С. Г. КАНОРСКИЙ, М.Н. МАМЕДОВ

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

2010-2025 годы

В настоящий сборник вошли результаты наиболее важных международных клинических исследований, представленных за 2010-2025 годы. Авторы сборника систематизировали исследования по 21 разделу. Материалы включают факторы риска, антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, лабораторную и инструментальную диагностику, нарушения ритма, инвазивную кардиологию, патологию клапанов сердца, интенсивную терапию в кардиологии и многое другое.

Издание предназначено для исследователей, преподавателей ВУЗов, кардиологов, клинических фармакологов, эндокринологов, врачей функциональной диагностики и кардиохирургов.

Кардиопрогресс
Москва
2026

Мамедов М.Н., Канорский С.Г.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ (2010-2025 ГОДЫ)

КАРДИОПРОГРЕСС

МОСКВА

2026

УДК 614.23

ББК 51.1

М 22

Мамедов М.Н., Канорский С.Г.
МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ. М.: КАРДИОПРОГРЕСС, 2026. 316 с.

ISBN 978-5-9905730-6-2

В настоящий сборник вошли результаты наиболее важных международных клинических исследований, представленных за 2010-2025 годы. Авторы сборника систематизировали исследования по 21 разделу. Материалы включают факторы риска, антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, лабораторную и инструментальную диагностику, нарушения ритма, инвазивную кардиологию, патологию клапанов сердца, интенсивную терапию в кардиологии и многое другое.

Издание предназначено для исследователей, преподавателей ВУЗов, кардиологов, клинических фармакологов, эндокринологов, врачей функциональной диагностики и кардиохирургов.

Для цитирования. Мамедов М.Н., Канорский С.Г. Международные клинические исследования в кардиологии. М.: Кардиопрогресс. 2026. 316 с. ISBN 978-5-9905730-6-2

For citation. Mamedov M.N., Kanorsky S.G. International clinical trials in cardiology. M.: Cardioprogress. 2026.316 p. ISBN 978-5-9905730-6-2

ISBN 978-5-9905730-6-2 ©Кардиопрогресс, 2026

Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в любом формате или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотографирование, цифровую запись или иные средства копирования или сохранения информации без письменного разрешения.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..….....4

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..…….…….6

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ…….…..….....7

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ССЗ…….…..……14

ФАКТОРЫ РИСКА ССЗ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА……..……..29

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ…….....…….41

КОРРЕКЦИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА……..…….58

ССЗ И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА……...……..71

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ…….……82

СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ…….….114

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ……..…...117

ИНФАРКТ МИОКАРДА…….…...….125

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ…….……142

НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ И РИТМА СЕРДЦА…….…….169

ИНВАЗИВНАЯ АРИТМОЛОГИЯ……175

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ…….… .188

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ……...218

ПАТОЛОГИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА…….251

ЭНДОКАРДИТЫ, МИОКАРДИТЫ И ПЕРИКАРДИТЫ..…….262

КАРДИОМИОПАТИИ……265

КОМОРБИДНОСТЬ В КАРДИОЛОГИИ……..270

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ……285

КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ…….290

ИСКУСТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В КАРДИОЛОГИИ ……...291

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ……...……...293

ВВЕДЕНИЕ

Уважаемые коллеги!

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются серьезной медико-социальной проблемой во всем мире, в том числе и в России. С целью снижения заболеваемости и смертности активно внедряются программы профилактики и лечения ССЗ. За последние годы опубликованы результаты ряда масштабных клинических исследований, которые легли в основу разработки международных и национальных рекомендаций по борьбе с ССЗ. На ежегодных европейских конгрессах кардиологов уделяется особое внимание новым достижениям мировой кардиологии за пошедший год. Традиционно, в сессиях Hot Line и Clinical Trial Update (самые посещаемые мероприятия) представляются специально отобранные 30-40 исследований. Формат представления позволяет получить объективные данные о том или другом исследовании. После представления результатов каждого исследования выступают оппоненты с дальнейшей дискуссией и выводами о значимости исследований.

В настоящий сборник вошли результаты наиболее важных международных клинических исследований, представленных за 2010-2025 годы. Авторы сборника систематизировали исследования по 21 разделу. Материалы включают факторы риска, антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, лабораторную и инструментальную диагностику, нарушения ритма, инвазивную кардиологию, патологию клапанов сердца и интенсивную терапию в кардиологии. В конце приводится список рекомендованной литературы.

Необходимо подчеркнуть, что в России результаты международных кардиологических клинических исследований впервые представляются в таком формате.

Издание предназначено для исследователей, преподавателей ВУЗов, кардиологов, терапевтов, клинических фармакологов, врачей функциональной диагностики и кардиохирургов.

Авторы выражают благодарность за проявленный интерес к изданию. Свои пожелания и замечания можете отправить по электронной почте mmamedov@mail.ru.

Авторы издания

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
АТФ — аденозинтрифосфат
БАБ — бета-адреноблокаторы
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ — инфаркт миокарда
ККТ — коронарная компьютерная томография
ЛЖ — левый желудочек
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОКС — острый коронарный синдром
ОКТ — оптическая когерентная томография
ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
СД — сахарный диабет
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
СССУ — синдром слабости синусового узла
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ФК — функциональный класс
ФП — фибрилляция предсердий
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭКС — электрокардиостимуляция
AAIR — частотно адаптивная одиночная предсердная электрокардио-стимуляция
DDDR — частотно адаптивная двухкамерная электрокардиостимуляция

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение

Рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ) проводятся с середины XX века и являются основой доказательной медицины, на их основе принимаются научно-обоснованные решения. РКИ явились ответом научного сообщества на проведение экспериментов на людях во время Второй мировой войны в фашистских концлагерях. РКИ предполагают использование тонких и чувствительных операционных и статистических методов во время проспективного исследования, в котором сопоставляемые группы получают различные виды анализируемых вмешательств, причем лица контрольной группы – стандартное современное лечение. Для анализа результатов РКИ применяют статистические методы, определяющие научную обоснованность получаемых выводов. РКИ оптимально подходят для оценки эффективности/безопасности лечения и обеспечивают низкую вероятность возникновения систематической ошибки. Недостатками РКИ являются сложность выполнения и невозможность распространения результатов на популяции больных, не включавшихся в работу.

Отличительной особенностью современных РКИ является неукоснительное следование этическим нормам. Перед началом любого крупного РКИ его протокол должен быть одобрен национальным и региональным Комитетом по этике, который далее в обязательном порядке информируется о серьезных побочных эффектах, возникающих в ходе РКИ и всех изменениях в протоколе. До включения в исследование его потенциальный участник должен на добровольной основе подписать информированное согласие, в котором в доступной форме излагаются цель исследования, возможные осложнения или неудобства, преимущества, связанные с участием больного в исследовании, и альтернативные методы

лечения. Пациент должен быть проинформирован о том, что решение о его участии или неучастии в данном клиническом исследовании на любом этапе выполнения никак не отразится на дальнейшей тактике его ведения, и он в любой момент может прекратить свое участие в РКИ.

Конечные точки

Существуют «жесткие» и «мягкие» (суррогатные) конечные точки, оцениваемые в РКИ. К жестким конечным точкам относят, например, общую и сердечно-сосудистую смертность, инсульт, инфаркт миокарда. Примерами суррогатных конечных точек являются гипертрофия левого желудочка, фракция выброса, уровень липидов, глюкозы крови и т.д. В последнее время в РКИ стали широко использоваться так называемые комбинированные конечные точки, объединяющие сразу несколько показателей.

Еще одной особенностью современных РКИ является проведение субисследований в рамках основного РКИ, которые используют дополнительные методы обследования и позволяют ответить на вопросы, остававшиеся за рамками основного РКИ.

Длительность исследования (интервал времени от момента рандомизации больного и осуществления вмешательства до момента оценки конечного исхода заболевания) определяется целью и задачами исследования, зависит от характера патологии, особенностей естественного течения заболевания, риска развития исследуемых осложнений и времени, необходимого вмешательству для оказания потенциального влияния на выбранные конечные точки.

Выбор больных

Вторым по значимости разделом РКИ (после формулирования цели и задач исследования) является определение критериев включения и исключения из исследования. Критерии включения предопределяются целью исследования, более широкие из них облегчают набор пациентов и позволяют экстраполировать полученные результаты на большую

популяцию больных. Однако в этом случае существует опасность формирования разнородных исследуемых групп больных как по исходным клинико-демографическим показателям, так и по эффективности тестируемого вмешательства. Обычно в РКИ включают пациентов со средней тяжестью заболевания, хотя у пациентов с исходно более высоким риском осложнений можно в более короткие сроки оценить эффект вмешательства на жесткие конечные точки. Группа пациентов с низким риском и легким течением заболевания требует длительного наблюдения и потенциально менее перспективна в отношении получения статистически значимого эффекта вмешательства, тогда как в реальности оно может оказаться результативным.

Критерии исключения должны минимизировать возможность ошибок при проведении исследования (например, исключение из исследования больных с терминальной стадией заболевания, резко сниженной функцией печени и/или почек). Если данный контингент пациентов не является предметом РКИ, в него обычно не включают несовершеннолетних, женщин в период беременности и лактации или не использующих контрацепцию, онкологических и психически больных. В целом, чем крупнее РКИ и чем быстрее его планируют завершить, тем шире должны быть критерии включения, а критериев исключения следует использовать меньше.

Размер исследования

Небольшое количество пациентов в РКИ обычно не позволяет добиться однородности сравниваемых групп и достоверного эффекта вмешательства. Типичным исходным показателем, необходимым для расчета размера РКИ, является ожидаемый исход заболевания при стандартном общепринятом лечении на момент планирования исследования. Кроме этого, весьма полезными оказываются данные недавно завершившихся РКИ аналогичной направленности. Чем больше ожидаемое различие в эффекте между

сопоставляемыми вариантами лечения в опытной и контрольной группах, тем меньше окажется необходимое число наблюдений.

При проведении исследования очень важно получить достоверную информацию об эффективности вмешательства в возможно более сжатые сроки. Для этого используют многоцентровые (часто международные) РКИ с едиными программой и методам наблюдения, что позволяет получить сопоставимые данные разных в разных лечебных учреждениях.

Рандомизация

Надежность данных РКИ прямо зависит от сопоставимости сравниваемых групп. Категорически нельзя сравнивать группы, в одну из которых были включены пациенты с анализируемым вмешательством, а в другую – отказавшиеся от участия в РКИ и получавшие «традиционную» терапию. Также нельзя сопоставлять результаты нового метода лечения в разных клиниках, если они не проводили его оценку по одному общему протоколу, из-за различий в технической оснащенности, квалификации кадров и принятых стандартах лечения. Аналогичные недостатки имеет и метод «исторического контроля», предполагающий сравнение изучаемого и проводившегося ранее лечения.

К рандомизации также не относятся методы, при которых больных распределяют в опытную и контрольную группы в порядке поступления, по начальным буквам имен и фамилий, по нечетным и четным дням включения в исследование, дате дня рождения. При таком отборе врач может предвзято включить пациента с хорошим, по его мнению, эффектом от вмешательства в «правильную» группу и наоборот.

Рандомизация является ключевым моментом при проведении РКИ. Она должна обеспечить случайное распределение больных, не зависящее от желания врача или каких-либо других факторов, и сопоставимость сравниваемых групп по клинико-демографическим характеристикам пациентов, тяжести основного исследуемого заболевания, сопутствующей

патологии и проводимой терапии. При рандомизации необходимо соблюсти ключевое условие – непредсказуемый характер распределения больных в группы, когда нельзя предугадать, в группу вмешательства или группу контроля попадет пациент. Ни больной, ни исследователь не должны знать, в какие группы распределяются пациенты. Это достигается при использовании «слепого», «двойного слепого» отбора. Если все лица исследовательского центра, общающиеся и работающие с пациентами, не знают, кто из них какое лечение получает, то это «двойное слепое исследование».

Анализ и интерпретация результатов

Главной задачей статистического анализа РКИ является установление значимых различий по исходам (конечным точкам) между группой с анализируемым вмешательством и контрольной группой. Для получения объективной информации об эффективности вмешательства в анализ необходимо включать всех первоначально рандомизированных больных (intention-to-treat analysis), а не только тех, которым лечение проведено в строгом соответствии с протоколом исследования (on protocol analysis). Выбывание пациентов из исследования по разным причинам (отказ от дальнейшего участия, побочные эффекты и плохая переносимость лечения, нарушения протокола пациентами или исследователями) не должно превышать 15% от исходного числа рандомизированных больных. В этом случае результаты можно признать надежными.

В настоящее время для проведения РКИ разработаны этические и методологические стандарты. Необходимо помнить о том, что плацебо-контролируемые исследования оправданы только тогда, когда не существует альтернативного способа лечения, эффективность которого не вызывает сомнений.

В 1998 году предложена рейтинговая система оценки клинических исследований, где с возрастанием порядкового номера доказательности качество клинических исследований снижается. Уровни принято обозначать

римскими цифрами (I, II, III, IV) или буквами латинского алфавита (A, B, C, D). Цифры обозначают уровень доказательности результатов научных исследований. Буквы обозначают уровень доказательности принятых рекомендаций.

Класс (уровень) I (A): большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Класс (уровень) II (B): небольшие рандомизированные контролируемые исследования, в которых статистические расчёты проводятся на ограниченном числе пациентов.

Класс (уровень) III (C): нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.

Класс (уровень) IV (D): выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме.

В международных клинических рекомендациях, как правило, применяют классы рекомендаций и уровни доказательств, представленные в следующих таблицах.

Классы рекомендаций

Классы	Определение	Формулировка для использования
Класс I	Доказательства и/или общее согласие, что данное лечение или процедура выгодно, полезно, эффективно	Рекомендовано или показано
Класс II	Противоречивые доказательства и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или процедуры	
Класс IIa	Больше доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности	Должно быть рассмотрено
Класс IIb	Полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств/определенного мнения	Может быть рассмотрено

Класс III	Доказательства или общее согласие с тем, что данное лечение или процедура не являются полезным/эффективным, а в некоторых случаях может быть вредным	Не рекомендовано

Уровни доказательств

Уровень доказательства А	Данные получены из нескольких рандомизированных клинических исследований или метаанализа
Уровень доказательства В	Данные получены из одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательства С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ССЗ

Компьютерная томография коронарных артерий неинвазивным способом выявляет их стенозирование, но не определяет, вызывает ли этот стеноз ишемию. В исследовании **DeFacto (2012 г.)** у 252 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) оценивались анатомические изменения и коронарный кровоток в 406 артериях с помощью компьютерной томографии, коронарной ангиографии, неинвазивной оценки дробного резерва кровотока при помощи компьютерной томографии. Последняя методика показала диагностическую точность 73% (против 64% при обычной компьютерной томографии), чувствительность 90%, специфичность 54%, положительную прогностическую ценность 67% и отрицательную прогностическую ценность 84%. Неинвазивная оценка дробного резерва коронарного кровотока в наибольшей степени подходит для исследования функциональной значимости стенозов средней степени тяжести, способна снизить частоту имплантации стентов, повысить выживаемость без больших коронарных осложнений.

В исследовании **CORE320 (2012 г.)** сравнивалась диагностическая точность компьютерной томографии коронарных артерий в сочетании с перфузионной визуализацией миокарда и коронарной ангиографии в сочетании с однофотонной компьютерной перфузионной визуализацией миокарда. Все исследования успешно выполнены у 381 пациента с факторами риска ИБС. Диагностическая точность первой (неинвазивной) методики не уступала второй (инвазивной), в частности у больных с коронарными стенозами 50-70% и более, требующими реваскуляризации. Оценивавшаяся неинвазивная методика позволяет снизить дозу облучения пациента, но еще не упоминается в текстах рекомендаций, остается недоступной в большинстве кардиологических центров.

Высокочувствительный тропониновый тест имеет разные границы нормы для мужчин и женщин. В исследовании **High-STEACS (2013 г.)** участвовали 1126 больных (46% женщин) с подозрением на ИМ. Диагноз ИМ устанавливался двумя независимыми кардиологами с использованием высокочувствительного теста на тропонин I с раздельными диагностическими порогами (34 нг/л для мужчин и 16 нг/л для женщин против 50 нг/л для обоих полов в повседневной клинической практике). В результате существенно повышалась частота диагностики ИМ у женщин (с 13% до 23%, $p<0,001$) и в меньшей степени у мужчин (с 23% до 24%, $p=0,021$). Женщин с подозрением на ИМ реже направляют к кардиологу, на коронарную ангиографию и реваскуляризацию по сравнению с мужчинами, что может сопровождаться ошибками в диагностике и лечении. Высокочувствительный тропониновый тест способен улучшить клинические исходы у женщин с подозрением на ОКС.

В исследовании **BACC (2015 г.)** у 1045 больных с остро возникшей болью в груди сравнивались две тактики биохимической диагностики ИМ. При первой тактике ИМ констатировали при уровне тропонина I выше 6 нг/л в период 0-1 час от начала симптомов или его подъеме до 12 нг/л через 3 часа. Вторая (стандартная) тактика предполагала диагностику ИМ при уровне тропонина I от 27 нг/л. Пациентов с установленным ИМ лечили в стационаре, остальных выписывали домой. В течение 6 месяцев последующего наблюдения смертельный исход отмечался в 0,79% случаев при первой и 1,73% - при второй тактике диагностики ИМ. При оценке первой тактики на двух независимых когортах ($n=4009$) определены ее высокие отрицательная (99,2-99,7%) и положительная прогностические ценности (80,4-81,5%).

Раннее выявление и лечение ремоделирования сердца является критически важным, так как в начале развития этот процесс может быть остановлен. В исследовании **DOPPLER-CIP (2015 г.)** у 676 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (с положительным стресс-тестом,

коронарной реваскуляризацией в анамнезе) устанавливали неинвазивно определяемый параметр, лучше других предсказывающий последующее ремоделирование сердца. Пациенты подвергались минимум двум визуализирующим исследованиям, в том числе эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии и однофотонной позитронно-эмиссионной компьютерной томографии, получали оптимальную медикаментозную терапию в течение 2 лет. По результатам заключительного обследования часть больных имели признаки ремоделирования сердца и лучшим его предиктором неожиданно оказался небольшой конечный диастолический объем ЛЖ. При исходной величине этого показателя меньше 145 мл вероятность ремоделирования составляла 25-40%, а при значении более 145 мл – на 20% меньше ($p<0,001$). Исходное увеличение толщины стенок ЛЖ существенно повышало риск развития ремоделирования ($p=0,003$).

У пациентов с симптомами, заставляющими предполагать наличие ИБС, компьютерная томография коронарных артерий улучшает отбор больных для коронарной ангиографии по сравнению с нагрузочным тестированием. Подобная эффективность новой неинвазивной технологии измерения фракционного резерва кровотока при помощи компьютерной томографии ранее не была установлена. В исследование **PLATFORM (2015 г.)** включили 584 пациента с новым болевым синдромом, из которых у 204 проводилось плановое неинвазивное исследование коронарного русла, а у 380 – плановая инвазивная коронарная ангиография (у 187 больных она выполнялась непосредственно, а 193 пациента первоначально подвергались измерению фракционного резерва кровотока при помощи компьютерной томографии). Первичной конечной точкой являлась доля больных, у которых при плановой коронарной ангиографии не выявлялась обструкция артерий (отсутствие стенозирования минимум на 50% и фракционного резерва кровотока менее 0,80). В группе планового инвазивного обследования у 117 из 193 пациентов неинвазивно полученные данные позволили отменить инвазивную коронарную ангиографию. У оставшихся 76 больных только 12% не имели

коронарной обструкции по данным инвазивного исследования, тогда как среди непосредственно подвергавшихся инвазивной коронарной ангиографии обструкция артерий не выявлялась в 73% случаев (p<0,0001). Средняя доза облучения была аналогичной при неинвазивном и инвазивном обследовании (9,9 против 9,4 мЗв соответственно; p=0,20). Частота проведения реваскуляризации миокарда при двух тактиках диагностики оказалась сопоставимой. Не наблюдалось ишемических событий в течение 90 дней среди пациентов, которым отменяли инвазивную ангиографию на основании результатов неинвазивного исследования коронарного русла. Среди 204 пациентов, перенесших плановое неинвазивное измерение фракционного резерва кровотока при помощи компьютерной томографии, не уменьшилось количество больных без коронарной обструкции по сравнению со стандартным обследованием по данным инвазивной ангиографии через 3 месяца (p=0,95). Компьютерная томография коронарных артерий с измерением фракционного резерва кровотока – возможная и безопасная альтернатива инвазивной коронарной ангиографии, снижающая частоту инвазивного исследования, не выявляющего обструкцию артерий.

Около 2/3 пациентов, подвергающихся коронарной ангиографии, не имеют обструктивной коронарной болезни сердца. Компьютерная томография коронарных артерий – неинвазивное исследование, позволяющее исключать коронарную болезнь сердца, но ее эффективность не была установлена. В исследовании **CONSERVE (2016 г).** 1503 стабильных пациентов с показаниями для плановой коронарной ангиографии рандомизировали для проведения рутинной или избирательной ангиографии на основании результатов компьютерной томографии. В группах рутинной и избирательной коронарной ангиографии обструктивная коронарная болезнь сердца выявлялась у 21% и 25% (p=0,10), отсутствие стеноза хотя бы одной коронарной артерии – у 79% и 75% (p=0,12) обследованных соответственно. В течение 12 месяцев наблюдения события, отнесенные к первичной конечной точке (смерть, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия,

инсульт, реваскуляризация или госпитализация из-за сердечно-сосудистой причины) отмечались у 4,6% больных в обеих группах (p=0,99) без существенных различий при сравнении частоты каждого из осложнений. В группе избирательной коронарной ангиографии частота ее проведения снижалась на 78%, реваскуляризации – на 41% (p<0,001), а затраты на лечение уменьшались на 50% (p<0,001) без ухудшения исходов.

DOCTORS (2016 г.) – первое рандомизированное исследование, в котором оценивалось значение ОКТ в оптимизации результатов ЧКВ у 240 больных с ОКС без подъемов сегмента ST. Сопоставлялись ЧКВ с ОКТ до и после нее (группа ОКТ), а также ЧКВ по результатам обычной коронарной ангиографии (группа ангиографии). Первичная конечная точка – функциональный результат ЧКВ (средний фракционный резерв кровотока в артерии) оказался лучше в группе ОКТ (0,94±0,04 против 0,92±0,05; p=0,005) и значение этого показателя больше 0,90 также достигалось существенно чаще (82,5% против 64,2% случаев) в группе ангиографии. Не наблюдалось достоверных различий частоты инфаркта миокарда 4а типа (33% против 40%; p=0,28) при идентичной частоте осложнений ЧКВ (5,8%) и обусловленной контрастом нефропатии (1,6%) в группах ОКТ и ангиографии. После ЧКВ ОКТ показала неполное раскрытие стента у 42%, неполное прилегание стента у 32% пациентов, неполное покрытие поражения в 20% и диссекцию края в 37,5% случаев. Это повлекло за собой более частое применение дополнительной дилатации стента в группе ОКТ (43% против 12,5% в группе ангиографии; p<0,0001) и обеспечивало меньший остаточный стеноз (7,0±4,3% против 8,7±6,3%; p=0,01). У больных с ОКС без подъемов сегмента ST ЧКВ под контролем ОКТ улучшает фракционный резерв кровотока в артерии без увеличения частоты осложнений процедуры или острого повреждения почек.

У пациентов с подозрением на ИБС инвазивная ангиография выполняется неоправданно часто. В исследовании **CE-MARC 2 (2016 г.)** участвовали 1202 пациентов с клинической вероятностью ИБС 49,5±23,8%,

которых после рандомизации обследовали в соответствии со стандартом, принятым в Великобритании (n=240), с использованием МРТ (n=481) или ПСМ с помощью однофотонной-эмиссионной компьютерной томографии (n=481). Первичная конечная точка включала признаки отсутствия необходимости коронарографии (нормальный фракционный резерв кровотока (более 0,80) или отсутствие стеноза ≥70% по данным количественной коронарографии в 1 просмотре или ≥50% в 2-х ортогональных просмотрах всех коронарных артерий диаметром ≥2,5 мм). При медиане наблюдения 15,8 месяца частота проведения коронарографии составляла 42,5%, 17,7% и 16,2%, причем ненужной ангиографии – 28,8%, 7,5% (p<0,001) и 7,1%, а частота больших ССО 1,7%, 2,5% и 2,5% в группах стандартного ведения, МРТ и ПСМ соответственно. У больных с подозрением на ИБС использование МРТ-диагностики снижает вероятность ненужной ангиографии в течение 12 месяцев по сравнению со стандартным ведением без существенных различий между применением МРТ и ПСМ, а также без ухудшения клинических исходов.

В исследовании **PACIFIC (2016 г.)** определяли предпочтительный способ неинвазивной оценки перфузии миокарда и тяжести коронарных стенозов. Первоначально 208 пациентов с подозрением на ИБС подвергались инвазивной коронарографии с определением фракционного резерва кровотока, что выявляло гемодинамически значимые коронарные стенозы у 44,2% больных. Затем у обследованных сопоставлялись данные ПЭТ, ОЭКТ, ККТ и, для объединения функциональных и анатомических данных, их комбинации (ПЭТ и ККТ или ОЭКТ и ККТ). Сравнение результатов неинвазивных исследований и инвазивной коронарографии показало, что ПЭТ значительно точнее (85%) для диагностики коронарной ишемии по сравнению с ККТ (74%, p<0,01) и ОЭКТ (77%, p<0,01). Чувствительность неинвазивных методов диагностики ПЭТ, ККТ и ОЭКТ составляла 87%, 90% и 57%, а специфичность – 60%, 94% и 84% соответственно. Диагностическая точность не повышалась при комбинировании ККТ с ОЭКТ или ПЭТ.

Польза систематического выявления атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов и агрессивной вторичной профилактики (упреждающая стратегия) по сравнению со стандартным ведением пациентов оценивалась в исследовании **AMERICA (2016 г.)** В группе упреждающей стратегии (n=263), в отличие от группы стандартного ведения (n=258), каждые 6 месяцев проводились инструментальные исследования артерий (допплерультрасонография, компьютерная томография, МРТ), биохимический анализ крови для раннего выявления выраженных многососудистых поражений артерий и максимально интенсивной кардиовазопротективной фармакотерапии, немедикаментозных мероприятий. Через 2 года частота событий первичной конечной точки (смерть, ишемическое осложнение с госпитализацией, доказательство снижения функции органа – острая сердечная недостаточность, новая когнитивная дисфункция, ухудшение функции почек, новая аритмия сердца, злокачественная артериальная гипертензия) составляла 47,4% против 46,9% (ОР 1,03 при 95% ДИ от 0,80 до 1,34) в группах упреждающей стратегии и стандартного ведения. Достоверно не различались также сумма смертельного исхода, инфаркта миокарда, инсульта и любой реваскуляризации (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,58 до 1,50), общая смертность (ОР 0,78; p=0,37), частота развития дисфункции органа (ОР 0,97; p=0,91), большого кровотечения (p=0,73) и госпитализации (p=0,11) в группах упреждающей стратегии и обычного ведения соответственно. Авторы работы объяснили отсутствие превосходства упреждающей стратегии проведением оптимальной терапии в обеих группах.

В исследовании **YEARS (2016 г.)** у 3465 пациентов с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии оценивался модифицированный алгоритм диагностики. В соответствии с этим алгоритмом определение уровня D-димера обязательно для всех пациентов, после чего оцениваются клинические признаки тромбоза глубоких вен (1 балл), наличие кровохаркания (1 балл) и убежденность врача в наличии тромбоэмболии

легочной артерии (1 балл). При 0 баллов и уровне D-димера <1000 нг/мл компьютерная томография не выполняется, а если уровень D-димера >1000 нг/мл компьютерная томография показана. При 1 балле и более, но уровне D-димера <500 нг/мл тромбоэмболия легочной артерии исключается и компьютерная томография не выполняется, но при показателе >500 нг/мл пациент направляется на компьютерную томографию. При использовании этого алгоритма симптоматический венозный тромбоз в течение 90 дней наблюдения отмечался у 0,43% пациентов с исключенной по уровню D-димера тромбоэмболией легочной артерии и у 0,85% больных с исключенной по результатам компьютерной томографии тромбоэмболией легочной артерии. Авторы работы полагают, что отказ от проведения компьютерной томографии у пациентов с низким риском тромбоэмболии легочной артерии устранит ненужное воздействие радиации, контрастных веществ и снизит затраты системы здравоохранения без ухудшения качества диагностики.

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 (2018 г.)** 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 процентиля, 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 процентиля 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% реклассифицированых 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 **HISTORIC (2019 г.)** с участием 32 837 пациентов оценивались различные пороговые уровни сердечного тропонина I, определявшегося высокочувствительным методом, для исключения ИМ и безопасного направления пациентов домой из отделения неотложной помощи, не увеличивая частоту неблагоприятных кардиальных событий. После исходного тропонинового теста выявлялись пациенты с низким риском (уровень тропонина I менее 5 нг/л) и давностью симптомов более 2 часов (или при повторном тесте, если давность симптомов до 2 часов). Пациенты с высоким риском, у которых уровень тропонина I превышал пороговое значение 99-го процентиля с учетом пола, госпитализировались в больницу. Пациенты со средним риском (от 5 нг/л до 99-го процентиля) повторно обследовались через 3 часа, и при уровне тропонина I менее 3 нг/л выписывались, а остальные госпитализировались.

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

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

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

В исследовании **RAPID-TnT (2019 г.)** оценивалась возможность безопасного исключения ИМ у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с подозрением на ОКС, на основании результатов более раннего определения в крови уровня тропонина Т высокочувствительным методом. После рандомизации у пациентов определяли уровень тропонина Т в ранние сроки (0/1-час) с критерием исключения менее 5 нг/л (n=1646) или по стандарту (в течение 0/3-часов) – с критерием исключения менее 29 нг/л (n=1642). В группе раннего определения тропонина Т, по сравнению со стандартным, вероятность выписки из отделения неотложной помощи домой оказалась значительно выше (45,1% против 32,3%; p<0,001), а средняя продолжительность пребывания в отделении – ниже (4,6 часа против 5,6 часа соответственно; p<0,001). За период наблюдения 30 дней события первичной конечной точки (смерть от всех причин или ИМ) регистрировались с равной частотой в группах раннего и стандартного определения уровня тропонина Т (1,0% против 1,0% соответственно; ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,53 до 2,11; для «не хуже» p=0,006, для превосходства p=0,867). Среди пациентов, выписанных из отделения неотложной помощи,

протокол раннего определения уровня тропонина Т имел отрицательную прогностическую ценность 99,6% (95% ДИ от 99,0 до 99,9%) для 30-дневного риска смерти или ИМ.

