 0,2% в обеих группах ($p = 0,79$), всех инсультов — 1,5% и 3,3% ($p < 0,001$), инфаркта миокарда — 0,7% и 0,8% ($p = 0,57$), общая смертность — 3,4% и 4,4% ($p = 0,07$) соответственно. Случаев печеночной токсичности или иных серьезных побочных эффектов нового препарата не наблюдалось.

Апиксабан существенно превосходит аспирин в способности предупреждать инсульт и системную тромбоэмболию у больных с фибрилляцией предсердий, которые не могут лечиться антагонистами витамина К.

В рандомизированном открытом исследовании **EINSTEIN-DVT** применялся другой пероральный ингибитор Ха фактора (ривароксабан) с целью показать, что он не хуже стандартной антитромботической терапии. В работу включали пациентов с симптомами острого тромбоза глубоких вен, но без сопутствующих симптомов тромбоза легочной артерии. Ривароксабан ($n = 1731$) назначали по 15 мг 2 раза в день первые 3 нед, затем по 20 мг 1 раз в день, эноксапарин ($n = 1718$) вводили по 1 мг/кг 2 раза в день с последующим переводом на лечение антагонистами витамина К, стремясь поддерживать международное нормализованное отношение в пределах 2,0–3,0. Через 30 дн первичная конечная точка (симптомы рецидивировавшего тромбоза глубоких вен и нефатальная или фатальная тромбоэмболия легочной артерии) регистрировалась при лечении ривароксабаном и стандартной терапии в 2,1% и 3,0% случаев, а частота больших и малых кровотечений оказалась равной в группах сравнения (по 8,1%, $p = 0,77$). Сумма неблагоприятных событий, отнесенных к первичной конечной точке, и больших кровотечений была достоверно (на 33% в год) ниже в группе ривароксабана (2,9% против 4,2%). Отмечалась тенденция к снижению общей смертности (2,2% против 2,9%) и всех сердечно-сосудистых осложнений (0,7% против 0,8%) на фоне применения ингибитора Ха фактора.

Простая монотерапия ривароксабаном не хуже ($p < 0,0001$) стандартного лечения эноксапарином с переводом на антагонисты витамина К

при начальной и последующей терапии больных с тромбозом глубоких вен с целью профилактики тромбоэмболий.

Применение блокаторов рецепторов к ангиотензину II у больных с органической кардиальной патологией для профилактики фибрилляции предсердий представляется обоснованным.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании **ANTIPAF** оценивалась возможность влияния олмесартана на течение пароксизмальной фибрилляции предсердий у пациентов без структурных изменений сердца. Олмесартан в дозе 40 мг/сут получали 214, плацебо — 211 больных. Параллельное применение других блокаторов рецепторов к ангиотензину II, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антиаритмических препаратов не допускалось. Транстелефонный контроль электрокардиограммы проводился независимо от наличия симптомов аритмии. В среднем на одного пациента приходилось 207 (1,12 в день) транстелефонных сеансов регистрации электрокардиограммы. Не обнаружено существенных различий в числе дней с фибрилляцией предсердий ($p = 0,77$), времени до развития рецидива аритмии и ее трансформации в персистирующую форму, качестве жизни больных и числе госпитализаций в группах олмесартана и плацебо. Лишь время до вынужденного возобновления терапии амиодароном оказалось более коротким при приеме плацебо ($p = 0,0365$).

Терапия блокаторами рецепторов к ангиотензину II не уменьшает число эпизодов фибрилляции предсердий у пациентов с документированной пароксизмальной фибрилляцией предсердий без органической патологии сердца. Поэтому такое лечение не может рекомендоваться для предупреждения данного случая, если оно не показано больным вследствие других причин.

При коронарной ангиопластике на фоне действия фондапаринукса нередко возникает тромбоз стента. Оптимальный режим дополнительного внутривенного введения нефракционированного гепарина при чрескожном коронарном вмешательстве у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST, получающих фондапаринукс, не установлен.