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

В датском популяционном исследовании **DANCAVAS (2022 г.)** мужчин в возрасте от 65 до 74 лет в соотношении 1:2 приглашали (n=16 736) или не приглашали (n=29 790) для прохождения скрининга на субклинические сердечно-сосудистые заболевания. Рандомизация была основана на сгенерированных компьютером случайных числах и стратифицирована по муниципалитетам. Скрининг включал компьютерную томографию для определения индекса кальция в коронарных артериях и выявления аневризмы аорты, электрокардиографию для диагностики ФП, измерение АД на плече и лодыжке для выявления заболевания периферических артерий и АГ, исследование крови с целью установления СД и гиперхолестеринемии. При анализе по намерению лечить после медианы наблюдения 5,6 года частота смерти от любой причины (первичная конечная точка) составляла 12,6% против 13,1% в группах людей, приглашенных на скрининг, и контроля соответственно (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,90 до 1,00; p=0,06). Коэффициент риска инсульта в приглашенной группе по сравнению с контрольной группой составлял 0,93 (95% ДИ от 0,86 до 0,99); ИМ – 0,91 (95% ДИ от 0,81 до 1,03); расслоения аорты – 0,95 (95% ДИ от 0,61 до 1,49); разрыва аорты – 0,81 (95% ДИ, от 0,49 до 1,35). По прошествии более 5 лет приглашение пройти комплексный сердечно-сосудистый скрининг не привело к значимому снижению смертности от любой причины среди мужчин в возрасте от 65 до

74 лет. Однако эффект от приглашения на скрининг мог оказаться недооцененным, так как его посетили только 63% приглашенных.

ILUMIEN IV (2023 г.). Имелись лишь ограниченные данные о клинических исходах после проведения чрескожного коронарного вмешательства под контролем оптической когерентной томографии в сравнении со стандартной коронарной ангиографией. В группе проведения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со сложными поражениями коронарных артерий под контролем оптической когерентной томографии (n=1233) по сравнению с группой обычной ангиографии (n=1254) отмечалось значимое различие минимальной площади стента (5,72±2,04 мм^2 против 5,36±1,87 мм^2 соответственно; p<0,001) при сходной суммарной частоте неблагоприятных исходов – смерть от кардиальных причин, инфаркт миокарда или реваскуляризация в связи с ишемией в зоне целевой артерии через 2 года (7,4% и 8,2% случаев; p=0,45), а тромбоз стента в течение 2 лет возникал у 0,5% против 1,4% случаев (p=0,02) в группах оптической когерентной томографии и ангиографии, соответственно.

OCTOBER (2023 г.). Пациентам с клиническими показаниями к чрескожному коронарному вмешательству и сложным бифуркационным поражением проводили реваскуляризацию миокарда под контролем оптической когерентной томографии (n=600) или обычной коронарной ангиографии (n=601). При среднем периоде наблюдения 2 года сумма событий первичной конечной точки – смерть от кардиальной причины, инфаркт миокарда или реваскуляризация целевой артерии вследствие ишемии отмечалась значительно реже (у 10,1% пациентов) в группе вмешательства под контролем оптической когерентной томографии, чем в группе обычной коронарной ангиографии (14,1%; p=0,035). Осложнения процедуры встречались с аналогичной частотой в двух сопоставлявшихся группах (6,8% и 5,7% случаев соответственно).

OCTIVUS (2023 г.). У пациентов со значительными поражениями коронарных артерий проводили чрескожное коронарное вмешательство под

контролем оптической когерентной томографии (n=1005) или внутрисосудистого ультразвукового исследования (n=1003). Через 1 год наблюдения частота событий первичной конечной точки – смерть от кардиальных причин, инфаркт миокарда или реваскуляризация в связи с ишемией в зоне целевой артерии составляла 2,5% случаев в группе оптической когерентной томографии и 3,1% – в группе внутрисосудистого ультразвукового исследования (p<0,001 для не меньшей эффективности). Риск контраст-индуцированной нефропатии оказался сходным в сопоставлявшихся группах (p=0,85), а основных осложнений вмешательства было меньше в группе оптической когерентной томографии, чем в группе внутрисосудистого ультразвукового исследования (p=0,047), хотя осложнений, связанных с процедурой визуализации, не наблюдалось.

NITRATE-CIN (2023 г.). Контраст-индуцированная нефропатия при коронарной ангиографии и/или чрескожном коронарном вмешательстве является давней проблемой. Исследователи годами искали способ, кроме гидратации, позволяющий предотвратить такое повреждение почек, и одна за другой эти попытки заканчивались неудачей (примеры – внутривенное введение бикарбоната натрия и перорального N-ацетилцистеина). У пациентов с ОКС без подъемов сегмента ST, направленных на инвазивную коронарную ангиографию и подверженных риску контраст-индуцированной нефропатии (более половины в начале исследования страдали хроническими заболеваниями почек, а 45% – сахарным диабетом), сопоставляли эффективность нитрата калия в дозе 12 ммоль (n=319) и хлорида калия (плацебо; n=321) в капсулах 1 раз в день в течение 5 дней. В группе неорганического нитрата, в сравнении с плацебо, отмечалось значимое снижение риска контраст-индуцированной нефропатии (повышение уровня креатинина ≥26,5 мкмоль/л в течение 48 часов или ≥1,5 раз в течение недели) – 9,1% против 30,5%, (p<0,0001), процедурного ИМ (2,7% против 12,5%; p=0,003) и больших сердечно-сосудистых осложнений в течение года (9,1% против 18,1% случаев; p=0,001).

OCCUPI (2024 г.). Пациентов с анатомически сложными атеросклеротическими поражениями коронарных артерий, требующими ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием, рандомизировали в соотношении 1:1 для прохождения контроля с помощью оптической когерентной томографии (n=803) или стандартного ангиографического контроля (n=801). В течение 1 года наблюдения комбинированная первичная конечная точка (кардиальная смерть, ИМ, тромбоз стента и реваскуляризация целевой артерии) наблюдалась на 38% реже в группе контроля с помощью оптической когерентной томографии, в том числе риск спонтанного ИМ или реваскуляризации целевой артерии – на 64% реже.

WESTCOR-POC (2024 г.). В общей сложности 1494 последовательных пациента с симптомами, указывавшими на ОКС, поступавших в отделение неотложной помощи, были рандомизированы в группу определения сердечного тропонина быстрым (за 8 минут) способом или в группу, где проводилось стандартное тестирование в центральной лаборатории. В каждой группе для установления диагноза сравнивались результаты 0-часового и 1-часового тестов на тропонин. Медиана продолжительности пребывания в отделении неотложной помощи составляла 174 минуты в группе быстрого тестирования по сравнению с 180 минутами в группе стандартного тестирования. Однако среди пациентов, которых врач осматривал раньше (в течение 60 минут), быстрое тестирование сокращало время пребывания в отделении неотложной помощи на 15 минут (147 против 162 минут). У больных с ОКС без подъема сегмента ST быстрое тестирование уменьшало время пребывания в отделении неотложной помощи на 43 минуты по сравнению со стандартным тестированием (в среднем 137 против 180 минут), и пациенты из группы высокого риска быстрее переводились в кардиологическое отделение. Сумма случаев таких исходов как смерть, ИМ и экстренная реваскуляризация в течение 30 дней оказалась сопоставимой в группах быстрого и стандартного тестирования (11,4% против 9,4% соответственно).

PULSE (2025 г.). Исследование проводилось с целью оценки клинической пользы рутинной коронарной компьютерной томографической ангиографии (ККТА) после ЧКВ на незащищенном стенозе ствола левой коронарной артерии. Обследовано 606 пациентов, получивших стенты второго поколения с лекарственным покрытием, которых рандомизировали 1:1 для проведения ККТА через 6 месяцев (эксперимент) или стандартного лечения (контроль). Через 18 месяцев частота событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от всех причин, спонтанный ИМ, нестабильная стенокардия, определенный или вероятный тромбоз стента) в экспериментальной и контрольной группе составляла 11,9% против 12,5% (p=0,80). В группе ККТА, по сравнению с контрольной группой, наблюдались снижение риска спонтанного ИМ (0,9% против 4,9%; p=0,004) и повышение риска реваскуляризации целевого поражения под влиянием результатов визуализации (4,9% против 0,3%; p=0,001), тогда как частота реваскуляризации целевого поражения, обусловленной клиническими данными, была аналогичной (5,3% против 7,2%; p=0,32).

ФАКТОРЫ РИСКА ССЗ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

Через 4 года наблюдения в крупном международном регистре **REACH (2010 г.)** осталось 34436 больных. При включении в работу пациенты имели ИБС, цереброваскулярную патологию, атеросклероз периферических артерий с симптомами или множественные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). 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), СД (риск выше в 1,44 раза по сравнению с отсутствием диабета). Перечисленные группы пациентов с высоким риском осложнений требуют наиболее активного терапевтического вмешательства.

В исследовании **RESPONSE (2010 г.)** оценивался эффект профилактической программы, координируемой медицинскими сестрами, у 754 больных, перенесших ОКС в пределах 8 последних недель. Профилактическая программа основывалась на рекомендациях и фокусировалась на оздоровлении образа жизни (прекращение курения, адекватная физическая нагрузка, нормализация массы тела), контроле факторов риска (АГ, дислипидемии, СД) и повышении приверженности медикаментозной терапии. Выполнялось 4 амбулаторных визита в течение 6 месяцев. Сопоставлялся риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет по шкале SCORE в исходном состоянии, через 6 и 12 месяцев. 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 АД и уровня ЛПНП чаще достигались при проведении специальной программы, а частота курения и впервые выявленного СД в сопоставлявшихся группах существенно не различалась.

Профилактическая программа с участием медицинских сестер на протяжении 6 месяцев способна снижать риск неблагоприятного исхода после перенесенного ОКС, заслуживает внедрения в клиническую практику.

В проекте **EUROACTION PLUS (2011 г.)** участвовало 696 пациентов (137 с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, и 559 с факторами риска их развития, обязательно включая курение), разделенных на группу активного вмешательства с участием медсестер (n=350) и применением варениклина, а также группу обычной медицинской помощи (n=346). Активное вмешательство обеспечивало более частое прекращение курения через 16 недель (51,2% случаев против 18,8%, p<0,0001), соблюдение средиземноморской диеты (p<0,001), рекомендованной физической активности (p=0,002), достижение целевого уровня АД (p=0,03). Однако не отмечалось различий в массе тела, показателях липидного и углеводного обмена между группами.

Задачей проекта **EUROASPIRE III (2011 г.)** являлось моделирование клинической эффективности и затрат при оптимизации вторичной профилактики ИБС в Европе. Анализ экономической эффективности для 8 стран показал в основном положительные результаты при средних дополнительных затратах € 16000 за год жизни с хорошим качеством для одного пациента. Наиболее затратными оказались интенсивное лечение АГ, а также интенсивная липидснижающая терапия. Лишь у небольшой части пациентов с наименьшим риском рецидива осложнений ИБС усиленная вторичная профилактика не рентабельна.

Регистр **PURE (2011 г.)** проводился в 17 странах мира и включал 154996 человек в возрасте от 35 до 70 лет, в том числе пациентов, перенесших ССО (5650 – ишемические коронарные события, 2292 – инсульт). В странах с низким уровнем доходов у 80,2% кардиологических больных не проводилась вторичная профилактика препаратами с доказанной прогностической эффективностью (антитромбоцитарные средства, БАБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов

ангиотензина II (АРА), статины). В странах с высоким уровнем доходов 11,2% таких пациентов не получали адекватного лечения. Различие в частоте назначения статинов достигало 20-кратного. Сельские жители, курящие, более молодые пациенты, женщины, лица с низким уровнем образования, без СД и ожирения лечились сравнительно хуже.

В исследовании **PURE (2012 г.)** проведен анализ влияния макро- и микроэкономического влияния на частоту факторов риска ССЗ у 153996 обследованных из 17 стран 5 континентов. В странах с низким валовым внутренним продуктом (Бангладеш, Индия) население потребляет меньше овощей, фруктов, белков и жиров, калорийность пищи существенно ниже, а потребление углеводов и уровень физической активности выше. В экономически развитых странах чаще отмечается отказ от курения. Различия в рационе питания, физической активности и частоте курения между богатыми и бедными менее выражены среди жителей городов по сравнению с населением сельской местности. Следовательно, профилактические программы в богатых и бедных странах должны различаться.

Связь между мощным **землетрясением в Японии (2012 г.)** 11 марта 2011 года и случаями ССЗ и пневмонии оценивалась с помощью анализа 124152 обращений за скорой медицинской помощью в зоне бедствия с 11 февраля по 30 июня 2011 года. После землетрясения отмечалось резкое увеличение количества вызовов по поводу сердечной недостаточности, ОКС, инсульта, остановки сердца и пневмонии. При этом наблюдался быстрый спад числа ОКС и остановки сердца, тогда как случаи сердечной недостаточности и пневмонии встречались чаще более 6 недель. Второй подъем частоты инсульта и остановки сердца зарегистрирован после наиболее сильных повторных толчков (7 апреля 2011). Очевидна важность интенсивного медикаментозного лечения любых ССЗ после больших землетрясений.

В проект **PURE (2013 г.)** включили 155245 человек в возрасте 35-70 лет из 17 стран с высоким (Канада, Швеция, Объединенные Арабские Эмираты,

n=16110), средним (n=104260) и низким экономическим уровнем (Индия, Бангладеш, Пакистан, Зимбабве, n=34875). Наибольшая распространенность факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдалась в «богатых странах», наименьшая – в «бедных странах» (p<0,0001). Между тем за 3 года наблюдения ИМ, инсульт и сердечная недостаточность регистрировались с частотой 4,3, 5,1 и 6,4 на 1000 человеко-лет, а смерть от сердечно-сосудистой причины – 0,5, 1,3 и 2,7 на 1000 человеко-лет (p<0,0001) в странах с высоким, средним и низким экономическим уровнем соответственно. Для «богатых стран» типично раннее выявление и эффективное лечение заболеваний, тогда как для «бедных стран» характерно слабое развитие медицинской помощи.

Оценен витальный статус 786 французских велосипедистов, которые участвовали в гонке **Tour de France (2013 г.)** за период с 1947 по 2012 год. Причины смерти анализировались с 1968 по 2012 год. Умерло 208 (26%) велосипедистов, главным образом от новообразований (32%) и ССЗ (29%). Их общая смертность оказалась на 41% ниже, чем в аналогичной популяции французов (ОР 0,59, p<0,0001), включая меньшую смертность от новообразований (ОР 0,56, p<0,0001) и ССЗ (0,67, p=0,004) при тенденции к более высокой смертности от внешних причин (1,06, p=0,80). Представленные результаты демонстрируют соотношение возможного положительного влияния высокого уровня тренированности у отобранных здоровых спортсменов и потенциально вредного воздействия чрезмерных физических упражнений в сочетании с вероятным применением допинга.

Повышенная частота сердечных сокращений является общепризнанным маркером риска ССО. Ранее было показано, что ивабрадин улучшает результаты лечения больных со стабильной ИБС, дисфункцией ЛЖ и частотой синусового ритма 70 ударов в минуту и более.
В исследовании **SIGNIFY (2014 г.)** участвовали пациенты со стабильной ИБС без ХСН с частой синусового ритма 70 ударов в минуту и более, в большинстве случаев со стенокардией ≥II функционального класса, ограничивающей их активность. После рандомизации к рекомендованной

терапии добавляли ивабрадин в дозе до 10 мг 2 раза в день (n=9550) (целевая частота сердечных сокращений от 55 до 60 ударов в минуту) или плацебо (n=9552). Через 3 месяца средняя частота синусового ритма составляла 60,7±9,0 ударов в минуту в группе ивабрадина против 70,6±10,1 ударов в минуту в группе плацебо. При медиане наблюдения 27,8 месяца смерть от сердечно-сосудистых причин или несмертельный ИМ (первичная конечная точка) регистрировались в 6,8% и 6,4% случаев (p=0,20) в группе ивабрадина и плацебо соответственно без существенных различий числа случаев смерти от сердечно-сосудистых причин и несмертельного ИМ. Прием ивабрадина ассоциировался с увеличением частоты первичной конечной точки у пациентов со стенокардией, ограничивающей активность, но не у больных без такой стенокардии. Брадикардия отмечалась у 18,0% и 2,3% (p<0,001) больных в группе ивабрадина и плацебо соответственно. Вероятно, у больных стабильной ИБС с нормальной ФВ ЛЖ повышенная частота сердечных сокращений является маркером риска, но не модифицируемой детерминантой исходов.

Предыдущие исследования показали, что люди с идеальным профилем факторов риска имеют очень низкий риск ССЗ, но причинно-следственные связи при сочетании низких уровней ЛПНП и САД оставались неизвестными. B.A. Ference и соавт. **(2016 г.)** использовали данные о сердечно-сосудистых факторах риска от 102773 субъектов из 14 проспективных когортных проектов или исследований случай-контроль. Уровни ЛПНП и САД были использованы в качестве инструментов для «естественной» 2x2 факторной рандомизации в 4 группы. В течение до 32 лет наблюдения отмечалось 14368 больших сосудистых событий, включенных в первичную конечную точку (смерть от ИБС, ИМ, инсульта или реваскуляризация). По сравнению с группой без снижения ЛПНП и САД, субъекты в группе с наименьшим уровнем ЛПНП имели на 54,2% более низкий риск первичной конечной точки (ОР 0,454), люди в группе с наиболее низким уровнем САД – на 44,7% более низкий риск (ОР 0,553), а субъекты

группы с сочетанием наименьших уровней ЛПНП и САД имели на 86,1% более низкий риск больших сосудистых событий (ОР 0,139). Результаты исследования показали, что многолетнее одновременное снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л и САД на 10 мм рт. ст. способно снижать риск ССО почти на 90%.

В исследование **CAMELIA-TIMI 61 (2018 г.)** 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-НТ2С рецепторов серотонина, регулирующий аппетит, снижающий вес при избыточной массе тела и ожирении) по 10 мг 2 раза в день (n=5 135) или плацебо (n=5 083). Через 1 год у 38,7% пациентов в группе лоркасерина и у 17,4% – в группе плацебо наблюдалась потеря веса на ≥5% (отношение шансов 3,01 при 95% ДИ от 2,74 до 3,30; p<0,001), а на ≥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 ССО (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, головная боль, тошнота, 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.

Эпидемиологическое исследование **PURE (2018 г.)** 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, p-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; p-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 поставили под сомнение безопасность длительного его использования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В проекте **FREED (2018 г.)** 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 $м^2$) 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-образна 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.

Задачей исследования **UK Biobank study (2019 г.)** стала оценка пожизненного влияния более низкого уровня холестерина ЛПНП и более низкого систолического АД на риск ССО. Среди 438 952 участников, зарегистрированных в Британском биобанке в период с 2006 по 2010 год с последующим наблюдением до 2018 года, генетически обусловленные показатели ЛПНП и систолического АД использовались в качестве инструментов для разделения участников на группы с пожизненным воздействием более низкого уровня ЛПНП, более низкого систолического АД или обоих этих признаков. Различия в уровнях ЛПНП, систолического АД и частоте ССО сравнивали между группами для определения их связи с риском развития коронарных осложнений в течение жизни.

За период наблюдения у 24 980 человек регистрировалось первое тяжелое коронарное событие (коронарная смерть, нефатальный ИМ или коронарная реваскуляризация). У участников с более низким (на 14,7 мг/дл при сравнении с медианой) генетическим уровнем ЛПНП снижался пожизненный риск больших коронарных осложнений (ОР 0,73 при ДИ 95%, от 0,70 до 0,75; p<0,001), также как и у участников с генетически более низким (на 2,9 мм рт.ст. при сравнении с медианой) уровнем систолического АД (ОР 0,82 при 95% при ДИ от 0,79 до 0,85; p<0,001). В группе с генетическим снижением обоих показателей (ЛПНП на 13,9 мг/дл и систолического АД на 3,1 мм рт.ст. ниже медианы риск тяжелых коронарных событий оказался еще ниже (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,59 до 0,64; p<0,001). В

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

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

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

В проспективном исследовании **PURE (2019 г.)** собраны данные от 155 722 участников из 21 страны в возрасте от 35 до 70 лет, включавшихся в работу в 2005-2016 годах на 5 континентах, кроме Австралии, с последующим наблюдением за ними в среднем 9,5 года. Сопоставлялись причины смерти в странах с низким, средним и высоким уровнем развития экономики, влияние изменяемых факторов риска на развитие ССО (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и ХСН) и смертность в этих типах стран. Согласно полученным данным сердечно-сосудистые заболевания как причина смерти отмечались 43%, 42% и 23% случаев, а рак – в 15%, 30% и 55% случаев в странах с низким, средним и высоким экономическим уровнем, соответственно. Стандартизованные по возрасту и полу показатели общей смертности снижались с увеличением уровня доходов – 13,3, 6,9 и 3,4 на 1000 человеко-лет для стран с низким, средним и высоким экономическим уровнем, соответственно. Анализ по отдельным нозологиям показал, что

низкий уровень доходов ассоциировался с увеличением смертности от сердечно-сосудистых, респираторных заболеваний, травм и инфекций, а также со снижением смертности от рака. Отношение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний к смертности от рака составляло 3,0, 1,3 и 0,4 в странах с низким, средним и высоким экономическим уровнем, соответственно. Наиболее важным фактором сердечно-сосудистого риска являлась АГ, за которой следовал высокий уровень ЛПНП, на третьем месте было загрязнение воздуха. Курение, плохое питание, низкий уровень образования и абдоминальное ожирение оказывали сопоставимое влияние на сердечно-сосудистый риск. В странах с высокими доходами поведенческие и метаболические факторы риска определяли практически весь риск ССЗ, а в странах со средним и низким уровнем доходов отмечалось большее влияние низкого уровня образования и загрязнения воздуха.

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

DANCAVAS II (2025 г). В исследовании живущих в Дании мужчин в возрасте 60-64 года на основе сгенерированных компьютером случайных чисел вызывали для участия в скрининге на предмет субклинических ССЗ для сравнения с контрольной группой (соотношение 1:4). Скрининг включал оценку кальцификации коронарных артерий, аневризм артерий, ФП, заболеваний периферических артерий, АГ, СД и гиперхолестеринемии. Вмешательство предполагало приём статинов, аспирина и наблюдение. Явились на скрининг и прошли его 62,6% (n=3720) из 5946 приглашенных,

контрольную группу составляли 25 322 человек. При анализе по намерению лечить после медианы наблюдения 7,0 лет умерли 9,3% мужчин в группе вмешательства и 9,9% – в контрольной группе (p=0,169), основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события регистрировались у 10,2% и 10,6% (p=0,319), большие кровотечения – у 6,0% и 5,1% (p=0,007) участников соответственно, причем внутричерепные кровотечения – на 23% чаще (p=0,097), желудочно-кишечные кровотечения – на 18% чаще (p=0,014) в группе проведения скрининга с последующим вмешательством.

В исследовании **KYOTO HEART (2010 г.)** участвовал 3031 житель Японии с неконтролируемой АГ и высоким риском осложнений, после рандомизации дополнительно получавший валсартан или терапию без блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). По результатам дополнительного анализа валсартан достоверно снижал суммарный риск инсульта, ИМ, 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 БРА + антагонист кальция (n=1034), не БРА + 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 АД в группах существенно не различался. Валсартан предупреждал развитие стабильной (p=0,01), но не нестабильной стенокардии (p=0,10).

Субанализ результатов исследования **JIKEI HEART (2010 г.)**, в котором японские больные на фоне стандартной терапии АГ дополнительно получали валсартан или терапию без БРА, проводился у пациентов с сопутствующей ИБС. Применение валсартана сопровождалось снижением частоты стенокардии на 72% (p=0,00008), сердечной недостаточности – на 68% (p=0,02402), однако частота случаев ИМ не снижалась. Уровень АД в группах сравнения существенно не различался, но индекс массы миокарда ЛЖ по данным эхокардиографии оказался значительно ниже в группе валсартана (p<0,001).

Дополнительный анализ результатов исследования **KYOTO HEART (2011 г.)** в зависимости от состояния почек проведен у 2929 пациентов с АГ. Суммарная частота ССО у обследованных со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ оказалась значительно выше, чем у больных с более высоким значением этого показателя (11% против 6%,

относительный риск 1,71, p<0,0001). У пациентов с ХБП 4 и 5 стадий первичная конечная точка регистрировалась значительно чаще, чем при сохранной функции почек (соответственно 30% против 7%, p=0,0001 и 27% против 7%, p=0,02). Валсартан существенно снижал риск наступления событий первичной конечной точки у пациентов с ХБП 3-5 стадий по сравнению с терапией, не включавшей БРА (8% против 14%, ОР 0,53, p=0,001), в том числе новые случаи ХСН (p=0,009) и ренальные осложнения (удвоение уровня креатинина или необходимость гемодиализа, p=0,036).

Из 25620 участников исследования **ONTARGET (2011 г.)** (рамиприл против телмисартана и их комбинации у больных с высоким риском ССО) 4629 не соблюдали назначенный режим терапии. Среди них относительный риск сердечно-сосудистой смерти по сравнению с получавшими терапию составлял 2,05, ИМ – 2,24, инсульта – 2,28, госпитализации с ХСН – 2,85, однако новых случаев СД – 0,66 (все различия достоверны, p<0,0001). У пациентов, не соблюдавших изучавшуюся терапию, ССО наступали быстро после остановки лечения, а сами развивавшиеся осложнения приводили к повышению их рецидива в дальнейшем, замыкая порочный круг.

Субанализ исследования **PURE (2012 г.)** был посвящен эпидемиологии и характеру лечения АГ по данным обследования 153996 жителей 17 стран 5 континентов. Распространенность АГ составляла в среднем 40,7%, что позволяет расценивать данное заболевание в качестве глобальной эпидемии. Осведомленность о наличии АГ, частота проведения лечения и его эффективность остаются низкими, особенно среди сельского населения стран с низким уровнем жизни. Однако качество лечения АГ у городского населения стран с разным уровнем экономического развития является сопоставимым.

В проект **AQUARIUS (2013 г.)** включили пациентов с АД 125-139 и <90 мм рт.ст. и бляшками в коронарных артериях, суживающими их просвет на 20-50%. После рандомизации больные получали алискирен по 300 мг/сутки (n=305) или плацебо (n=308). По данным внутрисосудистого ультразвукового

исследования в динамике через 72 недели объем бляшки уменьшался сопоставимо: на 0,33% и 0,11% (p=0,08), а ее общий объем – на 4,0 мм^3 и 2,1 мм^3 (p=0,18) в группах алискирена и плацебо соответственно. Между тем прямой ингибитор ренина вместе со снижением АД уменьшал суммарную частоту основных ССО (8,5% против 16,2%, p=0,004) и несмертельных ИМ (0,3% против 2,6%, p=0,02) по сравнению с плацебо.

В рамках проекта **PURE-Sodium (2013 г.)** обследовано 97000 человек в возрасте 35-70 лет, у которых оценивали связь между потреблением натрия, калия и уровнем АД. Согласно полученным данным, снижение потребления натрия и увеличение потребления калия способно снизить АД у больных АГ с высоким потреблением натрия и пожилых людей. Существенно меньшую динамику АД можно ожидать у пациентов с умеренным или низким уровнем потребления натрия, молодых людей и людей без АГ.

У 13948 пожилых больных артериальной гипертензией без ИМ и инсульта в анамнезе в исследовании **REGARDS (2013 г.)** оценивали влияние уровня систолического АД на частоту ССО (инсульт, ИБС, общая смертность). В возрастных группах 55-64, 65-74 года наименьшее число инсультов, случаев ишемической болезни и смертельных исходов регистрировалось при САД ниже 120-130 мм рт.ст., повышаясь при более высоком и более низком его уровне. В возрасте 75 лет и старше минимальная частота инсульта отмечалась при САД ниже 120, ИБС – 120-129, смертельного исхода – 130-139 мм рт.ст. Эти данные не соответствуют действующим рекомендациям по лечению АГ, хотя поддерживают целевой уровень САД ниже 140 и опасный его уровень – менее 110 мм рт.ст. Интенсивная терапия АГ (целевое САД ниже 120 мм рт.ст.) может являться предметом дальнейших исследований.

В исследование **ATTEMPT-CVD (2015 г.)** включили 1228 больных с АГ и минимум одним фактором риска ССО (СД, патология почек, церебральных или периферических артерий). После рандомизации пациенты получали телмисартан (n=615) или антигипертензивную терапию без БРА II (n=613).

Через 36 месяцев в группе телмисартана отмечалось существенно большее снижение соотношения альбумин/креатинин в моче (p<0,001), меньшее повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида (p=0,044), большее увеличение уровня адипонектина в плазме (p=0,041). Кроме того, лечение телмисартаном сопровождалось тенденцией к снижению частоты фатальных и нефатальных ССО (церебральных, коронарных, кардиальных, со стороны аорты/периферических артерий), осложнений диабета и случаев ухудшения функции почек (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,45 до 1,12; p=0,14). Терапия АГ телмисартаном, по сравнению со стандартным антигипертензивным лечением, сопровождается позитивными изменениями уровней ряда прогностически значимых биомаркеров, независимо от контроля АД.

Предполагалось, что резистентная АГ (недостижение целевого АД при тройной терапии – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов к ангиотензину II, антагонист кальция и диуретик в полных дозах) обусловлена альдостеронизмом и спиронолактон может оказаться наиболее эффективной дополнительной терапией в таком случае. В исследовании **PATHWAY-2 (2015 г.)** участвовали 335 пациентов с систолическим АД 140 мм рт.ст. или выше (135 мм рт.ст. и более при СД) при офисном измерении и 130 мм рт.ст. или выше при домашнем самоизмерении через минимум 3 месяца тройной терапии максимальными дозами препаратов. В случайной последовательности по 12 недель дополнительно применялись спиронолактон (25-50 мг/сутки), бисопролол (5-10 мг/сутки), доксазозин модифицированного высвобождения (4-8 мг/сутки) или плацебо. Удвоение начальной дозы каждого препарата проводили через 6 недель терапии. По среднему снижению САД в домашних условиях спиронолактон превосходил плацебо (на 8,70 мм рт.ст.; p<0,001), два активных способа лечения (доксазозин/бисопролол – на 4,26 мм рт.ст.; p<0,001), отдельно доксазозин (на 4,03 мм рт.ст.; p<0,001) и бисопролол (на 4,48 мм рт.ст.; p<0,001). Спиронолактон является наиболее эффективным

дополнением к терапии резистентной АГ, поддерживая представление о роли альдостерона при ней.

В исследовании **PATHWAY-3 (2015 г.)** участвовали 399 пациентов с неконтролируемой АГ (САД выше 140 мм рт.ст.) и ожирением, которые имели показания для лечения диуретиками. После рандомизации применялись амилорид по 10 мг/сутки (n=132), гидрохлортиазид по 25 мг/сутки (n=134) или их сочетание в половинных дозах (n=133) в течение 12 недель, после чего еще 12 недель в каждой группе проводилось лечение удвоенной дозой препаратов. Сравнение средних уровней гликемии при выполнении орального глюкозотолерантного теста в динамике выявляло значительные различия в группах амилорида и гидрохлортиазида (на 0,55 ммоль/л; p=0,009) из-за снижения показателя в первом и повышения во втором случае. При этом уровень гликемии в динамике существенно не изменялся в группе комбинированной терапии, оказавшись ниже показателя в группе гидрохлортиазида (на 0,42 ммоль/л; p=0,048). Степень снижения САД в группе амилорида и группе гидрохлортиазида существенно не различалась (14,7 мм рт.ст. и 14,0 мм рт.ст. соответственно). Однако комбинация этих препаратов снижала АД на 3,4 мм рт.ст. больше гидрохлортиазида (p=0,007). Амилорид не уступает гидрохлортиазиду в антигипертензивной активности, а комбинация половинных доз этих препаратов более эффективна и не вызывает нарушений углеводного обмена, изменений уровня калия в крови.

Повышение систолического, пульсового АД и давления крови в аорте ускоряет старение артерий, повышает риск ССО. В исследование **PARAMETER (2015 г.)** включили 454 пожилых пациентов с АГ, которых рандомизировали для приема LCZ696 (ингибитор рецепторов к ангиотензину II/ингибитор неприлизина) по 200 мг 1 раз в день (n=229) или олмесартана 20 мг/сутки (n=225) в течение первых 4 недель, а после удвоения дозы препаратов – еще в течение 8 недель и более. В течение последующих 40 недель могли быть добавлены дополнительные препараты для достижения

целевого АД. Через 12 недель систолическое АД на плече снижалось на 13,7 против 9,9 мм рт.ст. (p=0,02), в аорте – на 12,6 против 8,9 мм рт.ст. (p=0,01), пульсовое давление крови в аорте – на 6,4 против 4,0 мм рт.ст. (p=0,012) в группах LCZ696 и олмесартана соответственно. LCZ696 также превосходил олмесартан в степени снижения САД на плече и в аорте по результатам амбулаторного 24-часового мониторирования (p<0,001 для обоих сравнений), особенно явно в ночное время. Через 52-недели преимущества лечения LCZ696 сохранялись, сравнительно больше (на 34% против 20%) снижался уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, отмечалась тенденция к снижению скорости распространения пульсовой волны при его применении. У 68% больных в группе LCZ696 и 53% в группе олмесартана целевое АД достигалось при монотерапии. При двух способах лечения не наблюдалось существенных различий его переносимости, а также частоты ССО.

В одиночном слепом исследовании **SPYRAL HTN-OFF MED (2017 г.)** участвовали пациенты с артериальной гипертензией, не принимавшие антигипертензивные препараты, и с офисным САД ≥150, но <180 мм рт. ст., ДАД ≥90 мм рт. ст., средним уровнем САД при 24-часовом амбулаторном мониторировании ≥140, но <170 мм рт. ст. После рандомизации во время почечной ангиографии проводились симпатическая денервация почек новым четырехэлектродным спиральным катетером для абляции (n=38) или ее имитация (n=42). Через 3 месяца только в группе почечной денервации отмечался значительный антигипертензивный эффект по данным 24-часового амбулаторного мониторирования (САД -5,5 мм рт. ст.; p=0,0031 и ДАД -4,8 мм рт. ст.; p<0,0001) и офисного измерения (САД -10,0 мм рт. ст.; p=0,0004 и ДАД -5,3 мм рт. ст.; p=0,0002). Средняя разница между группами аблации и ее имитации через 3 месяца по результатам 24-часового амбулаторного мониторирования составляла для САД -5,0 мм рт.ст. (p=0,0414) и ДАД -4,4 мм рт. ст. (p=0,0024), а по данным офисного измерения – САД -7,7 мм рт. ст. (p=0,0155) и ДАД -4,9 мм рт. ст. (p=0,0077). Результаты работы подтвердили

возможность снижения АД путем симпатической денервации почек. Между тем применявшаяся методика не обеспечивала достижения целевого уровня САД и больные продолжали нуждаться в назначении фармакотерапии.

J.J. Miranda представил исследование, проведенное в Перу, в котором проводилось **замещение поваренной соли для снижения АД (2019 г.)**. Семьям, магазинам, пекарням и ресторанам в сельской местности бесплатно предоставлялся хлорид калия для замещения 25% хлорида натрия в питании в течение 3 лет. В работе участвовали 91,2% из 2605 зарегистрированных взрослых. Лица с хроническим заболеванием почек, болезнями сердца или принимавшие дигоксин исключались из-за опасений по поводу увеличения потребления калия. Измерение АД проводилось 7 раз через каждые 5 месяцев и отмечалось его снижение в среднем на 1,23/0,72 мм рт. ст. ($p=0,004$ и $p=0,022$ соответственно) от среднего исходного уровня 113,1/72 мм рт. ст. Данный эффект был более выраженным у 18% людей с АГ и у лиц старше 60 лет (снижение САД в среднем на 1,92 и 2,17 мм рт. ст. соответственно). При этом не наблюдалось никаких нежелательных явлений. Кумулятивная вероятность развития АГ (пороговый уровень 140/90 мм рт. ст.) за 3 года исследования снижалась на 55% по сравнению с контролем ($p<0,001$).

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

АГ является основной причиной ССЗ во всем мире, но ее контроль остается недостаточным. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании **HOPE 4 (2019 г.)** оценивалась гипотеза о повышении эффективности коррекции факторов риска при медицинской помощи с участием врачей первичной медицинской помощи и семьи, с предоставлением эффективных лекарств людям с плохо контролируемой или недавно диагностированной АГ. В работе участвовал 1371 пациент из 30

общин Колумбии и Малайзии, получавший обычную медицинскую помощь (группа контроля, n=727) или основанную на исследуемом подходе – бесплатные антигипертензивные препараты и статины, поддержка со стороны члена семьи или друга (сторонника лечения) для улучшения приверженности терапии и здоровому образу жизни (группа вмешательства, n=644).

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

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

Фармакологическое снижение АД является эффективной стратегией предотвращения ССО у лиц с высоким уровнем АД. Однако рекомендации по антигипертензивной терапии в отдельных странах имеют особенности, обусловленные различиями представлений о пороговом уровне АД ниже обычного (140/90 мм рт. ст.), превышение которого требует приема лекарственных препаратов, обеспечивающего улучшение исходов при наличии или отсутствии сопутствующей патологии.

Целью проекта **BPLTTC (2020 г.)** стало определение влияния антигипертензивной терапии на клинические исходы в зависимости от

наличия сердечно-сосудистой патологии и исходного уровня систолического АД. Авторы работы объединили данные 48 рандомизированных клинических исследований, проведенных в рамках Blood Pressure Lowering Treatment Trialist' Collaboration. Каждая такая работа должна была включать ≥1000 человеко-лет наблюдения и сравнивать либо один класс антигипертензивных препаратов с плацебо, либо разные классы препаратов друг с другом, либо стратегию более или менее интенсивного лечения. В исследование включено 348 854 участника наблюдений, которые были разделены на группы в зависимости от отсутствия (n=188 583) или наличия (n=160 271) сердечно-сосудистых заболеваний, а затем разделены на семь групп по диапазонам САД от более 170 мм рт. ст. до менее 120 мм рт. ст. Средний возраст пациентов на исходном уровне составлял 65 лет, а средний период наблюдения – около 4 лет. Комбинированной первичной конечной точкой являлась сумма серьезных сердечно-сосудистых событий (фатальный или нефатальный инсульт, фатальный или нефатальный ИМ или ИБС, или смерть от СН или госпитализация, или смерть от ССЗ).

В общей популяции при снижении САД на каждые 5 мм рт. ст. суммарная частота серьезных сердечно-сосудистых событий уменьшалась на 10% (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,86 до 0,92 среди лиц без документированных ССЗ на исходном уровне; ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,89 до 0,94 у исходно имевших ССЗ). Снижение САД на каждые 5 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением риска инсульта на 13%, СН на 14%, ИБС на 7% и смерти от ССЗ на 5% равномерно среди всех семи групп диапазонов САД (менее 120, 120-129, 130-139, 140-149, 150-159, 160-169, более 170 мм рт. ст.), независимо от наличия или отсутствия ССЗ.

Снижение АД уменьшает риск ССО даже у пациентов с «нормальным» уровнем АД, включая лиц без признаков ССЗ. Но это не означает, что лечить следует всех людей. Принятие врачебного решения о назначении антигипертензивных препаратов требует учета возраста человека,

предполагаемого риска ССО, соотношения стоимость/эффективность/ потенциальное побочное действие терапии.

В открытом кластерно-рандомизированном исследовании **SSaSS (2021 г.)** участвовали 20 995 жителей Китая в возрасте 60 лет и старше с инсультом (72,6% случаев) и АГ в анамнезе (88,4%), которым в соотношении 1:1 предлагали использовать заменитель соли (75% хлорида натрия и 25% хлорида калия по массе – группа вмешательства) или обычную соль (100% хлорид натрия – контрольная группа). При средней продолжительности наблюдения 4,74 года в группе вмешательства по сравнению с контролем снижался риск инсульта (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,77 до 0,96; p=0,006), серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,80 до 0,94; p<0,001) и смерти от любой причины (0,88 при 95% ДИ от 0,82 до 0,95; p<0,001). При приеме заменителя соли частота серьезных нежелательных явлений, связанных с гиперкалиемией, существенно не повышалась по сравнению с использованием обычной соли (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,80 до 1,37; p=0,76). Среди лиц в возрасте 60 лет и старше с инсультом и АГ в анамнезе частота инсульта, серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти от любой причины снижается при использовании заменителя соли по сравнению с потреблением обычной соли.

Оптимальный целевой уровень систолического АД для снижения сердечно-сосудистого риска у пожилых пациентов с АГ остается неясным. В исследовании **STEP (2021 г.)** 8511 китайских пациентов в возрасте 60-80 лет с АГ получали антигипертензивную терапию для достижения целевого систолического АД от 110 до <130 мм рт. ст. (интенсивное лечение) или от 130 до <150 мм рт. ст. (стандартное лечение). Через 1 год наблюдения среднее систолическое АД составляло 127,5 мм рт. ст. в группе интенсивного и 135,3 мм рт. ст. – в группе стандартного лечения. В течение среднего периода наблюдения 3,34 года события первичной конечной точки (инсульт, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, острая декомпенсированная СН, коронарная реваскуляризация, ФП или смерть от

сердечно-сосудистых причин) происходили у 3,5% пациентов в группе интенсивного лечения и у 4,6% – в группе стандартного лечения (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,60 до 0,92; p=0,007). В том числе при интенсивном лечении снижался риск инсульта (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,47 до 0,97), острых коронарных синдромов (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,47 до 0,94), острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ОР 0,27 при 95% ДИ от 0,08 до 0,98), коронарной реваскуляризации (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,40 до 1,18), ФП (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,55 до 1,68), смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,39 до 1,32). Показатели безопасности и почечных исходов существенно не различались между двумя группами, но частота гипотензии была выше в группе интенсивного лечения. У пожилых пациентов с АГ интенсивное лечение для достижения систолического АД от 110 до <130 мм рт. ст. снижает частоту сердечно-сосудистых событий больше, чем стандартное лечение с целевым систолическим АД от 130 до <150 мм рт. ст.

В исследовании **TIME (2022 г.)** участвовали 21 104 пациента с АГ (средний возраст 65,1 года), получавших после рандомизации всю назначенную им антигипертензивную терапию утром (06:00-10:00), либо вечером (20:00-00:00). При медиане наблюдения 5,2 года комбинированная первичная конечная точка – сосудистая смерть или госпитализация по поводу несмертельного ИМ или несмертельного инсульта регистрировалась с сопоставимой частотой – 0,69 и 0,72 на 100 пациенто-лет в группах вечернего и утреннего приема препаратов соответственно (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,83 до 1,10; p=0,53). Никаких проблем с безопасностью лечения выявлено не было. Вечерний прием обычных антигипертензивных препаратов не отличался от утреннего в отношении основных сердечно-сосудистых исходов. Пациентам можно рекомендовать регулярный прием антигипертензивных средств в удобное для них время. Согласно мнению авторов, этот вывод является окончательным, по крайней мере для препаратов с гарантированной продолжительностью действия 24 часа.

Однако в исследовании не были идентифицированы и рассмотрены особые группы больных с АГ, например, такие как пациенты с суточными профилями АД non-dipper, night-peacker, over-dipper, для которых время приема антигипертензивных препаратов может иметь существенное значение.

BedMed и **BedMed-Frail (2024 г.)**. Некоторые исследования показывали, что приём антигипертензивных препаратов на ночь способен снижать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, что в последующем не подтверждалось. В открытом проспективном исследовании BedMed пациенты с артериальной гипертензией (АГ) (средний возраст 67 лет) после рандомизации получали препараты 5 основных классов, в более, чем в половине случаев в виде монотерапии, 1 раз в день перед сном (n=1677) или утром (n=1680). Приверженность к вечернему приему препаратов составляла 88%, к утреннему приему – 97% в течение 6 месяцев. При среднем периоде наблюдения 4,6 года первичная конечная точка – смерть от всех причин или госпитализация/визит за неотложной помощью по поводу инсульта, ОКС или хронической сердечной недостаточности (ХСН) встречалась с сопоставимой частотой в двух группах (p=0,70). В исследовании BedMed-Frail с аналогичным дизайном пациенты с АГ (средний возраст 88 лет) получали препараты 5 основных классов, в большинстве случаев в виде монотерапии, 1 раз в день перед сном (n=394) или утром (n=382). Сумма упоминавшихся событий первичной конечной точки снова регистрировалась с сопоставимой частотой в двух группах (p=0,28). По мнению авторов этих работ, антигипертензивные препараты, которые нужно принимать 1 раз в день, пациенты могут принимать в любое удобное для них время, в соответствии с их предпочтениями и привычками, но следует учесть, что, как правило, пациенты лучше соблюдают режим утреннего приёма лекарств.

Метаанализ исследований приема антигипертензивных препаратов на ночь (2024 г.). В метаанализ на уровне отдельных пациентов включались данные исследований BedMed (n=3357), BedMed-Frail (n=776),

Hygia (n=19 168), MAPEC (n=2201) и TIME (n=21 104). Первичная конечная точка (смерть от всех причин, ИМ, инсульт, утяжеление СН) наступала на 29% реже, но не значимо статистически, в группе приема антигипертензивных препаратов на ночь по сравнению с группой утреннего их прима. Не отмечалось значимых различий и по безопасности (экстренная госпитализация, переломы костей, глаукома, когнитивные расстройства) между двумя этими группами. По мнению авторов метаанализа назначение антигипертензивной терапии на ночь не снижает риск тяжелых ССО, смерти, не влияет на безопасность лечения по сравнению с утренним приемом антигипертензивных препаратов. Такие препараты, предназначенные для приема 1 раз в сутки, могут применяться в то время, которое в наибольшей степени соответствует предпочтениям пациента и конкретным обстоятельствам. Имеющиеся доказательства не поддерживают концепцию хронотерапии в лечении АГ.

GMRx2 (2024 г.). Фиксированные комбинации 3 или более антигипертензивных препаратов в низких дозах в одной таблетке являются перспективными для начального или раннего лечения АГ. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали взрослые с АГ, у которых при 2-недельном приеме плацебо после отмены антигипертензивных препаратов домашнее САД составляло от 130 до 154 мм рт. ст. После рандомизации в соотношении 2:2:1 применялись фиксированная комбинация 1/4 доз препаратов (телмисартан 10 мг/амлодипин 1,25 мг/индапамид 0,625 мг), 1/2 доз (телмисартан 20 мг/амлодипин 2,5 мг/индапамид 1,25 мг) или плацебо. Первичной конечной точкой эффективности было различие в изменении систолического АД в домашних условиях с момента рандомизации до 4-й недели, а первичной конечной точкой безопасности являлось прекращение лечения из-за нежелательного явления. Скорректированные с помощью плацебо средние значения САД в домашних условиях на 4 неделе составляли -7,3 мм рт. ст. для комбинации 1/4 доз и -8,2 мм рт. ст. для 1/2 доз, а при офисном

измерении -8,0 и -9,5 мм рт. ст. соответственно. На 4-й неделе терапии частота контроля офисного АД (<140/90 мм рт. ст.) составляла 37%, 65% и 70% для плацебо, комбинаций 1/4 доз и 1/2 доз соответственно (p<0,001 по сравнению с плацебо). Прекращение лечения плацебо, комбинациями 1/4 и 1/2 доз препаратов из-за нежелательных явлений отмечалось в 1,6%, 0 и 5,1% случаев соответственно, электролитные нарушения развивались с сопоставимой частотой. Исследование дополняет растущий объем фактических данных, подтверждающих эффективность фиксированной низкодозовой тройной комбинации препаратов в качестве начальной стратегии лечения АГ.

QUADRO (2024 г.). В двойном слепом контролируемом исследовании 183 пациента со средним исходным уровнем офисного САД 150,3 мм рт. ст. и ДАД 90,0 мм рт. ст. первоначально 8 недель принимали тройные фиксированные комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина в дозах 10/2,5/5 мг или 10/2,5/10 мг ежедневно при хорошей переносимости. При сохранении неконтролируемого АД через 8 недель (офисное систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и 24-часовое амбулаторное систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст.) после рандомизации 1:1 продолжали ту же тройную терапию или назначали прием одной таблетки, содержащей периндоприл, индапамид, амлодипин и бисопролол (10/2,5/5/5 мг или 10/2,5/10/5 мг ежедневно) в течение 8 недель. Через 8 недель среднее систолическое АД в положении сидя в офисе снижалось на 20,67 мм рт. ст. в группе квадротерапии и на 11,32 мм рт. ст. в группе тройной терапии (скорректированная разница -8,04 мм рт. ст.; p<0,0001). В группе квадротерапии оказались ниже среднее 24-часовое амбулаторное САД (на -7,53 мм рт. ст.; p<0,0001) и среднее диастолическое АД в положении сидя в офисе (на -6,14 мм рт. ст.; p<0,0001). Контроль АД в офисе (<140/90 мм рт. ст.) достигался у 66,3% против 42,7% (p=0,001), нормализация амбулаторного АД (среднее АД за 24 часа <130/80 мм рт. ст.) у 51,2% против 20,7% (p<0,0001), нормализация АД в домашних условиях (<135/85 мм рт.

ст.) у 60,7% против 25,4% пациентов (p<0,0001) в группах квадротерапии и тройной терапии соответственно. Между двумя группами не было существенных различий частоты побочных эффектов, о серьезных побочных явлениях не сообщалось.

VERONICA-Nigeria (2024 г.). В исследовании участвовали 300 взрослых нигерийцев с неконтролируемой АГ (среднее домашнее АД 151/97 мм рт. ст. и офисное АД 156/97 мм рт. ст.), исходно не лечившиеся или получавшие один антигипертензивный препарат. После рандомизации проводились лечение тройной фиксированной комбинацией телмисартана, амлодипина и индапамида в дозах 10/1,25/0,625 мг, 20/2,5/1,25 мг и 40/5/2,5 мг с ускоренным титрованием или стандартная терапия, начинавшаяся с амлодипина (5 мг/сутки) с добавлением лозартана (50-100 мг/сутки), затем гидрохлоритиазида (25 мг/сутки). На 6-м месяце лечения домашнее систолическое АД в среднем снижалось на 31 мм рт. ст. в группе фиксированной комбинации и на 26 мм рт. ст. в группе стандартного лечения (скорректированная разница -5,8 мм рт. ст.; p<0,001), частота контроля АГ в клинике (<140/90 мм рт. ст.) составляла 82% против 72%, а в домашних условиях (<130/80 мм рт. ст.) – 62% против 28% в группе фиксированной комбинации по сравнению с группой стандартной терапии. Ни один из участников не прекращал лечение из-за побочных эффектов.

BaxHTN (2025 г.). В исследование 3 фазы включали пациентов с САД в положении сидя от 140 мм рт. ст. до <170 мм рт. ст., несмотря на терапию двумя антигипертензивными препаратами – неконтролируемая АГ – или 3 и более такими препаратами, включая диуретик (резистентная АГ). После двухнедельного вводного периода приема плацебо пациентов с систолическим АД в положении сидя 135 мм рт. ст. или более рандомизировали для приема селективного ингибитора альдостеронсинтазы баксдростата в дозе 1 мг (n=264), баксдростата в дозе 2 мг (n=266) или плацебо (n=264) 1 раз в день. Через 12 недель изменение САД в положении сидя от исходного значения (первичная конечная точка) составляло -14,5 мм

рт. ст. при приеме 1 мг баксдростата, -15,7 мм рт. ст. при приеме 2 мг баксдростата и -5,8 мм рт. ст. при приеме плацебо. Скорректированное на плацебо различие составляло -8,7 мм рт. ст. при приеме 1 мг баксдростата и -9,8 мм рт. ст. при приеме 2 мг баксдростата ($p<0,001$ для обоих сравнений). Уровень калия более 6,0 ммоль/л был зарегистрирован у 2,3% пациентов в группе 1 мг баксдростата, у 3,0% в группе 2 мг баксдростата и у 0,4% – в группе плацебо. У пациентов с неконтролируемой или резистентной АГ добавление баксдростата к фоновой терапии через 12 недель приводило к значительному снижению САД в положении сидя по сравнению с плацебо.

KARDIA-3 (2025 г). Зилебесиран – это малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, которая ингибирует выработку ангиотензиногена в печени и, следовательно, снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В исследование фазы 2 включались взрослые с известным ССЗ или высоким сердечно-сосудистым риском (10-летний риск развития атеросклеротического ССЗ >15%). Дополнительным критерием включения была неконтролируемая АГ (среднее офисное САД 140-170 мм рт. ст. и среднее систолическое АД 130-170 мм рт. ст. по данным суточного амбулаторного мониторирования за 7 дней до рандомизации) при приеме 2-4 антигипертензивных препаратов, включая блокаторы кальциевых каналов или диуретики. Включенных в работу рандомизировали для однократного подкожного введения зилебесирана в дозе 300 мг (n=91) или 600 мг (n=91), или плацебо (n=89). Первые 3 месяца прием антигипертензивных препаратов продолжался без изменений за исключением случаев САД >160 мм рт.ст. или клинических показаний. Через 3 месяца разрешалась интенсификация антигипертензивной терапии при сохранении систолического АД >140 мм рт. ст. Среднее снижение офисного САД через 3 месяца (первичная конечная точка) в группах зилебесирана 300 мг или 600 мг по сравнению с плацебо оказалось не значимым статистически, составляло 5,0 мм рт. ст. и 3,3 мм рт. ст., а через 6 месяцев – 3,9 мм рт. ст. и 3,6 мм рт. ст. соответственно.

IMPACT-BP (2025 г.). В исследовании оценивалась эффективность вмешательств в домашних условиях с использованием технологий для улучшения контроля АД при АГ в сельских районах Южной Африки с ограниченными ресурсами. Всего 744 пациента с неконтролируемой АГ рандомизировали в 3 группы: 1-я – стандартное лечение в клинике (контроль); 2-я – самостоятельный мониторинг АД в домашних условиях с предоставлением тонометров, привлечением общественных медицинских работников, которые посещали пациентов на дому для сбора данных и доставки лекарств, а также с дистанционным наблюдением медсестёр с помощью мобильного приложения с функцией поддержки принятия решений; 3-я – расширенная группа общественных медицинских работников, в которой тонометры были оснащены технологией сотовой связи для автоматической передачи показаний АД в мобильное приложение. Через 6 месяцев среднее САД оказалось ниже во 2-й (-7,9 мм рт. ст.; $p<0,001$) и 3-й группе (-9,1 мм рт. ст.; $p<0,001$) по сравнению со стандартной терапией. В группе стандартного лечения частота контроля АГ через 6 месяцев составляла 57,6% по сравнению с 76,9% и 82,8% во 2-й и 3-й группах соответственно. При обоих исследовавшихся вмешательствах показатель удержания пациентов в программе лечения составлял более 95%. По мнению авторов, полученные результаты – наглядный пример того, что в неблагополучных сообществах можно обеспечить равный доступ к медицинской помощи и улучшить контроль над АГ в других отдалённых районах с ограниченными ресурсами.

КОРРЕКЦИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **ALPHA OMEGA (2010 г.)** включили 4837 больных, перенесших ИМ в сроки до 10 лет. В четырех группах проводилось лечение эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислотами в низкой дозе – 400 мг/сутки, альфа-линоленовой кислотой в дозе 2 мг/сутки, 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 месяцев контролируемой терапии не достигнуто различий между группами по суммарной частоте нефатальных сердечно-сосудистых событий (ИМ, 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 СД (21% участников исследования) смертность от ИБС 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 СД требуют подтверждения в новых исследованиях.

В исследовании **HCS (2011 г.)** оценивалось соотношение уровня триглицеридов в плазме и толерантности к глюкозе с сердечно-сосудистыми исходами у 514 больных со стабильной ИБС, документированной коронарной ангиографией. Выполнялась пероральная нагрузка, включавшая 250 мл сливок (75 г жира), а затем 75 г глюкозы в 250 мл воды. В динамике

оценивались уровни триглицеридов и глюкозы в крови. Только у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе повышенный постпрандиальный уровень триглицеридов являлся независимым маркером сердечно-сосудистых исходов.

dal-VESSEL (2011 г.) – исследование влияния далцетрапиба фазы IIb на функцию эндотелия и АД. У 476 пациентов с ИБС или факторами ее риска и холестерином липопротеидов высокой плотности менее 50 мг/дл применялись далцетрапиб по 600 мг/сутки (n=238) или плацебо (n=238) в дополнение к проводившемуся лечению. Первичной конечной точкой эффективности было изменение, в сравнении с исходной, потокзависимой дилатации плечевой артерии через 12 недель. Первичной конечной точкой безопасности было 24-часовое амбулаторное мониторирование АД на 4-й неделе терапии. Пациенты получали лечение в течение 36 недель. Далцетрапиб снижал активность белка-переносчика эфиров холестерина почти на 50% и повышал уровень холестерина липопротеидов высокой плотности на 31% без существенного изменения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, оксид азота-зависимой функции эндотелия, маркеров воспаления и окислительного стресса. Далцетрапиб не повышал АД, что является важным отличием от действия торцетрапиба, ухудшавшего прогноз, как полагают, по этой причине.

Наблюдение за участниками липидной ветви (n=10305) исследования **ASCOT (2011 г.)** (аторвастатин 10 мг/сутки против плацебо у больных с АГ и уровнем общего холестерина не более 6,5 ммоль/л) продолжалось в среднем до 11 лет. При таком сроке наблюдения в группе аторвастатина достигалось статистически значимое снижение общей смертности на 14% (p=0,02), в результате уменьшения смертности от несердечно-сосудистых причин на 15% (p=0,03), главным образом от инфекций и заболеваний органов дыхания. При этом сердечно-сосудистая смертность имела лишь тенденцию к снижению на 11% (p=0,32).

В исследование **HPS2-THRIVE (2012 г.)** включались жители Европы и Китая, перенесшие ИМ, инсульт, страдающие атеросклерозом периферических артерий или СД, которые после рандомизации получали никотиновую кислоту (ниацин) (n=12838) или плацебо (n=12835) в дополнение к симвастатину в дозе 40 мг/сутки. Представленный анализ безопасности показал, что миопатия чаще развивалась у пациентов, получавших симвастатин и ниацин (0,54% против 0,09% в группе симвастатина и плацебо), причем подавляющее большинство из этих случаев наблюдались у пациентов из Китая. Частота рабдомиолиза составляла 0,02% и 0,05% соответственно, влияние двух видов терапии на функцию печени оказалось сопоставимым. Эффекты добавления ниацина на риск сердечно-сосудистых осложнений по результатам HPS2-THRIVE будут представлены в 2013 году.

Влияние вещества RVX-280, способного повышать уровень липопротеидов высокой плотности в крови, на прогрессию коронарного атеросклероза изучалось на фоне терапии аторва- или розуватстатином под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования в проекте **ASSURE (2013 г.)**. В течение 26 недель уровень липопротеидов высокой плотности был выше на 10,9% и 7,7% (p=0,32), а липопротеидов низкой плотности – ниже на 16% и 17,6% (p=0,72) в группах RVX-280 (n=244) и плацебо (n=80) соответственно. Эти незначительные различия сопровождались лишь тенденцией к уменьшению объема атеромы (p=0,08) и частоты ССО (p=0,09) при лечении новым препаратом.

Пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 – молекула, играющая ключевую роль в разрушении рецепторов к липопротеидам низкой плотности, что приводит к снижению захвата и катаболизма циркулирующих липопротеидов низкой плотности, повышению их содержания в плазме. Алирокумаб – полностью человеческие моноклональные антитела к указанной молекуле, эффективно корригирующие гиперхолестеринемию. В исследовании **ODYSSEY COMBO II (2014 г.)** участвовали пациенты с ССЗ в

анамнезе и липопротеидами низкой плотности ≥1,8 ммоль/л (в сочетании с факторами риска) и липопротеидами низкой плотности ≥2,6 ммоль/л, на фоне применения максимально переносимой суточной дозой статина. После рандомизации дополнительно применялись алирокумаб по 75 мг (в 18,4% случаев – 150 мг) подкожно 1 раз в 2 недели (n=479) или эзетимиб по 10 мг/сутки (n=241). Через 24 недели отмечалось снижение липопротеидов низкой плотности на 50,6% и 20,7% (p=0,0001) с достижением уровня <1,8 ммоль/л в 77% и 45% случаев в группах алирокумаба и эзетимиба соответственно. Частота отмены терапии алирокумабом или эзетимибом из-за побочных эффектов (чаще других головокружение и миалгия) составляла 7,5% и 5,4%.

В исследование **ODYSSEY FH I** и **FH II (2014 г.)** включались пациенты с двумя генетическими вариантами гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии и недостаточным эффектом максимально переносимой суточной дозой статина или другой терапии. После рандомизации к лечению добавляли алирокумаб по 75 мг подкожно 1 раз в 2 недели, увеличивая его дозу до 150 мг, если через 8 недель уровень липопротеидов низкой плотности оставался ≥1,8 ммоль/л, или плацебо. Через 24 недели при первом генетическом варианте гиперхолестеринемии алирокумаб (n=323) снижал липопротеиды низкой плотности на 48,8%, плацебо (n=163) – на 9,1% (p<0,0001), при втором варианте алирокумаб (n=167) – на 48,7%, плацебо (n=82) – на 2,8% (p<0,0001). В итоге целевой уровень липопротеидов низкой плотности достигался у более 70% пациентов и более 80% больных с двумя исследовавшимися вариантами гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии при частоте отмены алирокумаба из-за побочных эффектов (реакции в месте инъекций, назофарингит, головная боль) в 3,1% и 3,7% случаев соответственно.

В проекте **ODYSSEY LONG TERM (2014 г.)** участвовали пациенты с ИБС, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (17,7% случаев) и уровнем липопротеидов

низкой плотности ≥1,81 ммоль/л на фоне приема максимально переносимой дозы статинов и/или другой липидснижающей терапии. Через 24 недели применения алирокумаба (n=1553) по 150 мг подкожно 1 раз в 2 недели или плацебо (n=788) уровень липопротеидов низкой плотности снижался на 61,0% и 0,8% соответственно (p<0,0001), достигнув в среднем 1,25 ммоль/л против 3,08 ммоль/л. Ретроспективно установлено снижение суммарной частоты коронарной смерти, нефатального ИМ, фатального и нефатального ишемического инсульта, нестабильной стенокардии, требовавшей госпитализации, на 54% (p=0,0089). Частота прекращения терапии в группе алирокумаба и плацебо составляла 6,2% и 5,5% соответственно.