В двойном слепом рандомизированном исследовании **FUTURA OASIS 8** сравнивались низкая (50 ЕД/кг вне зависимости от применения ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) и стандартная (85 ЕД/кг, а в сочетании с ингибиторами IIb/IIIa рецепторов — 60 ЕД/кг) дозы нефракционированного гепарина. Фондапаринукс применялся в дозе 2,5 мг/сут в среднем 3 дня, нефракционированный гепарин в низкой дозе получали 1024, в стандартной дозе — 1002 пациента. Первичная конечная точка (большое, малое кровотечение или серьезное сосудистое осложнение в процессе вмешательства за первые 48 ч после ангиопластики) регистрировалась в 4,7% и 5,8% случаев ($p = 0,27$) в группах низкой

и стандартной доз нефракционированного гепарина. Частота больших кровотечений существенно не различалась (1,4% против 1,2%), но небольшие гемorragии наблюдались реже в группе низкодозового режима терапии (0,7% против 1,7%, $p = 0,04$). Через 30 дн суммарная частота таких событий, как большое кровотечение в первые 48 ч, инфаркт миокарда и реваскуляризация целевой артерии, составляла 5,8% и 3,9% ($p = 0,05$), а смерть, инфаркт миокарда и реваскуляризация целевой артерии — 4,5% и 2,9% ($p = 0,06$) в группах введения низкой и стандартной доз нефракционированного гепарина соответственно. Тромбоз катетера развивался редко (0,5% при низкой и 1,0% при стандартной дозе, $p = 0,15$).

Низкая доза гепарина не уменьшает риск больших кровотечений при чрескожной коронарной ангиопластике и сосудистых осложнений в месте вмешательства по сравнению со стандартной. Катетерные тромбозы редко возникают у больных с острыми коронарными синдромами без подъемов сегмента ST, которые получают нефракционированный гепарин на фоне действия фондапаринукса.

В течение трех дней представлялись результаты дополнительного анализа данных ранее проведенных исследований или продолжения наблюдения за пациентами в уже известных проектах. Такие сессии традиционно проводятся под общим названием **Clinical Trial Update**.

В исследование **EVOLUTION** включили 72 больных с дилатационной кардиомиопатией или ишемической болезнью сердца, имевших митральную регургитацию от 2+ до 4+. В 59 случаях пациентам имплантировали систему MONARC для коррекции этого нарушения. Через 3 года в 83% случаев отмечалось уменьшение ФК ХСН по NYHA, в 64% случаев не развивались сердечно-сосудистые осложнения.

В проекте **MULTI STRATEGY** выполнено наиболее продолжительное трехлетнее наблюдение за 736 больными, перенесшими инфаркт миокарда с подъемами сегмента ST и чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией стента. Пациентов рандомизировали на 4 группы для применения различных ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, абциксимаба или тирофибана, а также внедрения обработанных сиролимусом или простых металлических стентов. Различия в тактике терапии существенно не повлияли на общую смертность, частоту инфаркта миокарда и тромбоза стента. Однако использование простых металлических стентов в 2,29 раза чаще ($p = 0,0006$) приводило к необходимости повторных коронарных вмешательств.

Наблюдение за 2603 участниками исследования **ISAR TEST 4**, которым имплантировали стенты с биодеградируемой платформой или постоянно выделяющей антипролиферативные средства (сиролимус или эверолимус), продолжено до 2 лет. Как и при однолетнем наблюдении, не отмечалось

различий в частоте сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда в зоне стентированной артерии, необходимости повторной реваскуляризации, а также тромбоза стента. Следовательно, применение стентов с биodeградируемой платформой, выделяющей антипролиферативные препараты более короткое время, не дает преимуществ по данным двухлетнего наблюдения.

По данным исследования **PLATO**, обратимый прямой ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тикагрелор превзошел клопидогрел во влиянии на частоту сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта, не уступив ему в безопасности у больных с острыми коронарными синдромами. Генетическое исследование, проведенное у 10 285 участников проекта, подтвердило представление о варибельной фармакокинетике и фармакодинамике клопидогрела, но не тикагрелора у обследованных пациентов. При назначении антитромбоцитарной терапии нам не известен генетический профиль больного. Кроме того, дорогостоящие генетические исследования не могут быть рекомендованы для широкой клинической практики. Эффективность тикагрелора выше, чем клопидогрела, и она не зависит от генетического полиморфизма.

Наблюдение за 1038 участниками проекта **SOURCE REGISTRY TAVI**, в котором проводили транскапикальную или трансфеморальную имплантацию биопротеза аортального клапана, было продолжено до 1 года. Выживаемость после проведенных вмешательств существенно не различалась — 72,1% и 81,1% соответственно. Причинами смерти в 49,2% случаев являлись несердечные причины — дыхательная, почечная недостаточность, рак, инсульт, болезни желудочно-кишечного тракта.