Статины способны увеличивать риск развития сахарного диабета, но их влияние на течение существующего диабета изучено недостаточно. В исследовании **LISTEN (2014 г.)** японским пациентам с сахарным диабетом 2 типа и гиперхолестеринемией после рандомизации назначали розувастатин по 5 мг/сутки (n=514) или аторвастатин по 10 мг/сутки (n=504) в течение года. Через 3 месяца уровень липопротеидов низкой плотности снижался в группах розувастатина и аторвастатина на 39,4% и 36,4% (p=0,0106), а через год – на 34,8% и 32,8% соответственно. Уровень глюкозы крови через 3 и 6 месяцев больше повышался под действием аторвастатина (p=0,0104), но через год изменялся в равной степени, в среднем на 0,11% и 0,12%, в группах розувастатина и аторвастатина соответственно. При этом в 1,46 раза большему (p=0,05) числу пациентов, получавших аторвастатин, проводилось усиление терапии сахарного диабета для коррекции наблюдавшейся гипергликемии. Следовательно, розувастатин – лучший выбор для лечения больных сахарным диабетом 2 типа по сравнению с аторвастатином.

Согласно результатам небольших рандомизированных исследований периоперационная терапия статинами снижала вероятность развития ФП после операции на сердце, а также предотвращала повреждение миокарда и почек. В исследовании **STICS (2014 г.)** за 8 дней до и 5 дней после плановой операции на сердце применялись розувастатин по 20 мг/сутки (n=960) или

плацебо (n=962). Частота возникновения ФП составляла 21% против 20% (p=0,72) в группах розувастатина и плацебо соответственно. В сравнивавшихся группах не отмечалось достоверных различий уровней тропонина I в плазме (p=0,72), отражающих периоперационную травму миокарда, а также продолжительности госпитализации, кардиальных и цереброваскулярных осложнений в период госпитализации, функции ЛЖ по данным эхокардиографии, уровней креатинина в плазме.

Эффект длительной высокоинтенсивной терапии статинами на коронарный атеросклероз у больных с ИМ с подъемом сегмента ST оставался неизвестным. В исследовании **IBIS4 (2014 г.)** у 103 таких больных оценивали влияние розувастатина в дозе до 40 мг/сутки на размер и фенотип бляшек в двух неинфаркт-связанных эпикардиальных артериях по данным внутрисосудистого, в том числе радиочастотного, ультразвукового исследования. Через 13 месяцев уровень липопротеидов низкой плотности снижался с 3,29 до 1,89 ммоль/л (p<0,001), липопротеидов высокой плотности - повышался с 1,10 до 1,20 ммоль/л (p<0,001), объем бляшки уменьшался на 0,9% (p=0,007). Доля пациентов с регрессией бляшки, по меньшей мере в одной артерии, составляла 74%. Существенно не изменялись объем некротического ядра бляшки (-0,05%; p=0,93) и количество радиочастотных ультразвуковых срезов, выявлявших тонкую покрышку бляшки (p=0,15).

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

После ОКС рекомендуется высокоинтенсивная терапия статинами. Предполагалось, что добавление к лечению эзетимиба способно

дополнительно улучшать прогноз таких пациентов. В исследовании **HIJ-PROPER (2016 г.)** больным с ОКС после рандомизации проводили липидснижающую терапию питавастатином в дозе 2 мг/сутки (n=857) или его комбинацией с эзетимибом (n=864), поддерживая уровень ЛПНП в диапазоне 90-100 мг/дл или менее 70 мг/дл соответственно. В среднем через 3,9 года наблюдения события первичной комбинированной конечной точки (смерть от любой причины, нефатальные инфаркт миокарда или инсульт, нестабильная стенокардия, реваскуляризация из-за ишемии) возникали с сопоставимой частотой - у 36,9% и 32,8% пациентов (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,76 до 1,04; p=0,152), общая смертность составляла 7,0% и 4,9% (p=0,075), а суммарное количество случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта – 6,1% и 5,9% (p=0,921) в группе питавастатина и его комбинации с эзетимибом соответственно. Между тем в подгруппе больных с уровнем маркера абсорбции холестерина ситостерола 2,2 мкг/мл и более частота первичной конечной точки достоверно снижалась (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,56 до 0,91; p=0,006). Не отмечалось существенных различий частоты развития миопатии (p=0,99), рабдомиолиза (p=0,57) и рака (p=0,27) между группами моно- и комбинированной липидснижающей терапии.

Для гетерозиготной семейной дислипидемии характерны выраженное повышение уровня ЛПНП, недостаточная эффективность статинов и раннее развитие ИБС. Аферез позволяет временно снижать уровень ЛПНП в крови на 50-75%, но через 1-2 недели требуется повторение процедуры. В исследовании **ODYSSEY ESCAPE (2016 г.)** у 62 пациентов с гетерозиготной семейной дислипидемией оценивали влияние ингибитора PCSK9 алирокумаба в дозе 150 мг 1 раз в 2 недели подкожно (n=41) в сравнении с плацебо (n=21) на частоту стандартных процедур афереза. Первые 6 недель частота афереза оставалась привычной для больного, а с 7 по 18 неделю зависела от уровня ЛПНП у пациента (процедуру не проводили при показателе на ≥30% ниже имевшегося перед включением в исследование). Первичной конечной точкой была частота афереза с 7 по 18 неделю,

стандартизированая к числу планируемых процедур. На 6-й неделе в группе алирокумаба до афереза уровень ЛПНП снижался на 53,7% и практически не изменялся в группе плацебо (+1,6%; p<0,0001). В связи с этим больные, получавшие алирокумаб, избежали 75% запланированных процедур афереза по сравнению с примененем плацебо, причем 63,4% пациентов аферез вообще не потребовался, а у 92,7% частота процедур снижалась минимум наполовину. Алирокумаб был в целом безопасен и хорошо переносился.

Рефрактерная стенокардия, сохраняющаяся, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение и реваскуляризацию миокарда, ассоциируется с повышенным уровнем в крови липопротеина (а), плохо корригируемым фармакотерапией, но снижающимся с помощью афереза. У 20 больных с рефрактерной стенокардией и уровнем липопротеина (а) выше 500 мг/л T.Z. Khan и соавт. **(2016 г.)** после рандомизации еженедельно проводили аферез (n=10) или его имитацию (n=10) в течение 3 месяцев. Первичная конечная точка исследования – резерв кровоснабжения миокарда, представлявший собой отношение кровотока при стрессе и в покое через 3 месяца афереза липопротеинов, по сравнению с исходным уровнем по данным магнитно-резонансной томографии. Резерв кровоснабжения миокарда увеличивался в группе афереза (с 1,45 до 1,93; p<0,001), но не в группе его имитации. Также аферез, в отличие от его имитации, повышал толерантность больных к физической нагрузке согласно результатам теста с 6-минутной ходьбой, уменьшал симптомы стенокардии и объем бляшек в сонных артериях, улучшал качество жизни по данным Seattle Angina Questionnaire.

Инклисиран – синтетический олигонуклеотид, расщепляющий матричную РНК, которая кодирует белок PCSK9, снижая его активность в печени, что вызывает стойкое снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме. В двойное слепое исследование фазы II **ORION 1 (2017 г.)** включили 501 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, и уровнем ЛПНП >1,8 ммоль/л или высоким риском их развития (сахарный диабет, семейная дислипидемия) и

уровнем ЛПНП >2,6 ммоль/л на фоне приема максимально переносимых доз статинов. В восьми группах лечения больным вводили инклисиран подкожно однократно в дозах 200, 300, 500 мг или плацебо; а также двукратно с интервалом 90 дней по 100, 200, 300 мг инклисирана или плацебо. Через 1 год после одной инъекции инклисирана 200, 300 или 500 мг уровень ЛПНП снижался на 31,6%, 38,1% и 39,8% соответственно ($p<0,0001$ для всех сравнений) при сопоставлении с фоновой терапией только статинами или их комбинацией с эзетимибом, а через 1 год после двух инъекций инклисирана 100, 200 или 300 мг – на 31,0%, 41,1% и 46,8% соответственно ($p<0,0001$ для всех сравнений). После максимального снижения уровня ЛПНП он повышался в среднем на 2-3% в месяц и возвращался к исходному уровню через 18-21 месяц. Серьезные побочные эффекты отмечались у 11% больных, получавших инклисиран (чаща всего местные реакции в области инъекций), и у 8% пациентов, получавших плацебо. Возможность дозирования инклисирана 2 раза в год, применение низкой дозы, умеренные затраты на производство способны обеспечить экономическую эффективность препарата. В ближайшее время начнутся рандомизированные клинические исследования фазы III, в которых будет оцениваться его влияние на риск смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда, фатального и нефатального ишемического инсульта.

В исследовании **EMPATHY (2017 г.)** участвовали жители Японии с гиперхолестеринемией, страдавшие сахарным диабетом и диабетической ретинопатией, но не имевшие ИБС. После рандомизации пациенты получали интенсивную (целевой уровень ЛПНП <70 мг/дл; n=2518) или стандартную (целевой уровень ЛПНП ≥100, но <120 мг/дл; n=2524) терапию любым статином. При средней продолжительности наблюдения 37 месяцев частота регистрации первичной композитной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, кардиальные, церебральные, почечные или сосудистые события) существенно не снижалась в группе интенсивной терапии статинами (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,67 до 1,07; p=0,15) по сравнению с группой стандартного

лечения. Интенсивное лечение статинами сопровождалось уменьшением риска церебральных осложнений (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,31 до 0,88; p=0,01), но не кардиальных событий (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,65 до 1,33; p=0,69), что характерно для азиатских популяций. Ретроспективный анализ показал значительное снижение частоты первичной конечной точки при интенсивной терапии статинами в подгруппе пациентов, достигавших целевых уровней ЛПНП (ОР 0,48 при 95% ДИ от 0,28 до 0,82; p=0,007).

В исследовании FOURIER ингибитор PCSK9 эволокумаб при добавлении к статинам значительно снижал уровень холестерина ЛПНП и риск ССО у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, был безопасным и хорошо переносимым в течение в среднем 2,2 года наблюдения. Недостаток крупномасштабных отдаленных наблюдений за такой терапией должно было восполнить исследование **FOURIER-OLE (2022 г.)**, в котором применение эволокумаба (n=3355) продолжалась открытым способом в сравнении с плацебо (n=3280). При медиане наблюдения 5,0 лет и максимальной экспозиции эволокумаба от рандомизации в FOURIER 8,4 года на фоне сохранявшегося снижения ЛПНП <40 мг/дл у 63,2% пациентов частота случаев серьезных нежелательных явлений, мышечных симптомов, впервые возникшего СД, геморрагического инсульта, нейрокогнитивного снижения не превышала значений соответствующих показателей в группе плацебо. При наблюдении в период проведения FOURIER-OLE у пациентов, первоначально рандомизированных в группу эволокумаба, снижался суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; p=0,008), риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 20% (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,68 до 0,93; p=0,003) и сердечно-сосудистой смерти на 23% (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,60 до 0,99; p=0,04) по сравнению с плацебо. Длительное снижение ЛПНП на фоне применения эволокумаба сопровождается

постоянно низкой, как в группе плацебо, частотой нежелательных явлений в течение более 8 лет, а также снижением частоты ССО.

Терапия статинами широко применяется и эффективно предупреждает атеросклеротические ССЗ, но сохраняются опасения того, что она вызывает мышечную боль или слабость. В **метаанализ Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (2022 г.)** включили 19 крупных рандомизированных двойных слепых исследований статинов по сравнению с плацебо (n=123 940) и 4 двойных слепых исследования более интенсивного и менее интенсивного режима применения статинов (n=30 724). В течение среднего периода наблюдения 4,3 года 27,1% получавших статины по сравнению с 26,6% получавшими плацебо сообщали о мышечной боли или слабости (ОР 1,03 при 95% ДИ от 1,01 до 1,06). В течение первого года терапии статинами отмечалось относительное повышение частоты мышечной боли или слабости (ОР 1,07 при 95% ДИ от 1,04 до 1,10), что соответствует абсолютной частоте превышения в 11 событий на 1000 человеко-лет, то есть только одно из 15 ([1,07-1,00]/1,07) этих сообщений на терапии статинами были фактически связано со статинами. Через 1 год наблюдения превышения частоты первого появления мышечных симптомов в группе статинов, по сравнению с плацебо, не наблюдалось (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,96 до 1,02). Схемы высокоинтенсивной терапии статинами (аторвастатин 40-80 мг/сутки или розувастатин 20-40 мг/сутки) ассоциировались с более высоким риском мышечных симптомов, чем схемы низкоинтенсивного и умеренно интенсивного лечения статинами, и он прослеживался после 1 года по сравнению с плацебо (ОР 1,05 при 95% ДИ от 0,99 до 1,12). Не выявлено четких доказательств того, что риск отличался для отдельных молекул статинов или в различных клинических ситуациях. Терапия статинами приводит к небольшому клинически незначимому увеличению медианных значений креатинкиназы крови. Лечение статинами вызывает небольшое увеличение жалоб пациентов на мышечную боль, в основном легкую. Большинство (>90%) всех сообщений о мышечных симптомах у пациентов,

которым назначались статины, не связаны со статинами. Риск мышечных симптомов намного ниже, чем известные сердечно-сосудистые преимущества статинов.

Essence–TIMI 73b (2025 г.). Олезарсен – это антисмысловой олигонуклеотид, который ингибирует синтез аполипопротеина C-III, что приводит к снижению уровня триглицеридов в плазме. Этот препарат оценивался в рандомизированном исследовании 3 фазы с участием пациентов с умеренной гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов от 150 до 499 мг/дл) и повышенным сердечно-сосудистым риском или с тяжелой гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов ≥500 мг/дл), которых рандомизировали в соотношении 1:3 для подкожного введения 1 раз в месяц олезарсена в дозе 50 мг (n=254), олезарсена в дозе 80 мг (n=766) или плацебо (n=329). Через 6 месяцев лечения среднее изменение уровня триглицеридов, скорректированное с учетом влияния плацебо, составляло -58,4% в группе олезарсена 50 мг ($p<0,001$) и -60,6% в группе олезарсена 80 мг ($p<0,001$). Частота серьезных нежелательных явлений оказалась одинаковой во всех исследовавшихся группах.

VICTORION-Difference (2025 г.). В исследование включали пациентов с гиперхолестеринемией и высоким или очень высоким риском ССЗ. Участников рандомизировали для получения инклисирана натрия (300 мг подкожно; n=898) или плацебо (n=872) в сочетании с индивидуально подобранной терапией розувастатином до достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), либо в максимально переносимой дозе. На 90-й день целевой уровень ЛПНП значительно чаще достигался в группе инклисирана по сравнению с контролем (84,9% против 31,0% случаев; $p<0,001$). Среднее снижение уровня ЛПНП от исходного уровня к 360-му дню составляло -59,5% и -24,3% в группах инклисирана и контроля соответственно ($p<0,001$). Меньшая доля участников, получавших инклисиран, сообщала о нежелательных явлениях, связанных с мышцами

(11,9% против 19,2% в контрольной группе; p<0,001). Новых проблем с безопасностью лечения выявлено не было.

ССЗ И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА (САХАРНЫЙ ДИАБЕТ)

В проекте **TREAT (2010 г.)** применение дарбепоэтина (вещества, стимулирующего образование эритропоэтина) у больных СД 2 типа не привело к снижению суммарной частоты смертельных исходов, развития ИМ, 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 Т, а также риском ухудшения функции почек.

Целью исследования **ALTITUDE (2012 г.)** стала оценка возможности снижения высокого риска смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных СД 2 типа путем применения прямого ингибитора ренина алискирена. После рандомизации пациенты получали алискирен в дозе 300 мг 1 раз в день (n=4274) или плацебо (n=4287) в дополнение к лечению иАПФ или АРА. При среднем сроке наблюдения 32 месяца первичная конечной точка (время до первого события – сердечно-сосудистая смерть, реанимация при внезапной остановке сердца, ИМ, инсульт, незапланированная госпитализация по поводу ХСН, наступление терминальной стадии болезни почек или удвоение исходного уровня креатинина) зарегистрирована у 767 пациентов (17,9%), получавших алискирен и у 721 (16,8%) – плацебо ($p=0,14$). В группе алискирена отмечались тенденции к учащению инсульта (3,4% против 2,7% в группе плацебо, $p=0,070$), общей смертности (8,8% против 8,3%, $p=0,388$), гиперкалиемии – 6 ммоль/л и более (8,8% против 5,6%) и артериальной гипотензии (12,1% против 8,0%). Эти результаты показывают, что

добавление алискирена к препарату, ингибирующему ренин-ангиотензиновую систему, не улучшает прогноз больных СД 2 типа.

В исследовании **GRACE (2012 г.)** (фрагмент крупного проекта ORIGIN) участвовали 1184 пациента с диагностированным ССЗ или факторами риска, имевшие нарушенную гликемию натощак, нарушенную толерантность к глюкозе или СД 2 типа. После рандомизации в дополнение к стандартной терапии назначались длительно действующий инсулин galargin с целевым уровнем гликемии 5,3 ммоль/л, капсулы с 1 г этиловых эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот или плацебо. При среднем сроке наблюдения 4,9 года основной показатель (среднегодовое изменение толщины интимы/медии в 12 участках сонной артерии) в группе лечения инсулином изменялся несущественно – на 0,0030±0,0021 мм/год (p=0,145), хотя максимальная толщина интимы/медии в общей сонной артерии и общей сонной артерии плюс участках бифуркации уменьшалась значительно – на 0,0033±0,0017 мм/год (p=0,049) и 0,0045±0,0021 мм/год (p=0,032) соответственно. Перечисленные показатели не различались в группах применения омега-3 жирных кислот и плацебо.

В рандомизированном исследовании **CARDia (2012 г.)** у больных СД с многососудистым поражением коронарного русла впервые сопоставлялось влияние на прогноз коронарного шунтирования (n=254) и ЧКВ со стентированием (n=256). В течение в среднем 5,1 года наблюдения первичная конечная точка (смерть от любой причины, ИМ или инсульт) регистрировалась у 20,5% в группе коронарного шунтирования и 26,6% в группе ЧКВ (p=0,11), общая смертность составляла 12,6% и 14% (p=0,53), частота ИМ – 6,3% и 14% (p=0,007), инсульта – 4,3% и 3,1% (p=0,48), а сумма осложнений (смерть от любой причины, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация) – 26% и 37,5% (p=0,005) соответственно. Хотя коронарное шунтирование остается предпочтительным способом реваскуляризации при СД, многососудистое ЧКВ также возможно у некоторых пациентов.

Новый гипогликемизирующий препарат из класса DPP-4 ингибиторов алоглиптин (n=2701) или плацебо (n=2679) назначались после рандомизации больным сахарным диабетом 2 типа, перенесшим ИМ или нестабильную стенокардию 15-90 дней назад. Уровень HbA1C в первой из групп оказался на 0,36% ниже. При средней продолжительности наблюдения 18 месяцев первичная конечная точка исследования **EXAMINE** (сумма осложнений – сердечно-сосудситая смерть, ИМ или инсульт) **(2013 г.)** регистрировалась с частотой 11,3% против 11,8% (ОР 0,96, p<0,001 для не меньшей эффективности) в группах активной терапии и контроля соответственно. Число случаев гипогликемии, рака, панкреатита, начала гемодиализа существенно не различалось. Алоглиптин не обладает кардиопротектиным действием, но и не ухудшает прогноз больных СД 2 типа, недавно перенесших ОКС.

Другой DPP-4 ингибитор – саксаглиптин в дозе 5 мг/сутки (2,5 мг при нарушении функции почек) оценивался у 16492 больных сахарным диабетом 2 типа в плацебо контролируемом исследовании **SAVOR-TIMI 53 (2013 г.)**. При средней продолжительности лечения 2,1 года суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта (первичная конечная точка) составляла 7,3% и 7,2% (p=0,99), а число случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации или сердечной недостаточности - 12,8% и 12,4% (p=0,66) в группах саксаглиптина и плацебо, соответственно. При этом прием DPP-4 ингибитора сопровождался значительным увеличением частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью (3,5% против 2,8% в группе палацебо, p=0,007).

Целью дополнительного анализа результатов исследования **PARTNER (2013 г.)** стало сравнение транскатетерной (трансфеморальный или трансапикальный доступ) и хирургической замены аортального клапана у 275 больных с аортальным стенозом и СД. У больных СД смертность от любой причины в течение года оказалась ниже при транскатетерном, чем при

хирургическом вмешательстве (18,0% против 27,4%, p=0,04), тогда как у пациентов без диабета смертность существенно не различалась (27,8% против 23,7% соответственно, p=0,48). В течение года в группе больных диабетом частота инсульта составляла 2,1% и 2,7% (p=0,87), почечной недостаточности, потребовавшей диализа – 4,2% и 10,6% (p<0,05) при транскатетерной или хирургической замене аортального клапана соответственно.

Ранее выполненные крупные исследования ингибиторов дипептидил пептидазы-4 (саксаглиптина и алоглиптина) у больных СД 2 типа показали повышение риска сердечной недостаточности, что вызывало озабоченность эндокринологов и кардиологов. В исследовании **TECOS (2015 г.)** оценивалась кардиоваскулярная безопасность другого представителя этого класса препаратов – ситаглиптина (n=7332) по сравнению с плацебо (n=7339), добавлявшихся к стандартной терапии СД 2 типа и сопутствующих ССЗ. При медиане наблюдения 2,9 года ситаглиптин по сравнению с плацебо не повышал частоту комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,88 до 1,09; p < 0,001 для заключения «не хуже»). Частота госпитализации из-за сердечной недостаточности составляла по 3,1% в группах ситаглиптина и плацебо (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,84 до 1,20; p = 0,95), а сумма случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти - 7,3% и 7,2% соответственно (p = 0,81). При анализе в подгруппе 2643 пациентов с ранее имевшейся сердечной недостаточностью также не отмечалось повышенного риска ССО при лечении ситаглиптином. Полученные результаты демонстрировали кардиоваскулярную безопасность терапии ситаглиптином у больных СД 2 типа, в том числе в отношении сердечной недостаточности.

В проект **ELIXA (2015 г.)** включали больных СД 2 типа, перенесших ИМ (83% случаев) или госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией

за последние 6 месяцев. После рандомизации в дополнение к стандартной терапии применяли ежедневные подкожные инъекции агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида ликсисенатида (n = 3034) или плацебо (n = 3034). Первичная композитная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или нестабильная стенокардия) регистрировалась в 13,4% и 13,2% случаев (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,89 до 1,17) в группах ликсисенатида и плацебо соответственно. Ликсисенатид оказался безопасным у выбранной категории больных, в том числе в отношении сердечной недостаточности, но не снижал риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа.

В рандомизированном исследовании **ASCEND (2018 г.)** 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 сравненнию 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 была 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 (2018 г.)** стало 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 реваскуляризаций 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.

Пациенты со стабильной ИБС и СД 2 типа имеют высокий риск ССО, в определенной степени обусловленный повышенной агрегацией тромбоцитов. Согласно гипотезе исследования **THEMIS (2019 г.)** добавление тикагрелора к аспирину способно снизить риск атеротромботических событий у этой категории пациентов.

В рандомизированное двойное слепое исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше со стабильной ИБС и СД 2 типа для приема тикагрелора (первоначальная дозировка 90 мг 2 раза в сутки снижалась до 60 мг 2 раза в сутки после получения данных исследования PEGASUS-TIMI 54) и аспирина (n=9619) или плацебо и аспирина (n=9601). Пациенты с перенесенным ИМ или инсультом исключались из проекта. Отмена лечения чаще встречалось при приеме тикагрелора, чем плацебо (34,5% против 25,4% случаев соответственно). При медиане наблюдения 39,9 месяца частота событий комбинированной первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) оказалась ниже в группе тикагрелора (7,7% по сравнению с группой плацебо 8,5%; относительный риск – ОР 0,90 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,81 до 0,99; p=0,04). Частота больших кровотечений по шкале TIMI (первичной конечной точки безопасности) также была существенно выше в группе тикагрелора (2,2% против 1,0% в группе плацебо; ОР 2,32 при 95% ДИ от 1,82 до 2,94; p<0,001), как и частота внутричерепных кровоизлияний (0,7% против 0,5% в группе плацебо; ОР 1,71 при 95% ДИ от 1,18 до 2,48; p=0,005), но смертельные кровотечения регистрировались с сопоставимой частотой (0,2% против 0,1% в группе плацебо; ОР 1,90 при 95% ДИ от 0,87 до 4,15; p=0,11). Сумма «исходов необратимого вреда» (смерть от любой причины, ИМ, инсульт, фатальное кровотечение или внутричерепное кровоизлияние) в группах тикагрелора и плацебо значительно не различалась (10,1% против 10,8%; ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,86 до 1,02).

У пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа без ИМ или инсульта в анамнезе добавление к стандартному лечению тикагрелора снижает частоту

ишемических ССО, но повышает частоту больших кровотечений по сравнению с плацебо. Поэтому для большинства пациентов с СД 2 типа и установленным коронарным атеросклерозом, соответствующим критериям включения в исследование THEMIS, добавление тикагрелора к аспирину не рекомендуется.

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

В работу включали больных в возрасте 50 лет и старше с СД 2 типа и стабильной ИБС с одним из трех дополнительных критериев: наличие в анамнезе ЧКВ или коронарного шунтирования или документированного ангиографически стенозирования по крайней мере одной коронарной артерии минимум на 50%. После рандомизации к проводимому лечению аспирином добавляли тикагрелор (n=5558) или плацебо (n=5596). При медиане периода наблюдения 3,3 года осложнения, составлявшие первичную комбинированную конечную точку эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) реже регистрировались в группе тикагрелора по сравнению с группой плацебо (7,3% против 8,6% соответственно; ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,74 до 0,97; p=0,013), но риск сердечно-сосудистой смерти (3,1% против 3,3% соответственно; p=0,68), а также смерти от всех причин (5,1% против 5,8% соответственно; p=0,11) существенно не различался. Большие кровотечения по TIMI чаще наблюдались при добавлении тикагрелора, чем плацебо (2,0% против 1,1% соответственно; ОР 2,03 при 95% ДИ от 1,48 до 2,76; p<0,0001), но отмечалась равная частота внутричерепного кровоизлияния (у 0,6% против 0,6% пациентов соответственно; p=0,45) и фатального кровотечения (у 0,1% против 0,1% больных соответственно; p=0,83). В группе тикагрелора достигалось

снижение суммарного риска суммы событий «необратимого вреда» (смерть от любой причины, ИМ, инсульт, фатальное кровотечение или внутримозговое кровоизлияние), определявшего «чистую клиническую выгоду» (9,3% по сравнению с 11,0% в группе плацебо; ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,95; p=0,005) и данное преимущество присутствовало независимо от времени проведенного ЧКВ.

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

Было известно, что селективный антагонист нестероидных минералокортикоидных рецепторов финеренон обладает благоприятным действием на кардиоренальные исходы у пациентов с ХБП 3 или 4 стадии, СД 2 типа и выраженной альбуминурией. В исследовании **FIGARO-DKD (2021 г.)** участвовали 7437 пациентов с СД 2 типа и ХБП 2-4 стадии с умеренно повышенной альбуминурией или ХБП 1 или 2 стадии с выраженной альбуминурией, получавших максимальные дозы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, которых рандомизировали для приема финеренона или плацебо. При медиане наблюдения 3,4 года комбинация событий первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу ХСН) реже встречалась в группе финеренона (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,76 до 0,98; p=0,03), что в первую очередь было обусловлено снижением риска госпитализации по поводу ХСН (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,56 до 0,90). Общая частота нежелательных явлений существенно не различалась между группами, но частота прекращения участия в исследовании из-за гиперкалиемии была выше при приеме финренона (1,2%), чем плацебо

(0,4%). У пациентов с СД 2 типа и ХБП 1-4 стадии терапия финереноном улучшала сердечно-сосудистые исходы по сравнению с плацебо.

В заранее запланированном объединенном анализе исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD у 13 026 пациентов с СД 2 типа и ХБП под названием **FIDELITY (2021 г.)** изучались сердечно-сосудистые и почечные исходы при приеме нового селективного нестероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов финеренона или плацебо на разных, перекрывающихся стадиях ХБП. При медиане наблюдения 3 года первичная конечная точка (сочетание сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по поводу ХСН, а также сочетание почечной недостаточности, устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации ≥57% от исходного уровня в течение ≥4 недель или почечной смерти) реже регистрировалась в группе финеренона по сравнению с плацебо (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,78 до 0,95; p=0,0018). Комбинация почечных исходов встречалась также реже при приеме финеренона (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,67 до 0,88; p=0,0002). Показатели безопасности лечения в группах в целом не различались, но гиперкалиемия, приводившая к прекращению лечения, чаще наблюдалась у получавших финеренон (1,7%), чем плацебо (0,6%). Финеренон снижал риск клинически значимых сердечно-сосудистых и почечных исходов по сравнению с плацебо по всему спектру ХБП у пациентов с СД 2 типа.

DICTATE-AHF (2023 г.). Пациентам с сахарным диабетом 2 типа и расчетной скоростью клубочковой фильтрации не менее 25 мл/мин/1,73 м^2, госпитализированным по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности с гиперволемией, получавшим внутривенно петлевые диуретики, в первые 24 часа дополнительно назначали дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки (n=119) или проводили стандартное лечение (n=119). Через 5 дней или ко дню выписки не отмечалось преимущества дапаглифлозина во влиянии на соотношение изменение веса в кг/доза петлевого диуретика в мг. При этом дапаглифлозин значительно увеличивал 24-часовой натрийурез

(p=0,025) и 24-часовой диурез (p=0,005), сокращал время до завершения внутривенной терапии диуретиками (p=0,006) и время до выписки из больницы (p=0,007). Раннее начало лечения дапаглифлозином являлось безопасным в отношении всех исходов при сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии, не наблюдалось различий между группами по изменению расчетной скорости клубочковой фильтрации от исходного уровня до конца исследования, частоте нежелательных явлений, летальности в стационаре, симптоматической гипотонии, гипогликемии, инфекции мочеполовой системы или тяжелой гипокалиемии.

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

По данным исследования **PLATO (2010 г.)** обратимый прямой ингибитор P2Y12 рецепторов тикагрелор превзошел клопидогрел во влиянии на частоту сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, не уступив ему в безопасности у больных с ОКС. Генетическое исследование, проведенное у 10285 участников проекта, подтвердило представление о вариабельной фармакокинетике и фармакодинамике клопидогрела, но не тикагрелора, у обследованных пациентов. Назначая антитромбоцитарную терапию, мы не знаем генетического профиля 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.

Предполагалось, что клопидогрел может оказаться неэффективным в предупреждении ССО у пациентов со сниженной функцией CYP2C19, сопровождающейся ограничением образования активного метаболита этого препарата. У части больных в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях CURE и ACTIVE проводилось генетическое исследование. Установлено, что генетический полиморфизм не оказывал существенного влияния на частоту ССО и кровотечений при лечении клопидогрелом. По результатам исследования **CURE ACTIVE (2010 г.)** 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.

В рандомизированном открытом исследовании **EINSTEIN-DVT (2010 г.)** применялся другой пероральный ингибитор Ха фактора (ривароксабан) с целью показать, что он не хуже стандартной антитромболтической терапии. В работу включали пациентов с симптомами острого тромбоза глубоких вен,

но без сопутствующих симптомов тромбоэмболии легочной артерии. Ривароксабан (n=1731) назначали по 15 мг 2 раза в день первые 3 недели, 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 дней 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 группах сравнения (по 8,1%, p=0,77). Сумма неблагоприятных событий, отнесенных к первичной конечной точке, и больших кровотечений была достоверно (на 33%) ниже в группе ривароксабана (2,9% против 4,2%). Отмечалась тенденция к снижению общей смертности (2,2% против 2,9%) и всех ССО (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.

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 (2010 г.)** – рандомизированный двойной слепой проект II фазы с активным контролем, в котором оценивались эффективность и безопасность элиногрела, вводившегося внутривенно и перорально 652 больным при плановой коронарной ангиопластике. Варианты антитромботической терапии включали клопидогрел в нагрузочной дозе 300

или 600 мг, затем 75 мг/сутки, 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 коронарной ангиопластике на фоне действия фондапаринукса нередко возникает тромбоз стента. Оптимальный режим дополнительного внутривенного введения нефракционированного гепарина при проведении ЧКВ у больных с ОКС без подъемов сегмента ST, получающих фондапаринукс, не установлен.

В двойном слепом рандомизированном исследовании **FUTURA OASIS 8 (2010 г.)** 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/сутки 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 часов 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 геморрагии наблюдались реже в группе низкодозового режима терапии (0,7% против 1,7%, p=0,04). Через 30 дней суммарная частота таких событий как большое кровотечение в первые 48 часов, ИМ и реваскуляризация целевой артерии составляла 5,8% и 3,9% (p=0,05), а смерть, ИМ 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% и 1,0%, p=0,15) при низкой и стандартной дозировке нефракционированного гепарина.

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 ОКС без подъемов сегмента ST, которые получают нефракционированный гепарин на фоне действия фондапаринукса.

В исследовании **TRA 2°P-TIMI 50 (2012 г.)** продолжали наблюдение за пациентами, перенесшими ИМ, которые с целью вторичной профилактики атеротромбоза получали в дополнение к стандартной терапии новый антитромбоцитарный препарат ворапаксар в дозе 2,5 мг/сутки (n=8898) или плацебо (n=8881). При средней продолжительности наблюдения 2,5 года первичная конечная точка эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) регистрировалась в 610 и 750 (p<0,0001), умеренные или тяжелые кровотечения – в 241 и 151 (p<0,0001), а внутричерепное кровоизлияние в 43 и 28 (p=0,076) случаях при приеме ворапаксара или плацебо соответственно. Другие серьезные нежелательные явления были равномерно распределены между группами. Следовательно, у пациентов с ИМ в анамнезе ворапаксар снижает риск сердечно-сосудистой смерти и ишемических событий при добавлении к стандартной антитромбоцитарной терапии, включающей аспирин и продолжающейся более года, но увеличивает риск умеренных или тяжелых кровотечений.

В исследовании **ARISTOTLE (2012 г.)** рассчитанная с помощью формулы Кокрофта-Голта скорость клубочковой фильтрации у 7518 пациентов превышала 80 мл/мин, у 7587 составляла 51 и 80 мл/мин, а у 3017 – 50 мл/мин и менее. Частота ССО и кровотечений оказалась выше при нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации 80 мл/мин и менее). Апиксабан был более эффективным, чем варфарин в профилактике

инсульта или системной эмболии и снижения смертности, вызывал меньше кровотечений независимо от функции почек. При скорости клубочковой фильтрации 50 мл/мин и менее наблюдалось наибольшее снижение риска кровотечения в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина.

Безопасность и переносимость нового перорального ингибитора Ха фактора дарексабана при вторичной профилактике после перенесенных ОКС изучалась в исследовании **RUBY-1 (2011 г.).** Всего 1279 больных, перенесших ОКС с подъемами или без подъемов сегмента ST, после прекращения парентеральной антитромботической терапии получили одну из шести схем лечения дарексабаном: 5 мг 2 раза в день, 10 мг 1 раз в день, 15 мг 2 раза в день, 30 мг 1 раз в день, 30 мг 2 раза в день, 60 мг 1 раз в день или плацебо, в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) в течение 24 недель. Первичная конечная точка исследования (клинически значимые кровотечения) чаще встречалась при лечении любой дозой дарексабана по сравнению с плацебо (суммарный относительный риск 2,275, p=0,022), статистически значимо чаще при использовании одной дозы препарата – 30 мг 2 раза в день против плацебо (относительный риск 3,8, p=0,002). Дарексабан не снижал сумму осложнений (смерть, инсульт, ИМ, системная тромбоэмболия и тяжелая повторная ишемия) по сравнению с плацебо, но исследование не имело достаточной статистической мощности для оценки эффективности препарата.

У 2944 участников проекта **RE-LY (2012 г.)** проводилось генетическое исследование с целью выявления генетических детерминант уровня дабигатрана в плазме крови, способного влиять на клинический эффект антитромботического лечения больных с ФП. Выявлявшийся в 32,8% случаев генетический полиморфизм (CES1 SNP rs2244613 аллель) ассоциировался со снижением концентрации дабигатрана в плазме и уменьшением риска любых кровотечений.

В исследовании **Hukosai-VTE (2013 г.)** участвовали пациенты со спровоцированной (хирургическое вмешательство или иммобилизация) или

неспровоцированной венозной тромбоэмболией – 4921 с тромбозом глубоких вен и 3319 с тромбоэмболией легочной артерии. После начальной терапии гепарином больных рандомизировали для приема ингибитора Ха фактора эдоксабана (60 мг 1 раз в сутки или 30 мг – при нарушении функции почек/низкой массе тела) или стандартного лечения варфарином от 3 до 12 месяцев. Рецидив венозной тромбоэмболии с симптомами (первичная конечная точка) регистрировался в 3,2% и 3,5% случаев соответственно (относительный риск – ОР 0,89, p<0,001 для не меньшей эффективности). Большие и клинически значимые кровотечения значительно реже развивались в группе эдоксабана (8,5% против 10,3% в группе варфарина, ОР 0,81, p=0,004).

Потенциальная выгода аспирации фрагментов тромба при ЧКВ у больных ИМ с подъемами сегмента ST впервые оценивалась в рандомизированном проекте **TASTE (2013 г.)**. Применение (n=3621) или отказ от применения аспирации тромба (n=3623) сопровождались сопоставимой частотой смертельных исходов в течение 30 дней наблюдения – 2,8% и 3,0% случаев соответственно (ОР 0,94, p=0,63).

В исследование **TAO (2013 г.)** включили 13229 больных с ОКС без подъема сегмента ST, которым планировалось проведение инвазивного лечения. После рандомизации внутривенно вводили прямой ингибитор Ха фактора отамиксабан (0,08 мг/кг с последующей инфузией 0,140 мг/кг в час) или нефракционированный гепарин и эптифибатид (в процессе ЧКВ и 18-24 часа после него). В течение 7 дней первичная конечная точка (смерть или новый ИМ) наступала у 5,5% пациентов, получавших отамиксабан, и 5,7% - стандартную терапию (ОР 0,99, p=0,93), а частота кровотечений составляла 3,1% и 1,5% соответственно (ОР 2,13, p<0,001). Эти данные подтверждают, что при быстром проведении ЧКВ у больных с ОКС антитромбоцитарная терапия остается непревзойденной.

RE-ALIGN (2013 г.) – исследование II фазы, в котором участвовали больные с механическими аортальным или митральным клапанами сердца,

имплантированными в сроки до 7 дней или минимум за 3 месяца перед рандомизацией. Антикоагулянтная терапия проводилась дабигатраном (150, 220 или 300 мг 2 раза в сутки в зависимости от функции почек) или варфарином (целевой диапазон международного нормализованного отношения 2,0-3,0 или 2,5-3,5 в зависимости от риска тромбоэмболии). Исследование было прекращено преждевременно после включения 252 пациентов из-за высокой частоты осложнений в группе дабигатрана. Суммарное число инсультов, транзиторных ишемических атак, системных эмболий, ИМ или смертей составляло 9% при приеме дабигатрана и 5% - варфарина (ОР 1,94, p=0,24), больших кровотечений - 4% и 2% соответственно. Дабигатран влияет только на активность тромбина, варфарин – на ряд факторов свертывания крови. Последний механизм действия предпочтительнее у больных с механическими клапанами сердца.

В проспективное обсервационное исследование **PARIS (2013 г.)** включили 5031 пациента, которым назначалась двойная антитромбоцитарная терапия после ЧКВ. Оценивали последствия ее прекращения по рекомендации врача, кратковременного перерыва для операции или нарушения приема (несоблюдение режима лечения, из-за кровотечения) путем учета больших коронарных осложнений (сердечная смерть, определенный или вероятный тромбоз стента, ИМ, реваскуляризация пораженной артерии) в течение 2 лет. Большая часть (74%) таких событий происходила на фоне двойной антитромбоцитарной терапии, и риск ее прекращения прогрессивно уменьшался со временем, причем вариант нарушения режима лечения влиял на риск осложнений.

В исследование **ACCOAST (2013 г.)** включили 4033 больных с ОКС без подъемов сегмента ST, которым после рандомизации назначали 30 мг прасугрела или плацебо. Перед ЧКВ пациенты принимали еще 30 или 60 мг прасугрела в первой или второй группах соответственно. Частота наступления первичной конечной точки эффективности (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, экстренная реваскуляризация) при двух

вариантах лечения в течение 7 и 30 дней существенно не различалась. Работа была остановлена досрочно из-за повышенного риска кровотечения в группе раннего начала приема прасугрела (через 7 дней 2,6% против 1,7%, p=0,006; через 30 дней 2,9% против 1,5%, p=0,002).

Осложнения неотложного хирургического лечения у 1005 пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ИБС - 68% случаев, фибрилляция предсердий - 32%, пороки клапанов сердца - 14,5%, перенесенный инсульт - 10%, эмболия легочной артерии - 7% или протезирование клапанов сердца - 2,5%, сердечная недостаточность - 4%, кардиомиопатия - 2%), получавших аспирин (58%), варфарин (24%), двойную антитромбоцитарную терапию (5%) или дабигатран (0,3%), оценивались в исследовании **PRAGUE 14 (2013 г.)**. Аспирин отменялся в среднем за 7 дней до операции, а варфарин и тиенопиридины - в среднем за 8 и 4 дня соответственно. Частота периоперационных ишемических/тромботических ССО не зависела от сроков прекращения антитромботической терапии. Однако сокращение этих сроков повышало риск кровотечения, поэтому традиционная тактика отмены антитромботической терапии за 7 дней до операции не должна изменяться.

Кангрелор – мощный быстродействующий обратимый ингибитор агрегации тромбоцитов для внутривенного введения оценивался при проведении ЧКВ в трех рандомизированных клинических исследованиях **CHAMPION** PCI, CHAMPION PLATFORM и CHAMPION PHOENIX **(2013 г.).** Среди 24910 их участников были пациенты, перенесшие ЧКВ при ИМ с подъемами сегмента ST (11,6%), ОКС без подъемов ST (57,4%) и стабильной ишемической болезни сердца (31,0%). Кангрелор снижал суммарную частоту осложнений (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация или тромбоз стента) за 48 часов на 19% (p=0,0007) по сравнению с клопидогрелом и это преимущество сохранялось через 30 дней. Частота тяжелых/угрожающих жизни кровотечений по определению GUSTO в группах кангрелора и клопидогрела не различалась (0,2% против 0,2% случаев). Количество кровотечений по определению ACUITY оказалось большим в группе

кангрелора (4,2% против 2,8% у получавших клопидоргел), в основном за счет увеличения частоты гематом размером ≥5 см.

В субисследовании **ARCTIC-GENE (2013 г.)** проведено генотипирование 1390 пациентов, подвергавшихся ЧКВ. Выявлено 935 больных с быстрым (456 в группе стандартной терапии и 479 в группе мониторинга функции тромбоцитов с коррекцией лечения) и 459 – с медленным метаболизмом клопидогрела (238 и 221 пациента соответственно), в зависимости от вариантов цитохрома CYP2C19, метаболизирующего препарат. Не выявлялось различий суммарной частоты ишемических осложнений (смерть, ИМ, инсульт, тромбоз стента, экстренная реваскуляризация) и кровотечений в течение года между группами больных с быстрым и медленным метаболизмом клопидогрела. Изменение тактики лечения с учетом данных генотипирования также мало влияло на прогноз, указывая на многочисленность факторов, от которых зависит реактивность тромбоцитов.

В исследовании **ATLANTIC (2014 г.)** сопоставлялись эффекты начала приема тикагрелора на догоспитальном (в машине скорой помощи) и стационарном (в лаборатории катетеризации) этапах лечения больных с ИМ с подъемами сегмента ST. После диагностики ИМ с длительностью симптомов >30 минут, но <6 часов и расчетным временем до начала ЧКВ менее 120 минут в дополнение к стандартной терапии после рандомизации пациенты «догоспитальной» группы (n=909) начинали лечение тикагрелором в нагрузочной дозе 180 мг, затем однократно принимали плацебо в стационаре. Больные «внутригоспитальной» группы (n=953) получали плацебо в машине скорой помощи, затем 180 мг тикагрелора в стационаре в среднем на 31 минуту позже. Все пациенты в дальнейшем получали тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в день. Не отмечалось различий между «догоспитальной» и «внутригоспитальной» группами в частоте отсутствия снижения сегмента ST на ≥70% (86,8% против 87,6%; p=0,63), кровотока в инфаркт-связанной артерии 3 степени по TIMI (82,6% против 83,1%; p=0,82), суммы ССО в

первые 30 дней (4,5% против 4,4%; p=0,91). Однако частота определенного тромбоза стента оказалась ниже в группе догоспитального начала терапии тикагрелором через 24 часа (0% против 0,8%; p=0,008) и через 30 дней (0,2% против 1,2%; p=0,02). Частота кровотечений и серьезных побочных эффектов в сопоставлявшихся группах существенно не различалась.

У больных с ФП продолжительностью более 48 ч, подвергавшихся кардиоверсии, в исследовании **X-VeRT (2014 г.)** сопоставляли ривароксабан (20 мг 1 раз в день или 15 мг при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) (n=1002) и варфарин в регулируемой дозе (n=502). При условии ранее проводившейся антикоагулянтной терапии или исключении тромбообразования в предсердиях по данным чреспищеводной эхокардиографии выполнялась ранняя (через 1-5 дней после рандомизации), в остальных случаях – отсроченная (через 3-8 недель) кардиоверсия. Суммарная частота инсульта, транзиторной ишемической атаки, периферической эмболии, ИМ и сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка эффективности) составляла 0,51% и 1,02% в группах ривароксабана и варфарина (относительный риск 0,50; 95% доверительный интервал 0,15-1,73). Большое кровотечение регистрировалось с частотой 0,6% и 0,8% при приеме ривароксабана или варфарина соответственно (относительный риск 0,76, 95% доверительный интервал 0,21-2,67). Следовательно, ривароксабан – эффективная, безопасная и удобная альтернатива варфарину при кардиоверсии ФП.

В проекте **OPTIDUAL (2015 г.)** участвовали 1799 пациентов, которым имплантировали 1 или более стент с лекарственным покрытием на фоне стабильной ишемической болезни сердца или острого коронарного синдрома. Через 12 месяцев двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) 1385 больных, не испытавших тяжелых сердечно-сосудистых/цереброваскулярных осложнений или кровотечений, рандомизировали для продолжения приема клопидогрела по 75 мг/сутки (продленная еще на 36 месяцев двойная антитромбоцитарная терапия, n =

695) или прекращения лечения клопидогрелом (группа аспирина, n = 690). При медиане наблюдения после стентирования 33,4 месяца первичная композитная конечная точка (смерть, ИМ, инсульт или кровотечение) регистрировалась у 5,8% и 7,5% (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,50 до 1,28; p = 0,17), смертельный исход у 2,3% и 3,5% (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,34 до 1,22; p = 0,18), кровотечение в 2,0% и 2,0% случаев (p = 0,95) в группах продленной двойной антитромбоцитарной терапии и аспирина соответственно. Несмотря на обнадеживающие тенденции, категорическое заключение об эффективности и безопасности продленной двойной антитромбоцитарной терапии не может быть сформулировано из-за недостаточной статистической мощности исследования.

В исследовании **PRAGUE-18 (2016 г.)** сравнивали эффективность и безопасность прасугрела и тикагрелора у больных с инфарктом миокарда с подъемами или без подъемов сегмента ST, подвергавшихся первичному ЧКВ. После рандомизации применяли прасугрел в дозе 60 мг, затем 10 мг/сутки (5 мг при возрасте старше 75 лет или массе тела менее 60 кг) (n=634) или тикагрелор в дозе 180 мг, затем 90 мг 2 раза в сутки (n=596). В течение 7 дней первичная конечная точка (смерть, рецидив инфаркта миокарда, срочная реваскуляризация целевой артерии, инсульт, большое кровотечение, требующее переливания крови или продления госпитализации на 7 дней) наблюдалась с равной частотой у получавших прасугрел или тикагрелор – 4,0% против 4,1% случаев соответственно (ОР при 95% ДИ 0,98 от 0,55 до 1,73; p=0,939). Не отмечалось существенных различий риска возникновения любого из компонентов первичной конечной точки. В течение 30 дней суммарное количество тяжелых сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт) в группах прасугрела и тикагрелора оказалось аналогичным – 2,7% и 2,5% случаев (ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,53 до 2,15; p=0,864). Сопоставление эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора у больных с инфарктом миокарда, подвергавшихся первичному ЧКВ, будет продолжено на протяжении 1 года.

Наличие эрозии, а не разрыва атеросклеротической бляшки при ОКС, вероятно, может учитываться при выборе лечения пациентов. В проекте **EROSION (2016 г.)** оценивалась гипотеза о возможности стабилизации бляшки при ее эрозии в период ОКС с помощью антитромботической терапии без имплантации стента. В неконтролируемом проспективном исследовании у больных с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST (97% случаев) и эрозией бляшек, диагностированной с помощью ОКТ, а также остаточным стенозом артерии менее 70% по данным коронарной ангиографии проводилась антитромботическая терапия без стентирования. ОКТ повторяли через 1 месяц на фоне терапии аспирином (100 мг/сутки) и тикагрелором (90 мг 2 раза в день) для определения изменений объема тромба. Среди 405 больных с ОКС эрозия анализируемой бляшки выявлялась в 25,4% случаев. У 47 из 55 пациентов, прошедших ОКТ в динамике через 1 месяц, объем тромба уменьшался более, чем наполовину (первичная конечная точка), в среднем с 3,7 мм^3 до 0,2 мм^3 ($p<0,001$). При этом 34% пациентов не имели видимого тромба. Для пациентов с ОКС, обусловленным эрозией бляшки, консервативное ведение, предполагающее антитромботическую терапию без стентирования, может быть одним из вариантов лечения.

В исследование **EMANATE (2017 г.)** включили 1500 больных с впервые возникшей неклапанной ФП, которым планировалось проведение кардиоверсии. После рандомизации пациенты получали апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день (или 2,5 мг 2 раза в день при наличии двух из следующих условий: возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг или уровень креатинина плазмы ≥1,5 мг/дл) (n=753) или гепарин и варфарин (n=747). По усмотрению исследователя пациенты могли принять начальную дозу апиксабана 10 мг (или 5 мг соответственно), если кардиоверсия была немедленной. В течение 30 дней (90 дней, если кардиоверсия не выполнялась) в группе апиксабана и стандартной антикоагуляции количество инсультов составляло 0 против 6 ($p=0,0164$), больших кровотечений – 3 против 6, клинически значимых

кровотечений – 11 против 13 соответственно. Системных эмболий не наблюдалось при любой схеме антикоагулянтной терапии. Тромбы в ушке левого предсердия визуализировались у 61 больного, и все они получали антикоагулянты. Повторное исследование в среднем через 37±11 дней обнаруживало разрешение тромбов в группах апиксабана и гепарина/варфарина в 52% и 56% случаев соответственно.

В проекте **IMPACT-AF (2017 г.)** участвовал 2281 пациент из Аргентины, Бразилии, Китая, Индии и Румынии с ФП и показаниями для антикоагулянтной терапии (риск инсульта по CHA_2DS_2-VASc ≥2 баллов, ревматический клапанный порок). После рандомизации в группе вмешательства выполнялась образовательная программа (обучение, раздача печатных материалов, вебинары, телефонные контакты, контроль приверженности, клинические визиты) (n=1184), в контрольной группе проводилось обычное лечение (n=1092). Через 12 месяцев доля больных, применявших пероральные антикоагулянты, увеличивалась в группе вмешательства с 68% исходно до 80%, в контрольной группе – с 64% до 67% соответственно. За период наблюдения зарегистрировано 11 инсультов в группе вмешательства и 21 (p=0,043) – в контрольной группе. Многогранное образовательное вмешательство, направленное на использование пероральной антикоагуляции, привело к значительному увеличению доли приверженных к лечению пациентов, что способно улучшить профилактику инсульта у пациентов с ФП.

Авторы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования **ARRIVE (2018 г.)** 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 кишечно-

растворимой оболочке по 100 мг в сутки (n = 6 270) или плацебо (n = 6 276) 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.

Авторы исследования **COMMANDER HF (2018 г.)** предположили, что лечение ингибитором фактора Xa 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, ИМ 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, перикардиальное, 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 исследование **GLOBAL LEADERS (2018 г.)** 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 монотерапией тикагрелором в течение 23 месяцев не превосходит стандартное антитромботическое лечение после чрескожного коронарного вмешательства при ишемической болезни сердца.

Исследование **ISAR-REACT 5 (2019 г.)** проводилось с целью непосредственного сравнения терапии на основе тикагрелора или прасугрела в отношении эффективности и безопасности у пациентов с ОКС, которым планировалось инвазивное обследование и лечение. После рандомизации пациентам открытым способом назначалась стандартная терапия, включавшая тикагрелор (n=2012) или прасугрел (n=2006). Применялись разные способы введения нагрузочных доз препаратов для пациентов с отдельными вариантами ОКС. Больные с ИМ с подъемами сегмента ST получали нагрузочную дозу тикагрелора (180 мг) или прасугрела (60 мг) сразу после рандомизации, тогда как пациенты с ИМ без подъемов сегмента ST/нестабильной стенокардией получали тикагрелор сразу после рандомизации, а прасугрел – после рандомизации и ангиографии.

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

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

В открытом исследовании **AFIRE (2019 г.)**, проведенном в Японии, участвовали 2236 пациентов с ФП, перенесших ЧКВ (70% случаев) или

коронарное шунтирование более 1 года назад или с ангиографически подтвержденной ИБС, не требующей реваскуляризации. После рандомизации больные получали монотерапию ривароксабаном (10-15 мг 1 раз в сутки – аналог дозы 20 мг для европеоидной расы) или комбинацию ривароксабана и одного антитромбоцитарного средства (аспирина в 70%, клопидогрела в 25% случаев или прасугрела). Исследование было остановлено на ранней стадии из-за повышенной смертности в группе комбинированной терапии. При медиане периода наблюдения 2 года сумма событий первичной конечной точки эффективности (инсульт, системная эмболия, ИМ, нестабильная стенокардия, требующая реваскуляризации или смерть от любой причины) в группе монотерапии ривароксабаном оказалась не выше показателя в группе комбинированной терапии (4,14% против 5,75% случаев в год на пациента соответственно; ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,55 до 0,95; для «не хуже» $p<0,001$). Монотерапия ривароксабаном превосходила комбинированную терапию по частоте первичной конечной точки безопасности (большое кровотечение в соответствии с критериями International Society on Thrombosis and Haemostasis) (1,62% против 2,76% случаев в год на пациента соответственно; ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,39 до 0,89; для превосходства $p=0,01$).

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

В открытое исследование **POPular Genetics (2019 г.)** включали пациентов, подвергавшихся первичному ЧКВ, которых рандомизировали в группу раннего генетического тестирования (n=1242) или стандартного лечения тикагрелором или прасугрелом (n=1246). В группе генетического

тестирования при выявлении носителей аллелей CYP2C19*2 или CYP2C19*3, ассоциирующихся с нарушением образования активного метаболита клопидогрела, им назначалии тикагрелор или прасугрел, а не носителям – клопидогрел. В течение 12 месяцев терапии сумма неблагоприятных клинических событий – первичная комбинированная конечная точка (смерть от любой причины, ИМ, определенный тромбоз стента, инсульт или большое кровотечение) наблюдалась в 5,1% против 5,9% случаев в группе генетического тестирования и стандартной терапии соответственно (для «не хуже» $p<0,001$). Частота значительных или незначительных кровотечений по критериям PLATO составляла 9,8% в группе определения генотипа и 12,5% в группе стандартного лечения (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,61 до 0,98; $p=0,04$).

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

Оптимальная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском кровотечения после имплантации коронарного стента с лекарственным покрытием остается невыясненной. В исследовании **MASTER DAPT (2021 г.)** через 1 месяц после имплантации коронарного стента с биоразлагаемым полимером, выделяющим сиролимус, 4434 пациентов с высоким риском кровотечения рандомизировали для прекращения двойной антитромбоцитарной терапии (сокращенная терапия) или ее продолжения еще минимум 2 месяца (стандартная терапия). Оценивались 3 первичные конечные точки – совокупность неблагоприятных клинических событий (смерть от любой причины, ИМ, инсульт или большое кровотечение), серьезные неблагоприятные кардиальные или церебральные события (смерть от любой причины, ИМ или инсульт) и большое или клинически значимое небольшое кровотечение. В течение 335 дней

наблюдения совокупность неблагоприятных клинических событий произошла у 7,5% пациентов в группе сокращенной терапии и у 7,7% – в группе стандартного лечения (p<0,001 для не меньшей эффективности). Серьезные неблагоприятные кардиальные или церебральные события наблюдались у 6,1% больных в группе сокращенной и 5,9% – в группе стандартной терапии (p=0,001 для не меньшей эффективности). Крупное или клинически значимое небольшое кровотечение возникало у 6,5% пациентов при сокращенной и у 9,4% – стандартной терапии (p<0,001 для превосходства). Одномесячная двойная антитромбоцитарная терапия не уступала трехмесячной и более терапии в отношении суммы неблагоприятных клинических событий и тяжелых кардиальных или церебральных исходов, сопровождалась снижением частоты крупных или клинически значимых небольших кровотечений.

Роль прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с антагонистами витамина К при ФП после успешной транскатетерной замены аортального клапана изучена недостаточно. В проспективном рандомизированном исследовании **ENVISAGE-TAVI AF (2021 г.)** 1426 пациентов с ФП после транскатетерной замены аортального клапана получали эдоксабан или антагонист витамина К. Первичная конечная точка эффективности (смерть от любой причины, ИМ, ишемический инсульт, системная тромбоэмболия, тромбоз клапана или большое кровотечение) с сопоставимой частотой регистрировалась в группе эдоксабана и антагонистов витамина К (ОР 1,05 при 95% ДИ от 0,85 до 1,31; p=0,01 для не меньшей эффективности), но первичная конечная точка безопасности (большое кровотечение) – чаще в группе прямого перорального антикоагулянта (ОР 1,40 при 95% ДИ от 1,03 до 1,91) из-за большего количества желудочно-кишечных кровотечений. Смертность от любой причины или от инсульта в группе эдоксабана и группе антагонистов витамина К существенно не различалась (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,66 до 1,11). У пациентов с ФП после транскатетерной замены аортального клапана

эдоксабан не уступал антагонистам витамина К во влиянии на риск суммы неблагоприятных клинических событий, однако чаще вызывал большие кровотечения.

Пероральные ингибиторы фактора XIa способны модулировать коагуляцию, предотвращая тромбоэмболические осложнения без существенного увеличения риска кровотечения. В исследовании фазы 2 **PACIFIC AMI (2022 г.)** у 1601 пациента (медиана возраста 68 лет) в течение 5 дней после установления диагноза ИМ к лечению, включавшему аспирин и тикагрелор или прасугрел, ЧКВ, после рандомизации добавляли пероральный ингибитор фактора XIa асундексиан в дозах 10, 20 или 50 мг или плацебо 1 раз в день в течение 6-12 месяцев. Асундексиан вызывал дозозависимое ингибирование активности XIa, превышавшее 90% при дозе 50 мг. При среднем периоде наблюдения 368 дней кровотечения 2, 3 или 5 типа по Bleeding Academic Research Consortium возникали у 7,6%, 8,1%, 10,5% и 9,0% пациентов, получавших асундексиан по 10, 20 или 50 мг и плацебо соответственно. Совокупность ишемических осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или тромбоз стента) наблюдалась у 6,8%, 6,0%, 5,5% и 5,5% пациентов в группах асундексиана 10, 20 или 50 мг и плацебо соответственно. У пациентов с недавним ИМ 3 дозы асундексиана при добавлении к аспирину и ингибитору $P2Y_{12}$-рецепторов дозозависимо и почти полностью ингибировали активность фактора XIa без значительного увеличения частоты кровотечения, но и без снижения частоты ишемических событий. Эти данные поддерживают исследование асундексиана в дозе 50 мг/сутки у больных с ИМ в клиническом исследовании фазы 3 с достаточной статистической мощностью.

В исследовании фазы 2b **PACIFIC-Stroke (2022 г.)** по определению дозы перорального ингибитора фактора XIa асундексиана участвовали пациенты с острым (48 часов от начала симптомов) некардиоэмболическим ишемическим инсультом в возрасте 45 лет и старше, которые получали антитромбоцитарную моно- или двойную терапию и могли пройти МРТ

мозга. После рандомизации 1808 участников получали асундексиан в дозе 10 мг (n=455), 20 мг (n=450) или 50 мг (n=447) или плацебо (n=456) 1 раз в день. Через 26 недель первичный результат эффективности (влияние «доза-эффект» на совокупность случаев скрытых инфарктов головного мозга, выявленных с помощью МРТ, и повторного симптоматического ишемического инсульта) наблюдался у 19% больных в группе плацебо по сравнению с 19% в группе 10 мг асундексиана, 22% в группе 20 мг асундексиана и 20% в группе 50 мг асундексиана (p=0,80), а первичный результат безопасности (большое или клинически значимое небольшое кровотечение по определению International Society on Thrombosis and Haemostasis) наблюдался у 2%, 4%, 3% и 4% пациентов соответственно. Ингибирование фактора XIa с помощью асундексиана у пациентов с острым некардиоэмболическим ишемическим инсультом не уменьшало совокупность скрытых инфарктов головного мозга или ишемических инсультов, но и не увеличивало сумму больших или клинически значимых небольших кровотечений по сравнению с плацебо.