Предполагалось, что клопидогрел может оказаться неэффективным в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со сниженной функцией CYP2C19, сопровождающейся ограничением образования активного метаболита этого препарата. У части больных в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых проектах **CURE** и **ACTIVE** проводилось генетическое исследование. Установлено, что генетический полиморфизм не оказывал существенного влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений при лечении клопидогрелом. По результатам исследования **CURE ACTIVE** эффективность и безопасность длительной терапии клопидогрелом не зависит от генетических особенностей пациентов, но это не исключает влияния генетического полиморфизма при лечении острых состояний в кардиологии.

COPPS — первое рандомизированное исследование колхицина в профилактике постперикардиотомического синдрома, возникающего у 10–45% пациентов после операции на сердце. Из 360 больных 77% подвергались коронарному шунтированию. Лечение колхицином или плацебо продолжалось 1 мес и через 1 год

постперикардиотомический синдром встречался у 8,9% против 21,1% пациентов соответственно ($p = 0,002$). Колхицин также снижал суммарную частоту госпитализаций, тампонады сердца, констриктивного перикардита и рецидивов болезни ($p = 0,024$). Частота побочных эффектов, в основном желудочно-кишечных, при приеме колхицина и плацебо существенно не различалась (8,8% против 5,0%, $p = 0,213$).

Через 4 года наблюдения в крупном международном регистре **REACH** осталось 34 436 больных. При включении в работу пациенты имели ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярную патологию, атеросклероз периферических артерий с симптомами или множественные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Важнейшими предикторами осложнений по данным регистра являлись многососудистое атеросклеротическое поражение (риск в 1,99 раза выше по сравнению с наличием только факторов риска), ХСН (риск выше в 1,71 раза, чем при ее отсутствии), ишемические события в последний год (риск выше в 1,71 раза по сравнению с их отсутствием), сахарный диабет (риск выше в 1,44 раза по сравнению с отсутствием диабета). Перечисленные группы пациентов с высоким риском осложнений требуют наиболее активного терапевтического вмешательства.

В регистр **ACCESS** включали 9732 больных, госпитализировавшихся в стационары Африки, Среднего Востока и Южной Америки по поводу инфаркта миокарда с подъемами (45%) или без подъемов (52%) сегмента ST. Наибольшая смертность за 12 мес после инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST наблюдалась в Африке, а самой частой ее причиной являлась внезапная остановка сердца. Без реперфузионного лечения оставались 60% больных с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST, тромболитическая терапия проводилась в 30% случаев, первичная коронарная ангиопластика — в 26% случаев. Медикаментозное лечение в более значительной степени соответствовало действующим рекомендациям.

Представлены результаты 5-летнего наблюдения за британскими ($n = 2065$) и бельгийскими ($n = 1656$) участниками регистра **GRACE**, перенесшими инфаркт миокарда с подъемами или без подъемов сегмента ST, нестабильную стенокардию. Подтверждена высокая прогностическая значимость шкалы риска GRACE в отношении предсказания смертельного исхода и инфаркта миокарда в ближайшие 5 лет. Заболеваемость инфарктом миокарда, инсультом, частота госпитализаций, а также смертность оказались выше у больных, перенесших инфаркт миокарда без подъемов сегмента ST или нестабильную стенокардию, по сравнению с пациентами после инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST.

В исследовании **RIKS HIA** выполнено сравнение проводившихся способов лечения и его результатов у больных, госпитализировавшихся

в стационары Швеции по поводу инфаркта миокарда с подъемами или без подъемов сегмента ST. Сопоставлены данные за 1996–1997 гг. ($n = 15248$) и 2006–2007 гг. ($n = 29176$). Внедрение и более широкое применение реперфузионной терапии, в частности чрескожного коронарного вмешательства, препаратов с доказанной прогностической эффективностью (аспирин, клопидогрел, гепарин и низкомолекулярные гепарины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II, статины) привело к снижению 30-дневной и 12-месячной смертности после инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST с 11,7% до 5,1% и с 21,9% до 12,9%. После инфаркта миокарда без подъемов сегмента ST 30-дневная и 12-месячная смертность снижалась с 12,9% до 6,3% и с 19,0% до 11,2%.

В проекте **PACE** сопоставлялось влияние бивентрикулярной ($n = 89$) и правожелудочковой ($n = 88$) электрокардиостимуляции у больных с брадикардией, имевших фракцию выброса левого желудочка 45% и выше. Систолическая диссинхрония левого желудочка, устанавливавшаяся по результатам тканевого доплеровского исследования, через месяц реже выявлялась у больных с бивентрикулярной, чем с правожелудочковой электрокардиостимуляцией (15% случаев против 52%, $p < 0,001$). Наличие ранней систолической диссинхронии ассоциировалось с достоверным снижением фракции выброса левого желудочка через 12 мес.