Метаанализ **PANTHER (2022 г.)** включал 7 исследований – ASCET, CADET, CAPRIE, DACAB, GLASSY, HOST-EXAM и TiCAB – проведенных в 492 центрах Европы, Азии и Северной Америки. После исключения в конечную популяцию исследования вошли 24 325 пациентов (средний возраст 64,3 года, 21,7% женщины) с подтвержденной ИБС, 12 178 из которых получали монотерапию ингибиторами $P2Y_{12}$ (клопидогрел в 62% или тикагрелор в 28% случаев) и 12 147 – монотерапию аспирином. Средняя продолжительность лечения составляла 557 дней. Первичная конечная точка исследования (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или инсульт) наблюдалась у 5,5% пациентов в группе ингибиторов $P2Y_{12}$ против 6,3% больных в группе аспирина (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,79 до 0,97; p=0,014). Частота больших кровотечений 3 или 5 типа по Bleeding Academic Research Consortium оказалась сходной при сопоставлявшихся схемах антитромбоцитарной терапии ингибитором $P2Y_{12}$ или аспирином (1,2%

против 1,4% соответственно; p=0,23). При объединении ишемических и геморрагических исходов отмечался более низкий суммарный риск этих неблагоприятных событий в группе ингибиторов $P2Y_{12}$ – 6,4% против 7,2% случаев в группе аспирина (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,81 до 0,98; p=0,020). После ИМ, ЧКВ, инсульта, коронарного шунтирования показана антитромбоцитарная терапия с целью предотвращения повторного события. Исходя из полученных данных, при вторичной профилактике ИБС длительная монотерапия ингибитором $P2Y_{12}$ предпочтительнее длительной монотерапии аспирином.

NOAH-AFNET 6 (2023 г.). Не ясно являются ли эпизоды частого предсердного ритма, обнаруживаемые имплантированным устройством, в отсутствие фибрилляции предсердий основанием для начала приема антикоагулянтов. Пожилым пациентам с эпизодами (не менее 6 минут, в среднем 2,8 часа) частого (≥170 ударов в минуту) ритма предсердий, выявленными с помощью имплантируемых устройств, и минимум одним фактором риска инсульта назначали стандартное лечение эдоксабаном (n=1270) или плацебо (n=1266). Исследование прекращено досрочно при среднем периоде наблюдения 21 месяц из-за соображений безопасности. Частота инсульта в обеих группах составляла примерно 1% за пациенто-год. При приеме эдоксабана, по сравнению с плацебо, не наблюдалось значительного снижения частоты сердечно-сосудистой смерти, инсульта или системной эмболии (p=0,15), но регистрировалось существенное увеличение частоты смерти от любой причины или большого кровотечения (p=0,03). В обследованной когорте фибрилляция предсердий, диагностированная по результатам электрокардиографии, развивалась за период наблюдения у 18,2% пациентов.

OPT-BIRISK (2023 г.). Пациенты после ЧКВ по поводу ОКС с высоким риском кровотечения и высоким ишемическим риском получали в течение 9-12 месяцев двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел плюс аспирин), далее 9 месяцев клопидогрел плюс аспирин (n=3850) или

клопидогрел плюс плацебо (n=3850), затем 3 месяца – только аспирин. Риск кровотечения 2, 3 или 5 типа по классификации Bleeding Academic Research Consortium за 9 месяцев различной терапии оказался ниже в группе без приема аспирина (2,5% против 3,3%; p=0,03). Совокупный риск смерти от всех причин, инфаркта миокарда, инсульта или клинически обусловленной реваскуляризации также был ниже в группе отказа от аспирина (2,6% против 3,5%; p=0,02), а смертность от всех причин составляла 0,3% против 0,5% случаев (p>0,05), соответственно.

RIGHT (2023 г.). Пациентам, перенесшим первичное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемами сегмента ST с применением бивалирудина, в течение 4 часов после процедуры назначали постпроцедурную антикоагулянтную терапию (n=1494): 1) нефракционированный гепарин по 10 ЕД/кг/час внутривенно с коррекцией дозы для поддержания активированного времени свертывания крови 150-220 с или 2) эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в день подкожно или 3) бивалирудин 0,2 мг/кг/час внутривенно или плацебо (то есть без антикоагулянтной терапии; n=1495) в течение ≥48 часов. Через 30 дней не было различий в кумулятивной частоте достижения первичной конечной точки эффективности (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, определенный тромбоз стента или срочная реваскуляризация любой артерии через 30 дней) между группами антикоагулянтной терапии и плацебо (p=0,988). Однако наблюдалась значительная взаимосвязь между первичной конечной точкой эффективности и типом использовавшегося антикоагулянта (p для взаимодействия=0,015). Эноксапарин, по сравнению с плацебо, снижал риск неблагоприятных исходов на 54%, тогда как нефракционированый гепарин повышал его в 3,71, а бивалирудин – 1,24 раза. Частота первичной конечной точки безопасности (большое кровотечение 3-5-го типа по Bleeding Academic Research Consortium за 30 дней) не различалась между двумя сопоставлявшимися

группами (p=0,511), отсутствовало и значимое взаимодействие между тремя антикоагулянтами (p для взаимодействия=0,679).

ONCO DVT (2023 г.). Оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии при изолированном тромбозе дистальных глубоких вен у больных раком оставалась не установленной, поскольку такое лечение, кроме предполагаемой пользы, может увеличивать риск кровотечения. Больным активным раком с изолированным дистальным тромбозом глубоких вен назначали лечение эдоксабаном (60 мг 1 раз в день или 30 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30-50 мл в минуту или массе тела ≤60 кг или у получающих сопутствующее лечение мощными ингибиторами Р-гликопротеина) на срок 12 месяцев (n=296), либо на 3 месяца (n=305). Через год первичная конечная точка – совокупность симптомной рецидивирующей венозной тромбоэмболии или связанной с ней смерти регистрировалась в 1,0% против 7,2% случаев (p<0,001), а большое кровотечение согласно критериям International Society on Thrombosis and Hemostasis в 9,5% против 7,2% случаев в группах 12-месячной и 3-месячной терапии соответственно.

ASSURE DES (2024 г.). Пациентам, которым более года назад был имплантирован стент с лекарственным покрытием, перед плановой не кардиальной хирургической операцией после рандомизации не отменяли монотерапию аспирином (n=462) или отменяли за 5 дней все антитромбоцитарные препараты (n=464). Антитромбоцитарную терапию было рекомендовано возобновлять не позднее, чем через 48 часов после операции, при отсутствии противопоказаний. События первичной конечной точки – смерть от любой причины, ИМ, тромбоз стента или инсульт в период между 5-ью днями до и 30-ью днями после не кардиальной операции наблюдались у 0,6% пациентов в группе монотерапии аспирином и у 0,9% – в группе прерывания антитромбоцитарной терапии (p>0,99). Ни в одной из групп не было случаев тромбоза стента. Частота больших кровотечений существенно не различалась между группами (6,5% против 5,2%; p=0,39), а

небольшие кровотечения возникали значительно чаще в группе приема аспирина (14,9% против 10,1%; p=0,027).

PAUSE TAVI (2024 г.). У трети пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана, из-за сопутствующих заболеваний есть показания к пероральной антикоагулянтной терапии, прерывание которой во время вмешательства может снизить риск кровотечения, а продолжение – уменьшить риск тромбоэмболии. В открытом исследовании не меньшей эффективности пациентов с запланированной транскатетерной имплантацией аортального клапана рандомизировали для перипроцедурного продолжения (n=431) или прерывания пероральной антикоагуляции (n=427). В течение 30 дней после вмешательства первичная конечная точка (совокупность смерти от сердечно-сосудистых причин, любого инсульта, ИМ, серьезных сосудистых осложнений или большого кровотечения) отмечалась у 16,5% пациентов в группе продолжения и у 14,8% в группе прерывания пероральной антикоагуляции (p=0,18 для не меньшей эффективности), тромбоэмболические осложнения наблюдались в 8,8% против 8,2%, а кровотечения в 31,1% против 21,3% случаев соответственно. Перипроцедурное продолжение пероральной антикоагуляции не хуже ее прерывания во время транскатетерной имплантации аортального клапана в отношении риска ишемических и геморрагических осложнений в течение 30 дней.

ABC-AF (2025 г.). Основанная на биомаркерах шкала ABC-AF-stroke (возраст, биомаркеры NT-proBNP и тропонин Т, определенный высокочувствительным методом и клинический анамнез инсульта/транзиторной ишемической атаки) обеспечивает количественную оценку риска инсульта как во время лечения пероральными антикоагулянтами, так и без него. Аналогичным образом, основанная на биомаркерах шкала ABC-AF-bleeding (возраст, биомаркеры фактор дифференцировки роста-15, гемоглобин и тропонин Т, определенный высокочувствительным методом и клинический анамнез кровотечения)

обеспечивает количественную оценку риска большого кровотечения во время лечения пероральными антикоагулянтами, который может быть сопоставлен с количественным риском инсульта. В рандомизированном исследовании, основанном на данных регистра, приняли участие 3933 пациента с ФП, средний возраст 73,9 года. В группе вмешательства исследователь получал информацию о рисках инсульта и кровотечения у каждого пациента по шкале ABC-AF, которая использовалась для поддержки принятия решений и составления рекомендаций по лечению, в том числе по выбору антикоагулянтной терапии. В контрольной группе ведение пациентов оставалось на усмотрение исследователей, обычно следовавших клиническим рекомендациям. Набор участников был досрочно прекращён из-за проблем с безопасностью, когда при медиане периода наблюдения 2,6 года произошло на 19% (p=0,12) больше событий первичной конечной точки (инсульт или смерть) в активной группе по сравнению с контрольной. Также наблюдались тенденции к повышению риска больших кровотечений (на 8%; p=0,50), инсульта (на 18%; p=0,44), смерти (на 21%; p=0,13) в группе использования шкал риска ABC-AF-stroke и ABC-AF-bleeding по сравнению с контролем. Полученные результаты подчеркивают необходимость проспективного тестирования полезности инструментов стратификации риска и прецизионной медицины в различных клинических условиях перед их внедрением в повседневную медицинскую практику.

HI-PRO (2025 г). Оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии после венозной тромбоэмболии у пациентов с преходящим провоцирующим фактором (например, хирургическое вмешательство, травма или иммобилизация) и сопутствующими стойкими факторами риска не определена. В рандомизированном исследовании пациенты с венозной тромбоэмболией после возникновения преходящего провоцирующего фактора, имевшие как минимум 1 стойкий фактор риска и получавшие антикоагулянтную терапию не менее 3 месяцев, были рандомизированы в группы приема апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день (n=300) или плацебо

(n=300) в течение 12 месяцев. За период наблюдения события первичной конечной точки эффективности (первый симптомный рецидив венозной тромбоэмболии) регистрировались у 1,3% пациентов в группе апиксабана и у 10,0% – в группе плацебо (p<0,001). События первичной конечной точки безопасности (первый эпизод большого кровотечения в соответствии с критериями International Society on Thrombosis and Haemostasis) встречались с сопоставимой частотой: большое кровотечение – у 1 пациента в группе апиксабана и ни у одного в группе плацебо, небольшое клинически значимое кровотечение наблюдалось у 4,8% пациентов в группе апиксабана и у 1,7% – в группе плацебо (p=0,06). Редкие смертельные исходы не были связаны с сердечно-сосудистыми или геморрагическими причинами.

AQUATIC (2025 г.). В исследовании участвовали пациенты с хроническим коронарным синдромом, которым за более чем 6 месяцев до включения в исследование был имплантирован стент, имеющие высокий атеротромботический риск и получающие постоянную пероральную антикоагулянтную терапию. После рандомизации в дополнение к антикоагулянтам назначались аспирин в дозе 100 мг (n=433) или плацебо (n=439) 1 раз в день. Исследование было прекращено досрочно по рекомендации независимого совета по мониторингу данных и безопасности после медианы периода наблюдения 2,2 года из-за превышения числа смертей по любой причине в группе аспирина. Первичная конечная точка эффективности (совокупность сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, системной эмболии, коронарной реваскуляризации или острой ишемии конечности) наблюдалась у 16,9% пациентов в группе аспирина и у 12,1% – в группе плацебо (p=0,02), а смерть по любой причине наступала в 13,4% против 8,4% случаев соответственно (p=0,01). Ключевой показатель безопасности (большое кровотечение) регистрировался у 10,2% пациентов в группе аспирина и у 3,4% – в группе плацебо (p<0,001).

DUAL-ACS (2025 г.). В исследовании сравнивались результаты 3-месячной и 12-месячной двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в

популяции реальной клинической практики, включавшей 5052 пациента, перенесших ИМ 1 типа в течение последних 12 недель и получавших лечение в виде ЧКВ (70%), аортокоронарного шунтирования (АКШ) (6%) или только медикаментозной терапии (23%). После 15 месяцев наблюдения первичная конечная точка (смерть от любой причины) наступала у 2,7% пациентов в группе 3-месячной и у 3,4% – 12-месячной ДАТ (p=0,1232) при отсутствии различий в частоте смерти от ССЗ или несмертельного ИМ (p=0,6149). Большие кровотечения с летальным исходом или без него регистрировались у 3,2% пациентов в группе 3-месячной и у 4,0% – 12-месячной ДАТ (p=0,0977). Не получено доказательств того, что ДАТ, проводимая, согласно действующим рекомендациям, в течение 12 месяцев после ИМ, приносила какую-либо дополнительную пользу.

NEO-MINDSET (2025 г). В исследовании участвовали пациенты после успешного ЧКВ при острых коронарных синдромах, которых в течение первых 4 дней госпитализации рандомизировали в группу прекращения лечения аспирином для последующей монотерапии мощным ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов (тикагрелор или прасугрел) (n=1712) или ДАТ (аспирин и мощный ингибитор $P2Y_{12}$-рецепторов) (n=1698) в течение 12 месяцев. За этот период наблюдения события первичной конечной точки (смерть от любой причины, ИМ, инсульт или экстренная реваскуляризация) происходили у 7,0% пациентов в группе монотерапии и у 5,5% – в группе ДАТ (p=0,11 для не меньшей эффективности). Большие или клинически значимые небольшие кровотечения наблюдались у 2,0% в группе монотерапии и у 4,9% – в группе ДАТ, а тромбоз стента встречался у 12 и 4 пациентов в сопоставлявшихся группах соответственно. Среди пациентов, перенесших успешное ЧКВ по поводу острых коронарных синдромов, монотерапия мощным ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов оказалась не менее эффективной, чем двойная антитромбоцитарная терапия в отношении предупреждения суммарного риска смерти и ишемических событий в течение 12 месяцев.

TAILORED-CHIP (2025 г). Оценка эффективности и безопасности индивидуально подобранной антитромбоцитарной терапии с временной модуляцией интенсивности ингибирования тромбоцитов, проводилась в исследовании с участием 2018 пациентов, которым выполнялось сложное ЧКВ в условиях анатомических или клинических особенностей высокого риска. Сопоставлялись индивидуальная антитромбоцитарная терапия с ранней эскалацией (тикагрелора по 60 мг 2 раза в день плюс аспирин <6 месяцев), с поздней деэскалацией (монотерапия клопидогрелом >6 месяцев) и ДАТ (клопидогрел плюс аспирин в течение 12 месяцев). В 22,6% случаев проводилось ЧКВ на левой главной коронарной артерии, в 19,5% – ЧКВ на сложной бифуркации, в 84,1% – ЧКВ на диффузных протяжённых поражениях, в 93,7% – ЧКВ на многососудистых поражениях, в 36,7% – ЧКВ у пациентов с сахарным диабетом, получающих медикаментозное лечение. Первичная конечная точка (совокупность смерти от любой причины, ИМ, инсульта, тромбоза стента, незапланированной срочной реваскуляризации и клинически значимого кровотечения 2, 3 или 5 типов по классификации Bleeding Academic Research Consortium) в течение 12 месяцев наступала у 10,5% пациентов, получавших индивидуальную антитромбоцитарную терапию, и у 8,8% – ДАТ (p=0,21). Частота серьёзных ишемических событий в обеих группах оказалась сходной, а частота клинически значимых кровотечений через 12 месяцев составляла 7,2% в группе индивидуальной терапии и 4,8% – в группе ДАТ. Не удалось показать какие-либо преимущества индивидуальной антитромбоцитарной терапии для пациентов из группы высокого риска, которым проводится сложное ЧКВ.

TARGET-FIRST (2025 г.). В исследование включались пациенты, которым была успешно выполнена полная коронарная реваскуляризация с имплантацией современных стентов с лекарственным покрытием в течение 7 дней после ИМ и которые завершили 1-месячную ДАТ без ишемических осложнений или больших кровотечений. После рандомизации проводились монотерапия ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов (n=961) или ДАТ (n=981) в

течение 11 месяцев. За период наблюдения первичная комбинированная конечная точка (смерть от любой причины, ИМ, тромбоз стента, инсульт или большое кровотечение 3 или 5 типа согласно определению Bleeding Academic Research Consortium) отмечалась у 2,1% пациентов в группе монотерапии ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов и у 2,2% пациентов в группе ДАТ (p=0,02 для не меньшей эффективности). Основная вторичная конечная точка (кровотечение 2, 3 или 5 типа по определению Bleeding Academic Research Consortium) наблюдалась у 2,6% пациентов в группе монотерапии ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов и у 5,6% – в группе ДАТ (p=0,002 для превосходства). Тромбоз стента встречался редко, и его частота была одинаковой в сопоставлявшихся группах.

DAPT-SHOCK-AMI (2025 г.). Исключение пациентов с ИМ, осложненным кардиогенным шоком, из знаковых исследований антитромбоцитарной терапии оставляло пробелы в доказательствах, заставляя клиницистов полагаться на экстраполяцию данных регистров и небольших фармакодинамических исследований, что приводило к неоднородности медицинской помощи. Данный проект был первым в истории рандомизированным исследованием антитромбоцитарных препаратов с участием 605 пациентов с кардиогенным шоком, осложнившим ИМ, которых рандомизировалины для получения кангрелора (внутривенно болюсно по 30 мкг/кг с последующей непрерывной инфузией 4 мкг/кг) или тикагрелора (измельченные таблетки перорально в нагрузочной дозе 180 мг, а затем поддерживающая доза 90 мг 2 раза в день). Лабораторная первичная конечная точка эффективности (индекс реактивности тромбоцитов <50% в конце первичного ЧКВ) достигалась у 100% пациентов, получавших кангрелор, и у 22,1% – тикагрелор (p<0,0001). Через 30 дней клиническая первичная конечная точка (смерть от всех причин, ИМ или инсульт) регистрировалась у 37,6% пациентов в группе кангрелора и у 41,0% – в группе тикагрелора (p для не хуже=0,13), а частота больших кровотечений составляла 6,4% и 5,2% соответственно. Смерть от всех причин через 12

месяцев наступала у 43,6% пациентов в группе кангрелора против 49,2% пациентов в группе тикагрелора. Отмечалось снижение риска инвалидности и общих расходов на здравоохранение в течение 12 месяцев у пациентов, получавших кангрелор.

ALONE-AF (2025 г.). У включенных в исследование пациентов был минимум один фактор риска инсульта, не связанный с полом (определялся с помощью шкалы CHA_2DS_2-VASc, среднее значение 2,1 балла), и не было зарегистрированных рецидивов предсердной тахиаритмии в течение минимум 1 года после катетерной аблации ФП. Участников работы рандомизировали в группу прекращения пероральной антикоагулянтной терапии (n=417) или группу продолжения приема прямых пероральных антикоагулянтов (n=423). Через 2 года наблюдения первичная конечная точка (комбинация инсульта, системной эмболии и большого кровотечения) отмечалась у 0,3% пациентов в группе прекращения антикоагуляции и у 2,2% – в группе продолжения пероральной антикоагулянтной терапии (p=0,02). В том числе частота ишемического инсульта составляла 0,3% против 0,8%, большого кровотечения 0% против 1,4% случаев в группах прекращения и продолжения пероральной антикоагулянтной терапии соответственно. Полученные результаты показали, что пожизненный приём пероральных антикоагулянтов может не требоваться всем пациентам, перенесшим успешную аблацию ФП.

СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

CLARIFY (2012 г.) – проспективное исследование, в котором наблюдение за 30977 пациентами (77,4% мужчин и 22,6% женщин) со стабильной ИБС из 45 стран продолжалось 1 год. Включенные в работу женщины были старше, чем мужчины, чаще имели приступы стенокардии, АГ и СД, но реже курили, хуже обследовались и получали менее качественную терапию. В течение года наблюдения регистрировалось сопоставимое суммарное количество осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт), их частота, скорректированная с учетом исходных различий между группами, составляла 1,7% против 1,8%, смертей от любой причины – 1,5% и 1,6%, фатальных и нефатальных ИМ – 1,0% и 0,9%, но отмечалась большая частота коронарной реваскуляризации (2,6% у мужчин, 2,2% у женщин), целесообразность которой не анализировалась.

У 1220 больных стабильной ИБС, включенных в исследование **FAME 2 (2012 г.),** во время коронарной ангиографии выполняли оценку дробного резерва кровотока при помощи компьютерной томографии. Пациентов с функционально значимыми стенозами (n=888) рандомизировали для проведения ЧКВ и оптимальной медикаментозной терапии (n=447) или только оптимальной медикаментозной терапии (n=441). Больных с функционально незначимыми стенозами (n=322) лечили медикаментозно. В течение года первичная конечная точка (смерть, ИМ или экстренная реваскуляризация) регистрировалась в 4,3% и 12,7% случаев ($p<0,001$) в группах ЧКВ и одной медикаментозной терапии соответственно, что было обусловлено более низкой частотой экстренной реваскуляризации из-за развития ОКС в первой группе (1,6% против 11,1%, $p<0,001$). Среди пациентов с функционально незначимыми стенозами первичная конечная точка отмечалась в 3,0% случаев, демонстрируя адекватность одной медикаментозной терапии.

Противовоспалительный эффект колхицина позволяет с успехом применять его при лечении подагры и надеяться на эффективность данного препарата при заболеваниях, обусловленных атеросклерозом. Уже показано, что колхицин в низкой дозе значительно снижает риск ССО после недавно перенесенного ИМ.

В контролируемом двойном слепом исследовании **LoDoCo2 (2020 г.)** участвовали 5522 пациентов с клинически стабильной не менее 6 месяцев хронической коронарной болезнью сердца, которых рандомизировали для приема колхицина по 0,5 мг один раз в день (n=2762) или плацебо (n=2760) в дополнение к рекомендованной терапии. При медиане периода наблюдения 28,6 месяца частота событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ, спонтанный ИМ, ишемический инсульт или ишемия миокарда, потребовавшая проведения коронарной реваскуляризации) значительно реже регистрировались в группе колхицина по сравнению с группой плацебо (6,8% против 9,6% случаев соответственно; ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,57 до 0,83; p<0,001). Сумма смертельных исходов от ССЗ, спонтанных ИМ или ишемических инсультов составляла 4,2% в группе колхицина и 5,7% в группе плацебо (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,92; p=0,007). Не выявлялось значительного влияния колхицина по сравнению с плацебо на частоту отдельных вторичных конечных точек: ишемический инсульт, смертность от всех причин или смерть от ССЗ. Серьезные нежелательные явления наблюдались с сопоставимой частотой в группах колхицина и плацебо, соответственно, включали госпитализацию по поводу желудочно-кишечных заболеваний (1,9% против 1,8%), по поводу пневмонии (1,7% против 2,0%), по поводу инфекции (5,0% против 5,2%) и новые случаи рака (4,3% против 4,4%). При этом отмечалась тенденция к увеличению количества смертей от не сердечно-сосудистых причин при использовании колхицина по сравнению с плацебо (0,7 против 0,5 случая на 100 пациенто-лет соответственно; ОР 1,51 при 95% ДИ от 0,99 до 2,31).

Колхицин в низкой дозе, при условии хорошей переносимости, может рассматриваться в качестве потенциального средства длительной вторичной профилактики ССО у пациентов с хронической коронарной болезнью сердца.

Аллопуринол – препарат, снижающий уровень мочевой кислоты в крови и используемый для лечения подагры. В исследовании **ALL-HEART (2022 г.)** участвовали пациенты с ИБС в возрасте старше 60 лет (в среднем 72 года) без подагры в анамнезе. После рандомизации проводилось обычное лечение, к которому добавляли аллопуринол в дозе до 600 мг/сутки (n=2853) или продолжали терапию без аллопуринола (n=2868). При среднем периоде наблюдения 4,8 года частота событий комбинированной конечной точки (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) оказалась сходной в группе обычного лечения (11,3%) и добавления аллопуринола (11,0%; p=0,65), не различалась и смертность от всех причин в двух группах (p=0,77). ALL-HEART – первое крупное проспективное рандомизированное исследование влияния аллопуринола на основные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИБС без подагры в анамнезе, показавшее, что аллопуринол не следует рекомендовать для вторичной профилактики неблагоприятных событий у этой категории больных.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

В **The Italian Elderly ACS study (2011 г.)** участвовали 313 пациентов старше 75 лет с симптомами ОКС без подъемов сегмента ST продолжительностью до 48 часов, которых рандомизировали для проведения ранней инвазивной или изначально консервативной стратегии лечения. Первичная конечная точка (смерть, нефатальный ИМ, инсульт, повторная госпитализация из-за сердечно-сосудистых причин или тяжелое кровотечение) в течение одного года после рандомизации) регистрировалась в 27,9% и 34,6% случаев (p=0,26) при ранней инвазивной и консервативной стратегии соответственно. Однако у пациентов с повышенным уровнем тропонина при поступлении суммарная частота осложнений оказалась на 57% ниже (p=0,015) в группе более агрессивной терапии.

Ассоциируется ли с более высоким риском осложнений **отмена клопидогрела после госпитализации по поводу ОКС**? Этому вопросу посвящалось исследование, проведенное в Великобритании с участием 4650 больных, перенесших ОКС с подъемами или без подъемов сегмента ST. Из них в течение года после выписки продолжали принимать клопидогрел 53 и 54%, тогда как статины – 84 и 89% пациентов соответственно. За этот год частота смертельных исходов и ИМ у прекративших прием клопидогрела оказалась в 2,62 раза выше. Отмена препарата чаще отмечалась после коронарного шунтирования, у более пожилых, а также перенесших кровотечение пациентов.

Сообщение о первых данных **The PACIFIC registry (2011 г.)** в Японии включало результаты лечения 3597 больных с ОКС. Частота ИМ с подъемами сегмента ST оказалась выше (59%), без подъемов сегмента ST – ниже (10%), нестабильной стенокардии (31%) – сходной с показателями регистра GRACE. Частота ЧКВ на стационарном этапе лечения 96%, 89% и 91% при трех вариантах ОКС соответственно также значительно превышала данные GRACE. Общая летальность в стационаре (2,7%, 1,3% и 0,5%) и

общая смертность за 1 год (4,8%, 6,2% и 3,6% соответственно), напротив, оказались существенно ниже, чем в глобальном регистре ОКС GRACE.

В исследовании **TRILOGY ACS (2012 г.)** 9326 больных с ОКС без подъемов сегмента ST, не подвергавшиеся реваскуляризации миокарда, после рандомизации получали в дополнение к аспирину прасугрел по 5-10 мг/сутки или клопидогрел по 75 мг/сутки. В течение среднего периода наблюдения 17 месяцев первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) среди 7243 пациентов младше 75 лет отмечалась в 13,9% и 16,0% случаев при лечении прасугрелом или клопидогрелом соответственно (p=0,21). Сходные результаты были получены у 2083 больных в возрасте 75 лет и старше, у которых с клопидогрелом сравнивалась низкая доза прасугрела (5 мг/сутки). При двух вариантах терапии существенно не различались сердечно-сосудистая смертность (p=0,75) и частота больших кровотечений (p=0,27). Таким образом, у больных с ОКС без подъемов сегмента ST в отсутствие реваскуляризации миокарда прасугрел не превосходит клопидогрел в эффективности.

Копептин – новый маркер гемодинамического стресса, применялся в исследовании **BIC-8 (2013 г.)** наряду с определением сердечного тропонина для исключения ИМ у больных с подозрением на ОКС. У всех пациентов первоначально не выявлялось повышение уровня тропонина и их разделяли на группы дополнительного наблюдения и обследования в стационаре (n=451) или определения копептина (n=451). При уровне копептина ≥10 пкмоль/л проводилось стандартное лечение ОКС, а при показателе <10 пкмоль/л больных отпускали домой. Через 30 дней частота больших сердечно-сосудистых осложнений в этих группах не различалась (5,5% против 5,46%), несмотря на то, что непосредственно из приемного отделения выписывали 66% и 12% (p<0,001) пациентов у которых, соответственно, определяли или не определяли копептин.

Липид-ассоциированная фосфолипаза А2 - фермент, который секретируется лейкоцитами и связывается с циркулирующими

липопротеинами и макрофагами атеросклеротических бляшек, рассматривается как маркер воспаления артерий, предиктор дестабилизации бляшек и сосудистых осложнений. В исследование прямого ингибитора этого фермента дарапладиба **SOLID-TIMI 52 (2014 г.)** включали пациентов, госпитализировавшихся по поводу острого коронарного синдрома в последние 30 дней. После рандомизации в дополнение к рекомендованной терапии больным назначались дарапладиб (n=6504) или плацебо (n=6522). Через в среднем 2,5 года лечения дарапладиб не снижал по сравнению с плацебо суммарное количество случаев смерти от ИБС, ИМ и экстренной коронарной реваскуляризации по поводу ишемии миокарда (первичная конечная точка) (p=0,93), сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (p=0,78), а также общую смертность (p=0,40).

Имеются противоречивые данные об эффективности и безопасности бивалирудина при проведении ЧКВ у пациентов с острыми коронарными синдромами. В рандомизированном исследовании **MATRIX (2015 г.)** участовали 7213 больных с ОКС, у которых ЧКВ сопровождалось введением бивалирудина (n=3610) или нефракционированного гепарина (n = 3603). В группе бивалирудина после рандомизации применялась (n = 1799) или не применялась (n=1811) продленная инфузия этого препарата. Серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смерть, ИМ или инсульт) регистрировались с частотой 10,3% и 10,9% (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,81 до 1,09; p = 0,44), неблагоприятные клинические события (кровотечение или серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события) – в 11,2% и 12,4% случаев (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,78 до 1,03; p = 0,12) в группах бивалирудина и нефракционированного гепарина соответственно. Необходимость срочной реваскуляризации целевой артерии, определенный тромбоз стента или серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (композитная первичная конечная точка) отмечались в 11,0% и 11,9% случаев (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,74 до 1,11; p = 0,34) в подгруппах применения или неприменения инфузии бивалирудина после ЧКВ

соответственно. У больных с острыми коронарными синдромами бивалирудин не снижает частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с нефракционированным гепарином, а продленная инфузия бивалирудина не снижает риск неблагоприятных исходов.

В исследовании **NZOTACS (2019 г.)** данные службы скорой помощи при ОКС в Новой Зеландии использовались для сравнения 30-дневных исходов у 20 304 пациентов с рутинным применением кислорода и 20 568 больных с ограниченным применением кислорода. Рутинная подача кислорода осуществлялась с помощью лицевой маски со скоростью 6-8 л/мин для людей с ишемической болью в груди или изменениями на электрокардиограмме, подозрением на ОКС, независимо от насыщения крови кислородом, и прекращалась только после разрешения клинических проявлений ИМ. Протокол с ограниченным применением кислорода предполагал его подачу, если насыщение крови кислородом падало ниже 90% и прекращение оксигенотерапии после достижения цели лечения (сатурация 90-94%). Острый коронарный синдром в динамике подтверждался у 43% больных, в том числе у 10% – ИМ с подъемами сегмента ST.