Результаты исследования **CARE HF** по применению ресинхронизирующей терапии у больных с ХСН впервые представлялись в 2005 г. Из 813 пациентов, первоначально включенных в проект, к осени 2009 г. выжили и остались доступными для наблюдения 309 человек. Среди них, по данным проекта **CARE HF LTFU**, ресинхронизирующая терапия снижала смертность на 23% ($p = 0,007$) по сравнению с контролем. Выживаемость может оказаться еще выше, если использовать аппараты для ресинхронизирующей терапии с дополнительной функцией дефибриллятора.

В проекте **TREAT** применение дарбепоэтина (вещества, стимулирующего образование эритропоэтина) у больных сахарным диабетом 2-го типа не привело к снижению суммарной частоты смертельных исходов, развития инфаркта миокарда, ишемии миокарда, сердечной недостаточности и инсульта по сравнению с плацебо. Дополнительный анализ данных исследования позволил выявить предикторы неблагоприятного исхода в обследованной популяции. Среди известных факторов оказалась сердечная недостаточность, наличие которой повышало риск осложнений в 1,74 раза ($p < 0,0001$). Неожиданной оказалась прямая связь между повышением уровней N-концевого

фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, уровнем тропонина T, а также риском ухудшения функции почек.

В глобальном регистре **REALISE-AF** оценивалось современное лечение 15 523 больных с различными формами фибрилляции предсердий в Северной Америке и Западной Европе. У большинства пациентов имелась постоянная форма фибрилляции предсердий, поэтому неудивительно, что в регистре в целом стратегия урежения частоты желудочковых сокращений выбиралась в 58% случаев. По сравнению с предыдущими сообщениями отмечалось некоторое повышение качества проводимой антитромботической терапии с целью профилактики тромбоэмболий.

В исследовании **KYOTO HEART** участвовали 3031 житель Японии с неконтролируемой артериальной гипертензией и высоким риском осложнений, после рандомизации дополнительно получавшие валсартан или терапию без блокатора рецепторов к ангиотензину II. По результатам дополнительного анализа валсартан достоверно снижал суммарный риск инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и стенокардии при первичной (на 56%) и вторичной (на 37%) профилактике осложнений. Сопоставлены результаты лечения в 4 группах — валсартан + антагонист кальция ($n = 773$), валсартан + не антагонист кальция ($n = 744$), не блокатор рецепторов к ангиотензину II + антагонист кальция ($n = 1034$), не блокатор рецепторов к ангиотензину II + не антагонист кальция ($n = 480$), частота событий, относившихся к первичной конечной точке исследования, составляла в них 5,0%, 6,0%, 9,8% и 11,0% соответственно. При этом средний уровень артериального давления в группах существенно не различался. Валсартан предупреждал развитие стабильной ($p = 0,01$), но не влиял на нестабильную стенокардию ($p = 0,10$).

Субанализ результатов исследования **JIKEI HEART**, в котором японские больные на фоне стандартной терапии артериальной гипертензии дополнительно получали валсартан или терапию без блокатора рецепторов к ангиотензину II, проводился у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Применение валсартана сопровождалось снижением частоты стенокардии на 72% ($p = 0,00008$), сердечной недостаточности — на 68% ($p = 0,02402$), однако случаи инфаркта миокарда не уменьшались. Уровень артериального давления в группах сравнения существенно не различался, но индекс массы миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии оказался значительно ниже в группе валсартана ($p < 0,001$).

Следующий Конгресс Европейского общества кардиологов планируется провести с 27 по 31 августа 2011 г. в Париже (Франция).

**КОНГРЕС ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ
(Стокгольм, 2010)**

С. Г. КАНОРСЬКИЙ

Дано стислу характеристику чотирьох нових європейських Рекомендацій щодо лікування серцево-судинних захворювань, звіти про наукові сесії Hot Line та Clinical Trial Update конгресу Європейського товариства кардіологів 2010 р.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, клінічні дослідження, рекомендації щодо лікування.

**CONGRESS OF EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
(Stockholm, 2010)**

S. G. KANORSKY

Four new European recommendations on treatment of cardiovascular diseases are characterized. Report about scientific sessions Hot Line and Clinical Trial Update of the Congress of European Society of Cardiology (2010) is given.

Key words: cardiovascular diseases, clinical trials, recommendations on treatment.

Поступила 10.09.2010