Рутинная подача кислорода пациентам не снижала 30-дневную смертность по сравнению с ограниченным применением кислорода (3,02% против 3,12% соответственно, ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,86 до 1,08). В то же время у пациентов с ИМ с подъемами сегмента ST относительный риск 30-дневной смертности оказался существенно ниже при рутинном применении кислорода (8,8% против 10,6% в группе ограниченного применения кислорода; для взаимодействия p=0,016), чего не наблюдалось у пациентов с другими вариантами ОКС. Также численное снижение смертности в целом наблюдалось при рутинном применении кислорода у пациентов с низкой сатурацией, зарегистрированной на этапе скорой помощи (10,1% против 11,1% при ограниченном применении кислорода; ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,70 до 1,11).

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

В проспективном наблюдательном регистре **CLARIFY (2019 г.)** проанализированы данные 32 703 пациентов с хроническим коронарным синдромом из 45 стран за период наблюдения 5 лет. Определяли характеристики пациентов и связь между способами их ведения, достигающимися результатами и их детерминантами.

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

Представленные характеристики пациентов с хроническим коронарным синдромом позволяют идентифицировать группу со стенокардией и

предшествующим ИМ, отличающуюся высоким риском осложнений, несмотря на активное проведение вторичной профилактики.

Преимущество монотерапии клопидогрелом после 1-месячной по сравнению с 12-месячной двойной антитромбоцитарной терапией аспирином и клопидогрелом было продемонстрировано в исследовании STOPDAPT-2, но не в STOPDAPT-2 у больных с ОКС; однако оба эти исследования не обладали достаточной статистической мощностью, исходя из регистрировавшейся частоты событий. При заранее предусмотренном объединении этих популяций больных в общую когорту из 5997 пациентов **STOPDAPT-2 (2021 г.)** после ЧКВ 2993 из них была назначена 1-месячная двойная антитромбоцитарная терапия с последующей монотерапией клопидогрелом и 3004 – 12-месячная двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом. За период наблюдения 12 месяцев первичная конечная точка – комбинация сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, определенный тромбоз стента или любой инсульт) отмечалась при 1-месячной и 12-месячной двойной антитромбоцитарной терапии в 2,84% против 3,04% случаев (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,70 до 1,27; p не меньшей эффективности=0,001; p превосходства=0,68). Частота сердечно-сосудистых осложнений в группах 1-месячной и 12-месячной терапии существенно не различалась (2,40% против 1,97%; ОР 1,24 при 95% ДИ от 0,88 до 1,75; p не меньшей эффективности=0,14; p превосходства=0,23). Риск кровотечения оказался ниже при 1-месячной по сравнению с 12-месячной двойной антитромбоцитарной терапией (0,50% против 1,31%; ОР 0,38 при 95% ДИ от 0,21 до 0,70; p превосходства=0,002) независимо от патологии – ОКС или хронический коронарный синдром. При сокращенной двойной антитромбоцитарной терапии отмечалось численное увеличение риска сердечно-сосудистых событий у больных с ОКС, но не хроническим коронарным синдромом, хотя оно не достигало статистической значимости. Монотерапия клопидогрелом после 1-месячной по сравнению с 12-месячной терапией аспирином и клопидогрелом сопровождается

уменьшением риска больших кровотечений без увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений.

STOPDAPT-3 (2023 г.). У пациентов с острыми коронарными синдромами (75%) или высоким риском кровотечения перед чрескожным коронарным вмешательством применяли прасугрел 20 мг однократно, а после рандомизации далее монотерапию прасугрелом в дозе 3,75 мг/сутки (n=2984) или комбинацию прасугрела (3,75 мг/сутки) с аспирином (81-100 мг/сутки; n=2982) в течение 1 месяца. В группах антитромбоцитарной монотерапии и двойной терапии в течение 30 дней существенно не различались риск кровотечения 3 или 5 типа по классификации Bleeding Academic Research Consortium (4,47% против 4,71%; p=0,66 для превосходства), а также суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, определенного тромбоза стента или инсульта (4,12% против 3,69%; p=0,01 для не меньшей эффективности). При антитромбоцитарной монотерапии прасугрелом риск подострого определенного или вероятного тромбоза стента повышался в 3,4 раза, а незапланированной коронарной реваскуляризации – на 83%. Стратегия без аспирина с использованием низких доз прасугрела по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией не показала превосходства в отношении больших кровотечений в течение 1 месяца после чрескожного коронарного вмешательства, но не уступала в отношении риска сердечно-сосудистых событий. Более того, стратегия без аспирина ассоциировалась с избыточным количеством коронарных событий.

OPT-BIRISK (2023 г.). Пациенты после ЧКВ по поводу ОКС с высоким риском кровотечения и высоким ишемическим риском получали в течение 9-12 месяцев двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел плюс аспирин), далее 9 месяцев клопидогрел плюс аспирин (n=3850) или клопидогрел плюс плацебо (n=3850), затем 3 месяца – только аспирин. Риск кровотечения 2, 3 или 5 типа по классификации Bleeding Academic Research Consortium за 9 месяцев различной терапии оказался ниже

в группе без приема аспирина (2,5% против 3,3%; p=0,03). Совокупный риск смерти от всех причин, инфаркта миокарда, инсульта или клинически обусловленной реваскуляризации также был ниже в группе отказа от аспирина (2,6% против 3,5%; p=0,02), а смертность от всех причин составляла 0,3% против 0,5% случаев (p>0,05) соответственно.

ИНФАРКТ МИОКАРДА

В регистр **ACCESS (2010 г.)** включали 9732 больных, госпитализировавшихся в стационары Африки, Среднего Востока и Южной Америки по поводу ИМ с подъемами (45%) или без подъемов (52%) сегмента ST. Наибольшая смертность за 12 месяцев после ИМ с подъемами сегмента ST наблюдалась в Африке, а самой частой ее причиной являлась внезапная остановка сердца. Без реперфузионного лечения оставались 60% больных с ИМ 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 (2010 г.)**, перенесшими ИМ с подъемами или без подъемов сегмента ST, нестабильную стенокардию. Подтверждена высокая прогностическая значимость шкалы риска GRACE в отношении предсказания смертельного исхода и ИМ в ближайшие 5 лет. Заболеваемость ИМ, инсультом, частота госпитализаций, а также смертность оказалась выше у больных, перенесших ИМ без подъемов сегмента ST или нестабильную стенокардию, по сравнению с пациентами после ИМ с подъемами сегмента ST.

В исследовании **RIKS HIA (2010 г.)** выполнено сравнение проводившихся способов лечения и его результатов у больных, госпитализировавшихся в стационары Швеции по поводу ИМ с подъемами или без подъемов сегмента ST. Сопоставлены данные за 1996-1997 (n=15248) и 2006-2007 (n=29176) годы. Внедрение и более широкое применение реперфузионной терапии, в частности ЧКВ, препаратов с доказанной прогностической эффективностью (аспирин, клопидогрел, гепарин и низкомолекулярные гепарины, БАБ, иАПФ и АРА, статины) привело к снижению 30-дневной и 12-месячной смертности после ИМ с подъемами

сегмента ST с 11,7% до 5,1% и с 21,9% до 12,9%. После ИМ 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 исследовании **CRISP AMI (2011 г.)** 337 больных ИМ с подъемами сегмента ST без кардиогенного шока рандомизировали для применения (n=161) или неприменения внутриаортальной баллонной контрпульсации (n=176) перед первичным ЧКВ. Измеренный с помощью магнитно-резонансной томографии на 3-5 день после ЧКВ размер ИМ составлял 42,1% и 37,5% от всего ЛЖ в группах сравнения соответственно (различие недостоверно). При 6-месячном наблюдении, смертельные исходы регистрировались в 1,9% и 5,2% случаев.

Кардиопротективный эффект эритропоэтина показан в экспериментальных и клинических исследованиях. В рандомизированное исследование **HEBE III (2010 г.)** включили 529 пациентов с первичным ИМ с подъемами сегмента ST, которым через 3 часа после успешной первичной коронарной ангиопластики однократно назначали внутривенно эритропоэтин в дозе 60000 МЕ (n=263) или не вводили этот препарат (n=266). Через 6,5±2,0 недели фракция ФВ ЛЖ, оценивавшаяся с помощью радионуклидной вентрикулографии, оказалась сходной в группе эритропоэтина (53±1%) и в контроле (52±1%, p=0,41). Не удалось получить доказательств существенного уменьшения размера ИМ под действием эритропоэтина по результатам сравнения уровней биохимических маркеров некроза миокарда (p=0,058). Однако сумма всех ССО 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 ФВ ЛЖ через 6 недель после успешной первичной коронарной ангиопластики у больных с ИМ с подъемами сегмента ST, но снижает частоту

кардиоваскулярных осложнений. Представляет интерес применение препарата у пациентов с более низкой функцией ЛЖ, особенно при повторном, а не однократном, введении эритропоэтина.

В исследовании **IABP-SHOCK II (2012 г.)** участвовали 600 пациентов с кардиогенным шоком, осложнившим ИМ, которых рандомизировали для проведения внутриаортальной баллонной контрпульсации (n=301) или ранней реваскуляризации (ЧКВ или коронарное шунтирование) и оптимальной медикаментозной терапии (n=299). Первичная конечная точка – 30-дневная смертность от всех причин регистрировалась у 119 (39,7%) больных в группе внутриаортальной баллонной контрпульсации и 123 (41,3%) пациентов – в контрольной группе (p=0,69). Не отмечалось существенных различий времени стабилизации гемодинамики, уровня лактата в плазме (маркер состояния микроциркуляции), дозы и продолжительности введения катехоламинов, функции почек, частоты больших кровотечений (3,3% против 4,4%, p=0,51), периферических ишемических осложнений (4,3% против 3,4%, p=0,53), случаев сепсиса (15,7% против 20,5%, p=0,15) и инсульта (0,7% против 1,7%, p=0,28) между группами внутриаортальной баллонной контрпульсации и контроля. Запланирована оценка последующей выживаемости и при нейтральном результате отдаленного наблюдения потребуется изменение рекомендаций по лечению кардиогенного шока, требующих применения контрпульсации.

Задачей французской программы **FAST-MI (2012 г.)** стало определение факторов, обусловивших улучшение выживаемости пациентов с ИМ с подъемом ST в последние годы. Сопоставлены результаты 4 регистров, проводившихся с интервалами 5 лет (в 1995, 2000, 2005 и 2010 годах), которые охватили 6707 пациентов, госпитализировавшихся с ИМ с подъемом ST. За 15 лет средний возраст больных снизился с 66,2 до 63,3 года с соответственным снижением частоты ССО и сопутствующих заболеваний в анамнезе. Доля молодых пациентов увеличилась, особенно женщин моложе 60 лет (с 11,8% до 25,5%), которые чаще курили (37,3% против 73,1%) и

имели ожирение (17,6% против 27,1%). Время от появления симптомов до госпитализации существенно сократилось, увеличилось число больных, получавших реперфузионную терапию (с 49,4% до 74,7%), что обусловлено повышением частоты проведения первичного ЧКВ (с 11,9% до 60,8%). Раннее использование рекомендованных препаратов, особенно низкомолекулярных гепаринов и статинов, значительно увеличилось. Общая смертность за 30 дней снизилась с 13,7% до 4,4%, стандартизированная смертность – с 11,3% до 4,4%. Многофакторный анализ, учитывающий клинические характеристики в дополнение к использованию реперфузионной терапии, показал неуклонное снижение 30-дневной смертности в течение 15 лет, с соотношением этого показателя 0,39 ($p<0,001$) при сравнении данных в 2010 и 1995 годах.

В дополнительный анализ результатов исследования **ATLAS ACS 2-TIMI 51 (2012 г.)** включались только пациенты, перенесшие ИМ с подъемами сегмента ST, которые после рандомизации получали в дополнение к стандартной терапии ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан по 5 мг 2 раза в сутки или плацебо. Первичная конечная точка эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) реже регистрировалась у всех больных, принимавших ривароксабан (8,4% против 10,6% в группе плацебо, $p=0,019$), в том числе при использовании антикоагулянта по 2,5 мг (8,7% против 10,6%, $p=0,047$) и по 5 мг 2 раза в сутки (8,2% против 10,6%, $p=0,051$) по сравнению с плацебо. Только доза 2,5 мг 2 раза в сутки снижала сердечно-сосудистую смертность (2,5% против 4,2%, $p=0,006$) и общую смертность (3,0% против 4,7%, $p=0,008$) при сравнении с плацебо. Ривароксабан в целом увеличивал частоту больших кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием (2,2% против 0,6%, $p<0,001$) и внутричерепных кровоизлияний (0,6% против 0,1%, $p=0,015$), но не фатальных кровотечений (0,2% против 0,1%, $p=0,51$). Последнее осложнение развивалось в 1 и 8 случаях ($p=0,018$) при лечении антикоагулянтом по 2,5 мг или 5 мг 2 раза в сутки соответственно.

Выбор тактики лечения ИМ без подъема сегмента ST в рандомизированном исследовании **FAMOUS-NSTEMI (2014 г.)** проводился с учетом результатов оценки регионарного резерва кровотока (FFR) (n=176) или первоначально без учета этого показателя (только по данным коронарографии, n=174). Регионарный резерв кровотока ≤0,80 являлся показанием для ЧКВ или коронарного шунтирования. Доля пациентов, для которых первоначально выбиралась медикаментозная терапия была выше в группе, в которой учитывались результаты определения регионарного резерва кровотока (22,7% против 13,2%; p=0,022). Учет регионарного резерва кровотока приводил к изменению тактики (медикаментозное лечение, ЧКВ или коронарное шунтирование) у 21,6% пациентов. Через 12 месяцев частота реваскуляризации оставалась ниже в группе выбора лечения под контролем регионарного резерва кровотока (79,0% против 86,8%; p=0,054). Не отмечалось статистически значимых различий показателей здоровья и качества жизни между сопоставлявшимися группами.

В рандомизированное исследование **NOMI (2014 г.)** включали больных с ИМ с подъемом сегмента ST без проявлений сердечной недостаточности в первые 2-12 часов от начала симптомов. С целью уменьшения повреждения миокарда перед началом ЧКВ и 4 часа после наступления реперфузии проводилась (n=125) или не проводилась (n=125) масочная ингаляция оксида азота с кислородом. По данным МРТ через 48-72 часов после процедуры средний размер ИМ составлял 18% против 19,4% от массы миокарда ЛЖ (p=0,44) у получавших и не получавших оксид азота соответственно. Его позитивное влияние на объем некроза оказалось значительно выше в группе пациентов, не получавших инфузию нитроглицерина (n=132) по сравнению с получавшими этот препарат (n=93). В группе применения оксида азота через 4 месяца наблюдалось лучшее восстановление функции ЛЖ (p=0,048), отмечалась тенденция к снижению суммарной частоты смертельного исхода, рецидива ишемии миокарда, инсульта и повторной госпитализации (p=0,10).

Препарат TRO40303 оценивался в исследовании **MITOCARE (2014 г.)** в отношении уменьшения реперфузионного повреждения у пациентов, перенесших реваскуляризацию при ИМ с подъемом сегмента ST. В пределах 6 часов от начала болевого синдрома пациенты получали внутривенно TRO40303 в дозе 6 мг/кг (n=83) или плацебо (n=80) перед началом первичного ЧКВ. В двух группах не отмечалось существенных различий динамики креатинкиназы и тропонина I. Также оказались сопоставимыми размер ИМ по результатам магнитно-резонансной томографии (17% против 15% от массы ЛЖ), ФВ ЛЖ в первый день (46% против 48%) и через 30 дней (51,5% против 52,2%) в группах TRO40303 и плацебо соответственно.

В исследовании **ALBATROSS (2015 г.)** 1603 пациента с ИМ, в 92% случаев без сердечной недостаточности, рандомизировали для стандартной терапии (n = 801) или дополнительной блокады альдостерона (n = 802), включавшей внутривенное введение 200 мг канреноата с последующим приемом спиронолактона по 25 мг/сутки в течение 6 месяцев. Первичная конечная точка (смерть, фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность) регистрировалась в 12,2% и 11,8% случаев (ОР 0,97; p = 0,81) в группах стандартного лечения и дополнительной блокады альдостерона. Последняя сопровождалась более частым развитием гиперкалиемии (более 5,5 ммоль/л) – 3% против 0,2% случаев в контроле (p<0,0001). В большой подгруппе пациентов с ИМ с подъемами сегмента ST (n = 1229) дополнительная блокада альдостерона обеспечивала значительное снижение смертности (ОР 0,20 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,06 до 0,70; p = 0,004). Этот факт может послужить основанием для проведения специального исследования.

Экспериментальные и клинические данные позволяли предположить, что циклоспорин способен уменьшить реперфузионное повреждение миокарда, размер развивающегося ИМ и постинфарктное ремоделирование ЛЖ. В исследовании **CIRCUS (2015 г.)** участвовали 970 пациентов с передним ИМ с подъемами сегмента ST, которые подвергались ЧКВ в

течение 12 ч от начала симптомов и после рандомизации получали циклоспорин (2,5 мг на килограмм массы тела внутривенно) или плацебо перед коронарной реканализацией. Первичная композитная конечная точка включала смерть от любой причины, утяжеление сердечной недостаточности во время первичной госпитализации (или повторную госпитализацию по поводу сердечной недостаточности) или ремоделирование ЛЖ (увеличение конечного диастолического объема ЛЖ через год на 15% или более). Через год среди обследованных в динамике в группе циклоспорина (n = 395) и группе плацебо (n = 396) зарегистрировано 59,0% и 58,1% событий первичной конечной точки (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,78 до 1,39; p = 0,77). Циклоспорин не снизил частоту отдельных клинических компонентов первичной конечной точки, а также рецидивов ИМ, нестабильной стенокардии и инсульта. У пациентов с передним ИМ с подъемами сегмента ST, подвергавшихся первичному ЧКВ, внутривенное введение циклоспорина, по сравнению с плацебо, не сопровождается улучшением клинических исходов и не предотвращает ремоделирование ЛЖ в течение 1 года.

После большого ИМ отмечаются деградация внеклеточного матрикса и перегрузка кардиомиоцитов кальцием, приводящие к ремоделированию миокарда, несмотря на проведение ЧКВ. В исследование **PRESERVATION I (2015 г.)** включили 303 пациента, как правило, с передним ИМ с подъемом сегмента ST (объем поражения более 20% ЛЖ) и фракцией выброса ЛЖ менее 35%, которых через 2-5 дней после ЧКВ рандомизировали в соотношении 2:1 для внутрикоронарного введения 4 мл растворенных в воде 1% альгината натрия и 0,3% глюконата кальция, преобразующихся в гель, или 0,9% раствора хлорида натрия. Предполагали, что введенный гель способен заменить поврежденный внеклеточный матрикс и обеспечить временную поддержку в процессе заживления ИМ, препятствуя ремоделированию ЛЖ. Индекс конечного диастолического объема ЛЖ (первичная конечная точка), определявшийся с помощью 3D-эхокардиографии через 6 до 12 месяцев, в равной степени увеличивался в

обеих группах. Также не наблюдалось существенных различий показателя качества жизни, дистанции в тесте с 6- минутной ходьбой, функционального класса ХСН, частоты смертельного исхода, повторной госпитализации, повторного ИМ, реваскуляризации, тромбоза стента, угрожающей жизни аритмии, разрыва миокарда в период наблюдения 6 до 12 месяцев.

Гипотеза о возможности ограничения размера инфаркта миокарда с помощью комбинации N-ацетилцистеина и нитроглицерина оценивалась в пилотном рандомизированном исследовании **NACIAM (2016 г.)** у 112 пациентов с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST. Все больные кроме экстренного ЧКВ и низкой дозы нитроглицерина (2,5 мкг/мин) получали внутривенно высокую дозу N-ацетилцистеина (20 мг/мин за 1 час, затем инфузия со скоростью 10 мг/мин в течение 47 часов) или плацебо. Размер инфаркта миокарда (первичная конечная точка) определяли, проводя магнитно-резонансную томографию на 5-й день и через 3 месяца, которая показала его уменьшение у пациентов, получавших N-ацетилцистеин, на 33% и 50%, соответственно, по сравнению с плацебо ($p=0,02$). N-ацетилцистеин в два раза увеличивал зону спасенного миокарда (60% против 27%; $p<0,001$), но имелась лишь тенденция к уменьшению уровня креатинкиназы в крови ($p=0,08$) и не отмечалось улучшения функции левого желудочка. Частота случаев гипотонии, кровотечения и индуцированной контрастом нефропатии не различались в сравнивавшихся группах. В течение 2-х лет наблюдения у больных, получавших N-ацетилцистеин, отмечалось меньше повторных госпитализаций из-за кардиальных причин и смертельных исходов (2 случая против 16; $p<0,01$). Полученные результаты требуют подтверждения в крупном рандомизированном проекте с оценкой клинических исходов.

DETO2X-AMI (2017 г.) – рандомизированное клиническое исследование, основанное на данных из общенационального шведского регистра. Пациентам с подозрением на инфаркт миокарда и сатурацией кислорода в крови ≥90% случайным образом назначали масочную ингаляцию кислорода (n=3311) или воздуха (n=3318) с объемом потока 6 литров в

минуту в течение 6-12 часов. Средняя сатурация кислорода в конце ингаляции достигала 99% среди вдыхавших кислород и 97% - воздух, гипоксемия развивалась у 1,9% и 7,7% в сопоставлявшихся группах соответственно. Медиана самого высокого уровня тропонина во время госпитализации составляла 946,5 нг/л при применении кислорода и 983,0 нг/л – воздуха. Первичная конечная точка (смерть от любой причины в течение 1 года после рандомизации) наблюдалась у 5,0% пациентов, получавших ингаляцию кислорода, и у 5,1% - ингаляцию воздуха (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,79 до 1,21; p=0,80). Повторная госпитализация с инфарктом миокарда в течение 1 года отмечалась в 3,8% случаев среди получавших кислород и 3,3% - воздух (ОР 1,13 при 95% ДИ от 0,88 до 1,46; p=0,33). Рутинное дополнительное применение кислорода у больных с подозрением на ИМ без гипоксемии не сопровождается снижением смертности от всех причин в течение 1 года. Результаты DETO2X-AMI уже учтены в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ИМ со стойкими подъемами сегмента ST 2017 года.

Известно, что дистанционное ишемическое кондиционирование с преходящей ишемией и реперфузией, применяемое на руке, способно уменьшить размер некроза у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергающихся первичному ЧКВ. В исследовании **CONDI-2/ERIC-PPCI (2019 г.)** оценивалось возможное влияние дистанционного ишемического прекондиционирования на частоту кардиальной смерти и госпитализации по поводу СН за период 12 месяцев. Пациентов с подозрением на ИМ с подъемом сегмента ST, имеющих право на проведение ЧКВ, рандомизировали для получения стандартного лечения (включая имитацию дистанционного ишемического кондиционирования – контрольная группа, n=2701) и группу дистанционного ишемического кондиционирования (n=2700) перед ЧКВ. Процедура дистанционного ишемического кондиционирования предполагала создание прерывистой ишемии и реперфузии конечности, индуцированной четыремя циклами надувания

манжеты для измерения давления крови (инфляции) на 5-минут и выпускания воздуха из манжеты (дефляции) также на 5 минут. Исследователи, ответственные за сбор данных и оценку результатов, не имели информации о распределение вариантов лечения между пациентами.

В течение 12 месяцев после ЧКВ частота событий комбинированной первичной конечной точки (кардиальная смерть или госпитализация по поводу ХСН) в контрольной группе и группе ишемического кондиционирования существенно не различались (8,6% и 9,4% соответственно; ОР 1,10 при 95% ДИ от 0,91 до 1,32; p=0,32). Серьезных нежелательных явлений дистанционного ишемического кондиционирования не наблюдалось. Дистанционное ишемическое кондиционирование не снижает риск неблагоприятного исхода (кардиальная смерть или госпитализация по поводу ХСН) за 12 месяцев после первичного ЧКВ у пациентов с ИМ с подъемами сегмента ST. В этой связи авторы работы признали нецелесообразным применение изученной методики в практике.

В проведенном в Дании исследовании **DANAMI-2 (2019 г.)** 1572 пациента с ИМ с подъемами сегмента ST рандомизировали для проведения первичного ЧКВ или фибринолиза. В течение 16 лет смертельный исход или повторная госпитализация по поводу ИМ (комбинированная первичная конечная точка) отмечались в 58,7% против 62,3% случаев (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,76 до 0,98) в группах первичного ЧКВ и фибринолиза соответственно. Различий в смертности от всех причин не наблюдалось, но кардиальная смертность оказалась существенно ниже в группе первичного ЧКВ (18,3% против 22,7% в группе фибринолиза; ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,63 до 0,98). Преимущество первичного ЧКВ в сравнении с фибринолизом у больных с ИМ с подъемами сегмента ST сохраняется через 16 лет наблюдения – снижается суммарный риск смерти или повторной госпитализации по поводу ИМ.

Исследование **DAPA (2019 г.)**, начавшееся в 2004 году, было преждевременно прекращено в 2013 году из-за медленного набора больных,

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

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

У пациентов, перенесших ИМ, с нарушением вегетативного баланса даже при умеренном снижении фракции выброса ЛЖ повышен риск субклинических, но прогностически значимых аритмических событий, которые могут быть выявлены при телемедицинском мониторинге с помощью имплантируемых кардиомониторов. В исследовании **SMART-MI-DZHK$_9$ (2021 г.)** больным после ИМ с фракцией выброса в среднем 45% проводили телемедицинский мониторинг с помощью имплантируемых устройств (n=201) или традиционное динамическое наблюдение (n=199). При медиане наблюдения 21 месяц серьезные аритмические события выявлялись у 30% пациентов из группы имплантируемых кардиомониторов и 6% больных из контрольной группы (ОР 6,33; p<0,001). Улучшение обнаружения имплантируемыми кардиомониторами наблюдалась для всех типов серьезных аритмических событий: ФП продолжительностью 6 минут и более (23% против 6% пациентов; p<0,001), атриовентрикулярная блокада II степени или выше (7% против 0; p<0,001) и желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков (4% против 1% пациентов; p=0,054). У пациентов с умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ и высоким риском после ИМ телемедицинский мониторинг с помощью имплантируемых

кардиомониторов высокоэффективен для раннего выявления субклинических прогностически значимых серьезных аритмических событий.

В исследовании **SECURE (2022 г.)** у 2499 пациентов (средний возраст 76 лет), перенесших ИМ в течение последних 6 месяцев, после рандомизации проводили терапию с использованием полипилюли (аспирин 100 мг + рамиприл 2,5, 5,0 или 10 мг + аторвастатин 20 или 40 мг) или обычное лечение. При медиане наблюдения 36 месяцев частота событий комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ 1 типа, нефатальный ишемический инсульт или срочная реваскуляризация) составляла 9,5% против 12,7% (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,60 до 0,96; p=0,02), а смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальных ИМ 1 типа или ишемического инсульта – 8,2% против 11,7% (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,54 до 0,90; p=0,005) в группах полипилюли или обычного лечения соответственно. Лучшие исходы в группе полипилюли были обусловлены более высокой приверженностью к лечению, а частота нежелательных явлений была сходной между группами. Результаты исследования SECURE могут иметь важное значение для вторичной профилактики у пациентов с недавно перенесенным ИМ, поскольку назначение полипилюли (аспирин + иАПФ + статин) при выписке из стационара упрощает лечение, повышает приверженность пациентов к медикаментозной терапии и улучшает сердечно-сосудистый прогноз.

ECLS-SHOCK (2023 г.). Экстракорпоральная мембранная оксигенация все чаще используется при лечении кардиогенного шока у пациентов с инфарктом миокарда в отсутствие доказательств ее влияния на смертность. Пациентам с ИМ, осложненным кардиогенным шоком, по поводу которого планировалась ранняя реваскуляризация, проводили веноартериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию плюс обычное лечение (n=209) или только обычное медикаментозное лечение (контрольная группа; n=208). Первичная конечная точка эффективности – смерть от любой причины через 30 дней регистрировалась у 47,8% против 49,0% больных

(p=0,81) в группе полной экстракорпоральной поддержки и в контрольной группе соответственно. В первой группе в 2,44 раза чаще развивались умеренное или большое кровотечения, в 2,86 раза чаще – периферические сосудистые осложнения, требовавшие вмешательства.

MULTISTARS AMI (2023 г.). У больных ИМ с подъемом сегмента ST и многососудистыми коронарными стенозами оптимальный срок выполнения полной реваскуляризации оставался неизвестным. Гемодинамически стабильным пациентам с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST и многососудистой ишемической болезнью сердца проводили немедленное многососудистое ЧКВ (неотложная группа; n=418) или сначала вмешательство на «виновной» артерии с последующим поэтапным многососудистым вмешательством на «невиновных» артериях в пределах 19-45 дней после индексной процедуры (этапная группа; n=422). В течение 1 года наблюдения сумма событий первичной конечной точки – смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, незапланированная реваскуляризация, вызванная ишемией, или госпитализация по поводу сердечной недостаточности составляла 8,5% в группе немедленного лечения по сравнению с 16,3% в группе поэтапного лечения (p<0,001 для не меньшей эффективности и p<0,001 для превосходства). Риск смерти по любой причине, инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности оказались сходными в сопоставлявшихся группах. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 104 пациентов в неотложной группе и 145 в этапной группе.

ABYSS (2024 г). Оптимальная продолжительность лечения бета-адреноблокаторами после неосложненного ИМ неизвестна. В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании у 3698 пациентов, перенесших ИМ в среднем за 2,9 года до включения в исследование, с фракцией выброса ЛЖ не менее 40% и без сердечно-сосудистых событий в течение предыдущих 6 месяцев прерывали (n=1846) или продолжали лечение бета-адреноблокаторами (n=1852). Первичная

конечная точка – совокупность смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам при медиане наблюдения 3,0 года отмечалась у 23,8% в группе прерывания против 21,1% пациентов в группе продолжения приема бета-адреноблокаторов (p=0,44 для не меньшей эффективности). Прерывание приема бета-адреноблокаторов не улучшало качество жизни пациентов. Таким образом, прекращение приема бета-адреноблокаторов не уступает продолжению приема этих препаратов в отношении вторичной профилактики ССЗ после ИМ, в то время как качество жизни не улучшалось у пациентов, которые прекращали прием этих препаратов.

SENIOR-RITA (2024 г.). В проспективном исследовании 1518 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST в возрасте ≥75 лет (в среднем 82 года) рандомизировали в соотношении 1:1 для инвазивной стратегии – коронарной ангиографии и реваскуляризации плюс наилучшей доступной медикаментозной терапии (n=753) или консервативной стратегии – наилучшей доступной медикаментозной терапии (n=765). При медиане времени наблюдения 4,1 года первичная конечная точка (совокупность смерти от сердечно-сосудистых причин или нефатального ИМ) регистрировалась у 25,6% пациентов в группе инвазивной стратегии и у 26,3% – в группе консервативной стратегии (p=0,53). Сердечно-сосудистая смерть наступала у 15,8% больных в группе инвазивной и у 14,2% в группе консервативной стратегии, нефатальный ИМ развивался у 11,7% и у 15,0% пациентов соответственно. Осложнения инвазивной процедуры происходили у менее чем 1% пациентов. У людей старческого возраста инвазивная стратегия лечения ИМ без подъема сегмента ST не приводила к значительному снижению суммарного риска сердечно-сосудистой смерти или нефатального ИМ по сравнению с консервативной стратегией.

EARTH-STEMI (2024 г.). С использованием баз данных PubMed, Embase и Cochrane проведён метаанализ индивидуальных данных пациентов с ИМ с подъёмами сегмента ST в возрасте ≥75 лет, участвовавших в 7

рандомизированных клинических исследованиях, в которых сравнивались стратегии полной реваскуляризации (n=816) с реваскуляризацией только инфаркт-связанной артерии (n=917). Полная реваскуляризация, по сравнению с избирательной, значимо (на 22%) снижала риск первичной конечной точки (смерть, ИМ или реваскуляризация, вызванная ишемией) при сроке наблюдения до 4 лет, но не при максимально возможном сроке наблюдения (-17%). Вместе с тем, полная реваскуляризация значительно (на 24%) уменьшала риск смерти от ССЗ или ИМ за максимальный период наблюдения. Долгосрочная смертность не различалась в группах с полной и частичной реваскуляризацией.

REBOOT-CNIC (2025 г.). В открытом рандомизированном исследовании сопоставлялись результаты современного лечения (коронарная реперфузия и вторичная профилактика) пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST или без него и фракция выброса ЛЖ >40% при терапии бета-блокаторами (n=4207) по сравнению с отсутствием такой терапии (n=4231). При медиане периода наблюдения 3,7 года события первичной конечной точки (совокупность смерти по любой причине, повторного ИМ или госпитализации по поводу СН) наступали с равной частотой (p=0,63) в двух группах, не различались частота смерти от любой причины, повторного ИМ, госпитализации по поводу СН и показателей безопасности лечения.

BETAMI–DANBLOCK (2025 г.). В открытом рандомизированном исследовании участвовали пациенты, перенесшие ИМ, с фракцией выброса ЛЖ ≥40%, которых в течение 14 дней после индексного события распределяли в группу длительной терапии бета-блокаторами (n=2783) или группу отказа от такой терапии (n=2791). При медиане периода наблюдения 3,5 года комбинированная первичная конечная точка (смерть от любой причины, ИМ, незапланированная коронарная реваскуляризация, ишемический инсульт, СН или злокачественные желудочковые аритмии) отмечалась у 14,2% пациентов в группе бета-блокаторов и у 16,3% – в группе без бета-блокаторов (p=0,03) без значимых различий частоты отдельных ее

компонентов и показателей безопасности терапии между группами. В этом исследовании у пациентов с ИМ и фракцией выброса ЛЖ ≥40% терапия бета-блокаторами приводила к снижению риска смерти или серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с отсутствием терапии бета-блокаторами.

REBOOT/BETAMI/DANBLOCK/CAPITAL (2025 г.). Для проведения метаанализа влияния бета-блокаторов на клинические исходы у пациентов с недавно (в течение 14 дней) перенесённым ИМ с подъёмом или без подъема сегмента ST из четырех рандомизированных исследований выбирали данные 1885 участников с умеренно сниженной (40-49%) фракция выброса ЛЖ и без анамнеза или признаков СН. Первичная комбинированная конечная точка (смерть от всех причин, новый ИМ или СН) регистрировалась на 25% реже в группе бета-блокаторов в сравнении с группой без бета-блокаторов (p=0,031). Не выявлялось неоднородности между исследованиями или между странами, в которых проводились исследования. Эти результаты позволяют распространить известные преимущества бета-блокаторов у пациентов с ИМ со сниженной фракцией выброса ЛЖ на подгруппу с умеренно сниженной ФВ ЛЖ.

REFINE ICD (2025 г). Пациентам, перенесшим ИМ 2 или более месяцев назад, с целью отбора для участия в исследовании проводили холтеровское мониторирование ЭКГ (n=1943). По его результатам было идентифицировано 597 пациентов, соответствовавших критериям включения (фракция выброса ЛЖ 36-50%, нарушение турбулентности ритма сердца, альтернация зубца Т), которых рандомизировали для получения ИКД в дополнение к медикаментозной терапии или только медикаментозной терапии. Еще 1053 обследованных составляли группу регистра. Риск смерти от всех причин оказался в 2,01 раза выше в группе высокого риска, включенной в исследование, по сравнению с группой регистра. Однако в среднем за 5,7 лет наблюдения за пациентами с аномальными показателями ЭКГ, участвовавшими в рандомизированном исследовании, общая

смертность (первичная конечная точка) в группе ИКД не снижалась – 24,5% против 21,3% в контрольной группе (p=0,69). Также не было выявлено значимых различий между двумя группами исследования в показателях смертности от ССЗ (8,8% против 7,6% случаев), внезапной сердечной смерти (2,6% против 3,8% случаев соответственно) и смерти от несердечно-сосудистых заболеваний.

HELP-MI SWEDEHEART (2025 г.). Целью исследования стало установление влияния рутинного обследования на *Helicobacter pylori* с помощью дыхательного теста с мочевиной на частоту кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у 18 466 пациентов, госпитализированных с ИМ. При поступлении 2284 пациента в период скрининга и 2275 пациентов в период без скрининга сообщали, что принимают ингибиторы протонной помпы. За время скрининга 6480 пациентов (70%) прошли тестирование и у 23,6% из них выявлялся положительный результат теста на *Helicobacter pylori*. При медиане периода наблюдения 1,9 года не было выявлено существенной разницы в частоте кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (первичная конечная точка), которые наблюдались у 4,1% пациентов в группе скрининга на *Helicobacter pylori* и у 4,6% пациентов в контрольной группе (p=0,18). По мнению авторов работы, полученные результаты все же не исключают клинически значимой пользы от скрининга на *Helicobacter pylori* в группах населения с ИМ и более высокой распространенностью инфекции, а также в подгруппах с повышенным риском кровотечений.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

В глобальном регистре **REALISE-AF (2010 г.)** оценивалось современное лечение 15523 больных с различными формами фибрилляции предсердий (ФП) в Северной Америке и Западной Европе. У большинства пациентов имелась постоянная форма ФП, 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 рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании **ANTIPAF (2010 .г)** оценивалась возможность влияния олмесартана на течение пароксизмальной ФП у пациентов без структурных изменений сердца. Олмесартан в дозе 40 мг/сутки получали 214, плацебо – 211 больных. Параллельное применение других БРА, иАПФ и антиаритмических препаратов не допускалось. Транстелефонный контроль ЭКГ проводился независимо от наличия симптомов аритмии. В среднем на одного пациента приходилось 207 (1,12 в день) транстелефонных сеансов регистрации ЭКГ. Не обнаружено существенных различий в числе дней с ФП (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 БРА не уменьшает число эпизодов ФП у пациентов с документированной пароксизмальной ФП без органической патологии сердца. Поэтому такое лечение не может рекомендоваться для предупреждения ФП, если оно не показано больным вследствие других причин.

У пациентов с ФП 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 (2010 г.)** с активным контролем. В работу включали 5600 пациентов с документированной ФП и минимум одним фактором риска инсульта, которые не получали варфарин. Апиксабан назначали по 5 мг 2 раза в день (n=2809), аспирин – по 81-325 мг/сутки (n=2791). Средний балл по шкале риска инсульта у больных с ФП ($CHADS_2$) 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% реже в группе ингибитора Ха фактора (1,7% против 4,0%, p=0,000004). Частота больших кровотечений при применении 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), ИМ – 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 ФП, которые не могут лечиться антагонистами витамина К.

В исследовании **ARISTOTLE (2011 г.)** у 18201 пациента с ФП из 39 стран после рандомизации применялись апиксабан (n=9120), как правило по 5 мг 2 раза в сутки, или варфарин (n=9081) в дозе, поддерживавшей Международное нормализованное отношение в пределах 2,0-3,0 в течение в

среднем 1,8 года. Использование апиксабана привело к снижению относительного риска инсульта или системной эмболии на 21% (p=0,011), риска кровотечений на 31% (p<0,001) и общей смертности на 11% (p=0,047). Геморрагический инсульт у получавших апиксабан развивался на 49% реже (p<0,001). Варфарин снижает риск инсульта у пациентов с ФП примерно на 70%, но лишь около половины больных получают этот препарат. Лечение варфарином требует регулярного исследования крови, чтобы регулировать его дозу, отказа от некоторых продуктов питания и лекарств, которые изменяют антикоагулянтный эффект препарата. Варфарин также увеличивает риск кровотечения, включая внутричерепное кровоизлияние. Апиксабан, пероральный ингибитор Ха фактора, не требующий контроля свертывания крови, - первый препарат, который превзошел варфарин в отношении эффективности, безопасности и даже снижения общей смертности. Однако, учитывая проблему стоимости лечения, новый антикоагулянт может не назначаться больным с хорошим контролем Международного нормализованного отношения варфарином.

Результаты исследования **ARISTOTLE (2011 г.)** у 18201 пациента с ФП проанализированы с целью уточнения превосходства апиксабана перед варфарином в отношении профилактики инсульта и системной эмболии (первичная конечная точка) в зависимости от качества поддержания Международного нормализованного отношения в пределах 2,0-3,0. При регистрации целевых значений этого показателя менее, чем в 58,0% случаев (n=4538) апиксабан снижал частоту наступления первичной конечной точки на 23%, 58,0-65,7% (n=4535) – на 20%, 65,7-72,2% (n=4533) – на 21%, более 72,2% (n=4538) - на 19%, все различия недостоверны. Независимо от качества лечения варфарином, апиксабан оказался эффективнее и безопаснее в отношении развития ишемических и геморрагических осложнений.

В исследовании **ROCKET-AF (2011 г)** у 14264 пациентов с ФП проведено сравнение эффективности и безопасности ривароксабана (20 мг/сутки или 15 мг/сутки при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) и

варфарина в дозе, поддерживавшей Международное нормализованное отношение в диапазоне 2,0-3,0, в зависимости от функции почек. У больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин первичная конечная точка (инсульт или системная эмболия) регистрировалась с частотой 2,32 на 100 пациенто-лет при приеме ривароксабана по 15 мг/сутки по сравнению с 2,77 на 100 пациенто-лет при лечении варфарином (различие в 16% недостоверно). Не отмечалось существенного превосходства ривароксабана во влиянии на частоту кровотечений (p=0,76) и внутричерепных кровоизлияний (p=0,54), но число фатальных геморрагий при его применении оказалось значительно меньшим (p=0,047).

Среди участников проекта **RE-LY (2011 г),** страдавших ФП, 6952 пациентов (38,4%) по показаниям получали аспирин или клопидогрел в дополнение к сравнивавшейся терапии дабигатраном или варфарином. Первичная конечная точка (инсульт или системная эмболия) несущественно реже регистрировалась при лечении дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки при его сочетании с антитромбоцитарной терапией и без нее (относительный риск 0,93 и 0,87 соответственно, p=0,7377 для взаимодействия). Частота кровотечений также значительно не различалась (относительный риск 0,82 и 0,79 соответственно, p=0,7945 для взаимодействия). Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки достоверно превосходил варфарин в снижении частоты первичной конечной точки, особенно среди пациентов, которые не получали антитромбоцитарные препараты (относительный риск 0,52 против 0,80; p=0,0578 для взаимодействия). Частота больших кровотечений у получавших дабигатран в высокой дозе или варфарин оказалась сходной независимо от использования или неиспользования антитромбоцитарных средств (относительный риск 0,93 и 0,94 соответственно, p=0,8746 для взаимодействия). Однако в целом частота кровотечений повышалась в 1,6 раза при сочетании любого из антикоагулянтов с антитромбоцитарной терапией.

Проект **Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study (2011 г)** включал оценку проведения радиочастотной катетерной аблации у 1391 больного с ФП в 10 странах Европы в 2010-2011 гг. В 2/3 случаев диагностировалась пароксизмальная ФП, в 38% отсутствовало органическое поражение сердца. В 86% случаев аритмия сопровождалась симптомами, что и являлось показанием к проведению аблации. Более чем 1/3 больных активно выражала желание иметь синусовый ритм, не принимая антиаритмические препараты. Аблация сопровождалась осложнениями в 7,7% случаев, в том числе перфорацией сердца (0,8%) и кардиоэмболическим событием (0,6%). При выписке у 91,4% пациентов регистрировался синусовый ритм, 87,4% больных назначался варфарин, 67% - антиаритмические препараты.

В регистр **GARFIELD (2011 г.)** планируется включить более 50000 больных с неклапанной ФП из 50 стран мира для оценки качества профилактики кардиоэмболических осложнений в реальной клинической практике. Первые результаты регистра (n=9288) показали, что 2 и более баллов по шкале $CHADS_2$ набирают 55%, по шкале CHA_2DS_2-VASc – 81% обследованных. Однако получают терапию антикоагулянтами только 33% и 36% таких пациентов соответственно.

В **глобальный регистр ФП (2011 г.)** были включены 15174 больных из 47 стран мира с целью выявления региональных различий в этиологии и характере лечения данной аритмии. АГ является наиболее распространенным основным заболеванием при ФП во всех регионах, ревматическая болезнь сердца остается одной из важных причин этой аритмии в Индии, Африке, на Ближнем Востоке и в Китае. Частота назначения оральных антикоагулянтов у больных неклапанной ФП с 2 и более баллами по шкале $CHADS_2$ варьировала от 65% в США до 10% в Китае. На фоне антикоагулянтной терапии значения Международного нормализованного отношения от 2,0 до 3,0 регистрировались с частотой от 67% в Западной Европе до 34% в Индии. Принципы лечения ФП, принятые в США и Западной Европе, не соблюдаются в других странах.

В исследование **PRAGUE-12 (2012 г.)** включали пациентов с ФП, подвергавшихся хирургической операции по поводу ИБС или клапанных пороков, которым дополнительно проводили (n=117) или не проводили (n=107) процедуру аблации MAZE в левом предсердии. Первичная конечная точка эффективности (синусовый ритм без эпизодов ФП в течение суточного холтеровского мониторирования ЭКГ через год) регистрировалась у 60,2% пациентов в группе аблации против 35,5% в контрольной группе (p=0,002). Комбинированная конечная точка безопасности (смерть, ИМ, инсульт или почечная недостаточность в первые 30 дней) отмечалась в 10,3% (группа аблации) против 14,7% (контроль, p=0,411). Наблюдались тенденции к снижению общей смертности (p=0,800) и частоты инсульта (p=0,319) в течение года у подвергавшихся аблации. К концу исследования синусовый ритм в группе проведения аблации значительно чаще выявлялся у больных с длительно существующей персистирующей (53,2% против 13,9%, p<0,001), но не с пароксизмальной (61,9% против 58,3%) или персистирующей (72% против 50%) ФП. Запланированное дальнейшее наблюдение целесообразно, чтобы выявить вероятные клинические преимущества аблации, которые могут проявиться позднее.

Длительный прием оральных антикоагулянтов показан для профилактики инсульта многим пациентам с ФП и механическими клапанами сердца. После проведения коронарного стентирования им рекомендовано принимать тройную терапию (оральный антикоагулянт, аспирин и клопидогрел), угрожающую развитием геморрагических осложнений. Таких больных включали в исследование **WOEST (2012 г.),** в котором после рандомизации проводили двойную – оральный антикоагулянт и клопидогрел (n=279) или упоминавшуюся тройную (n=284) антитромботическую терапию. В течение года наблюдения в группе двойной терапии регистрировалось значительно меньше кровотечений (19,5% против 44,9%, p<0,001) и смертельных исходов (2,6% против 6,4%, p=0,027) в сочетании с благоприятным профилем других важных показателей

безопасности – частоты ИМ (3,3% против 4,7%) и тромбоза стента (1,5% и 3,2%).

В наблюдательную научную программу **AFib Alation Pilot (2012 г)** включались 1410 пациентов с ФП из стран Европы (Бельгия, Чешская Республика, Дания, Франция, Германия, Греция, Италия, Нидерланды, Польша, Испания), подвергавшихся процедуре аблации с целью восстановления синусового ритма. Периоперативные осложнения развивались в 7,7% случаев, в том числе тяжелые – в 1,7%. По результатам оценки через 3 месяца аблация признавалась успешной у 74% больных, однако 32% пациентов продолжали прием антиаритмических препаратов. В течение первого года после аблации у 1300 доступных наблюдению больных осложнения, чаще сосудистые, отмечались редко (2,6%). Зарегистрировано всего 4 смертельных исхода – один в результате геморрагического инсульта, другой от несердечно-сосудистых причин и два по неизвестной причине.

В рамках регистра **RE-LY AF (2012 г.)** оценивались исходы лечения ФП в течение 1 года у 15432 больных из 47 стран мира. За период наблюдения смертность включенных в регистр составляла 11,5%, в том числе 11,4% в Северной Америке, 8,2% в Западной Европе, 18,5% в Латинской Америке и 21,5% в Африке. При этом смертность среди больных с ревматическими пороками сердца и неклапанной ФП оказалась сопоставимой (10,6% против 11,7%). Частота развития инсульта за год составляла 3,2% в Северной Америке, но гораздо выше – в Китае (7,1%), Юго-Восточной Азии (7,8%) и Африке (9,1%). Повышенный риск инсульта в этих регионах не удавалось связать с наличием ревматических пороков сердца и антикоагулянтной терапией, между тем при неклапанной ФП он прямо зависел от количества баллов по $CHADS_2$, набираемых пациентами (0 – 1,7%; 1 – 2,7%, 2 – 3,7%, 3 – 6,9%, более 3 – 8,8%).

Большинство рецидивов ФП после изоляции легочных вен обусловлены восстановлением проводимости между ними и левым предсердием. В исследовании **UNDER-ATP (2015 г.)** оценивалась возможность снижения

риска рецидива ФП путем дополнительного приложения радиочастотной энергии во время первой процедуры аблации в зонах проведения, индуцированного введением АТФ. После рандомизации 2113 больных с пароксизмальной, персистирующей или длительной персистирующей ФП подвергали изоляции легочных вен с использованием АТФ (n=1112) или по стандартной методике (n=1001). Первичной конечной точкой являлся рецидив предсердной тахиаритмии продолжительностью более 30 с или требующий повторной абляции, госпитализации, а также применения антиаритмических препаратов I или III классов в период от 90 дней до 1 года после аблации. В группе изоляции легочных вен с применением АТФ (0,4 мг/кг массы тела) проводимость между легочными венами и левым предсердием индуцировалась у 307 пациентов (27,6%), но устранялась дополнительным приложением радиочастотной энергии в 302 случаях (98,4%). В течение 1 года события первичной конечной точки не регистрировались со сходной частотой - у 68,7% больных в группе изоляции легочных вен с применением АТФ и у 67,1% пациентов в группе стандартной изоляции легочных вен (скорректированный ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,74 до 1,09; p=0,25).

Значительная часть ранних рецидивов после аблации ФП обусловлена послеоперационной уязвимостью в левого предсердия. В исследовании **EAST-AF (2015 г.)** оценивали способность антиаритмических препаратов, применявшихся в течение первых 90 дней после аблации, снижать риск раннего рецидива ФП, уменьшать ремоделирование левого предсердия и улучшать отдаленные клинические исходы. После радиочастотной катетерной аблации 2038 пациентов с пароксизмальной, персистирующей или длительной персистирующей ФП рандомизировали для 90-дневного лечения препаратами I или III классов (n=1016) или отказа от их применения (n=1022). Первичная конечная точка включала рецидив предсердной тахиаритмии продолжительностью 30 с и более, необходимость повторной аблации, госпитализацию или использование антиаритмических препаратов I

или III класса с 90 дня до 1 года после аблации. В течение первых 90 дней после аблации отсутствие рецидивов предсердной тахиаритмии чаще отмечалось в группе антиаритмической фармакотерапии (59,0% против 52,1% в контроле – ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,73 до 0,96; p=0,01), однако в последующий период наблюдения количество больных с отсутствием событий первичной конечной точки в сопоставлявшихся группах существенно не различалось (69,5% и 67,8% соответственно; скорректированный ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,79 до 1,09; p=0,38). Применение антиаритмических препаратов в течение 90 дней после аблации ФП снижает частоту рецидива предсердных тахиаритмий в период лечения, но не приводит к улучшению клинических исходов в более поздней фазе наблюдения.

В отличие от антагонистов витамина К, новые пероральные антикоагулянты имеют короткий период полураспада, что требует высокой приверженности к лечению. В рандомизированном исследовании **AEGEAN (2015 г.)** участвовали пациенты с ФП, получавшие апиксабан после проведения образовательной программы (информационный буклет, специальный брелок для ключей, напоминания по мобильному телефону, доступ к виртуальной коагулогической клинике, n=579) или получения обычной информации о болезни и ее лечении (n=583). Соблюдение режима приема апиксабана 2 раза в день контролировали с помощью электронного устройства в упаковке препарата. В течение 24 недель пациенты ежедневно регулярно принимали антикоагулянт в 88,3% и 88,5% случаев (p = 0,89), не прерывали его прием на 30 дней в 91,1% и 90,5% случаев (p = 0,76) в группах образовательной программы и контроля соответственно. Работа не выявила дополнительной пользы образовательной программы при лечении апиксабаном у больных с ФП.

В проспективное открытое исследование **RACE 3 (2017 г.)** включали пациентов с симптомами недавно персистирующей ФП и/или ХСН. После рандомизации больным проводили обычное лечение (n=126) или применяли

агрессивную коррекцию факторов риска (n=119). Последняя включала кардиологическую реабилитацию (физическая активность, ограничение потребления натрия, калорийности пищи при индексе массы тела ≥27 кг/м^2, ограничение жидкости в зависимости от тяжести ХСН, регулярное консультирование по поводу приверженности к этим мероприятиям), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II в максимально переносимых дозах (целевое артериальное давление <120 мм рт. ст.). Через минимум 3 недели лечения выполняли электрическую кардиоверсию, продолжая терапию 12 месяцев. Первичная конечная точка – регистрация синусового ритма минимум 6/7 времени в течение 7-дневного холтеровского мониторирования электрокардиограммы в конце года наблюдения отмечалась у 63% пациентов в группе обычного лечения и у 75% (p=0,021) больных в группе агрессивной коррекции факторов риска. Преимущество, достигнутое во второй группе, может быть обусловлено позитивным влиянием терапии на ремоделирование предсердий.

Для участия в исследовании **CASTLE AF (2017 г.)** отбирали больных с симптоматической пароксизмальной или персистирующей ФП и ХСН с фракцией выброса ЛЖ ≤35%. Все пациенты имели имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, позволявший непрерывно мониторировать электрокардиограмму. После рандомизации больные подвергались радиочастотной катетерной абляции ФП (изоляция легочных вен с дополнительной линейной аблацией по усмотрению оператора) (n=153) или получали обычную терапию (n=184) с последующим наблюдением от 3 до 60 месяцев. При медиане наблюдения 37,8 месяца частота первичной конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация в связи с утяжелением ХСН) оказалась значительно ниже в группе аблации (28,5%) по сравнению с контрольной группой (44,6%, относительный риск – ОР 0,62 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,43 до 0,87; p=0,007). Смертность от всех причин регистрировалась в 13,4% случаях после катетерной аблации против

25% при традиционной терапии (ОР 0,53 при 95% ДИ от 0,32 до 0,86; p=0,011). Частота госпитализации по поводу ХСН составляла 20,7% в группе катетерной аблации и 35,9% - обычной терапии (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,37 до 0,83; p=0,004). Смертность и число госпитализаций из-за сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, подвергавшихся аблации, оказались ниже на 51% (p=0,008) и 28% (p=0,05) соответственно. Ранее не имелось доказательств того, что аблация или антиаритмические препараты снижают смертность и частоту госпитализаций больных с ФП. Результаты CASTLE AF обосновывают целесообразность поддержания синусового ритма у пациентов с ФП и ранней стадией ХСН.

В проект **CAPTAF (2017 г.)** включили 155 больных с ФП, у которых с помощью монотерапии антиаритмическими препаратами не удавалось поддерживать синусовый ритм или имелся минимум один симптоматический эпизод пароксизмальной ФП за предыдущие 2 месяца или минимум два симптоматических эпизода персистирующей ФП, потребовавших кардиоверсии, в течение предыдущих 12 месяцев. Все пациенты были снабжены имплантируемым монитором сердечного ритма. После рандомизации выполнялась катетерная изоляция легочных вен (n=79) или проводилась антиаритмическая лекарственная терапия в соответствии с действующими рекомендациями (n=76). Позитивное изменение общего состояния здоровья по Short Form 36 за последующие 12 месяцев (первичная конечная точка) оказалось значительно большим в группе аблации – 11,0 единиц против 3,1 в группе медикаментозного лечения (p=0,0084). Тяжесть симптомов ФП по классификации European Heart Rhythm Association через 12 месяцев в большей степени уменьшалась после применения аблации (от 3,0±0,7 до 1,6±0,8), чем антиаритмических препаратов (от 2,9±0,7 до 2,1±1,1; p=0,0079). При этом статистически значимых различий снижения бремени ФП в сопоставлявшихся группах не отмечалось. Авторы работы предположили, что лучшее качество жизни в группе аблации могло быть связано с отсутствием побочных эффектов, вызываемых антиаритмическими

препаратами. Они полагают, что качество жизни, а не количество эпизодов ФП продолжительностью более 30 с, должно являться первичной конечной точкой в будущих исследованиях терапии для сохранения синусового ритма.

В проекте **REHEARSE-AF (2017 г.)** проводили скрининг ФП у людей в возрасте ≥65 лет без этой аритмии с показателем CHA_2DS_2-VASc ≥2, используя после рандомизации кардиомонитор AliveCor Kardia (n=501) или стандартное ведение (n=500). Кардиомонитор регистрировал электрокардиограмму путем прикладывания к нему двух пальцев правой и левой рук, передавал ее на iPod с поддержкой WiFi. Такая диагностическая процедура выполнялась 2 раза в неделю в течение 12 месяцев, дополнялась регистрацией электрокардиограммы при появлении симптомов с автоматической ее расшифровкой, консультацией физиолога и/или кардиолога. Первичная конечная точка – обнаружение ФП регистрировалась у 19 пациентов в группе применения кардиомонитора и 5 в группе стандартного ведения (ОР 3,9 при 95% ДИ от 1,4 до 10,4; p=0,007). Зарегистрировано 6 против 10 инсультов/транзиторных ишемических атак/ системных эмболий при использовании кардиомонитора и в контрольной группе соответственно (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,22 до 1,69; p=0,34). Примененное устройство для необременительной дистанционной интерпретации электрокардиограммы позволяет чаще выявлять ФП в амбулаторных условиях у пожилых людей с повышенным риском развития инсульта.

В рандомизированном открытом исследовании фазы 3b **ENTRUST-AF PCI (2019 г.)** участвовали пациенты с ФП, требовавшей пероральной антикоагуляции, прошедшие успешное ЧКВ по поводу стабильной ИБС или ОКС. В сроки от 4 ч до 5 дней после ЧКВ больных рандомизировали для приема эдоксабана (60 мг 1 раз в сутки) и ингибитора P2Y12-рецепторов (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор по усмотрению исследователей) в течение 12 месяцев (n=751) или антагониста витамина К в комбинации с ингибитором P2Y12-рецепторов и аспирином (100 мг 1 раз в сутки) в течение

1-12 месяцев. Доза эдоксабана снижалась до 30 мг 1 раз в сутки при наличии одного или более факторов (клиренс креатинина 15-50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее, одновременное применение сильных ингибиторов Р-гликопротеина). Первичная конечная точка безопасности (большое или небольшое клинически значимое кровотечение) в течение 12 месяцев имела место у 17% (20,7% случаев в год) пациентов в группе эдоксабана и 20% пациентов (25,6% случаев в год) в группе антагониста витамина К (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,65 до 1,05; для «не хуже» p=0,0010, для превосходства p=0,1154). Ежегодная частота возникновения первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, системная эмболия, ИМ или определенный тромбоз стента) составляла 7,3% в группе эдоксабана и 6,9% в группе антагониста витамина К (ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,71 до 1,69).

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

На протяжении двух последних десятилетий не удавалось получить доказательства превосходства стратегии сохранения синусового ритма по сравнению со стратегией контроля частоты желудочковых сокращений в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП).

В открытом исследовании **EAST-AFNET 4 (2020 г.)** с заслепленной оценкой исходов пожилых пациентов (средний возраст 70 лет) с ФП, диагностированной не более, чем за 1 год до включения в работу, и сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе перенесших транзиторную ишемическую атаку/инсульт, или имеющих факторы их риска) рандомизировали для раннего контроля синусового ритма (n=1395) или обычного лечения (n=1394) в соответствии с действующими

рекомендациями. Ранний контроль синусового ритма включал ранние лечение антиаритмическими препаратами или аблацию ФП (у 19,4% пациентов в течение 2 лет), кардиоверсию при необходимости. Обычная помощь первоначально ограничивалась контролем частоты желудочковых сокращений с переходом к контролю синусового ритма при необходимости уменьшения неконтролируемых симптомов ФП.

При среднем периоде наблюдения 5,1 года события комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт, госпитализация с ухудшением течения СН или ОКС) существенно реже наблюдались в группе раннего контроля синусового ритма по сравнению с группой обычного лечения (ОР 0,79 при 96% ДИ от 0,66 до 0,94; p=0,005), отмечался более низкий риск отдельных ее компонентов – смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,52 до 0,98) и инсульта (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,44 до 0,97), но среднее количество ночей, проведенных в больнице, достоверно не различалось между группами (5,8±21,9 и 5,1±15,5 дней в год на пациента соответственно; p=0,23). Первичная комбинированная конечная точка безопасности (смерть, инсульт или серьезные нежелательные явления, связанные с терапией для сохранения синусового ритма) регистрировалась с равной частотой из-за большего числа серьезных нежелательных явлений лечения, рано поддерживавшего синусовый ритм (4,9% против у 1,4% пациентов, получавших обычную помощь); чаще других побочных эффектов наблюдалась медикаментозная брадикардия. Клинические симптомы и функция ЛЖ через 2 года существенно не различались между группами.

Ранняя терапия с целью поддержания синусового ритма у пациентов с ФП и ССЗ способна снижать риск ССО эффективнее стандартного лечения. Поэтому она должна быть предложена всем пациентам с недавно выявленной ФП и высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Пероральные антикоагулянты недостаточно используются для профилактики инсульта у пожилых больных с ФП из-за ошибочного

представления о редкости кардиоэмболического инсульта и чрезмерного опасения кровотечения.

В проспективном исследовании **IMPACT-AFib (2020 г.)**, которое финансировалось US Food and Drug Administration, отбор пациентов и последующее наблюдение проводились с использованием баз данных страховых компаний. В проект были включены 47 333 пациентов в возрасте 30 лет и более (в среднем 78 лет) с ФП и показаниями к применению пероральных антикоагулянтов (оценка по CHA_2DS_2-VASc 2 балла и более, в среднем 4,5 балла). В работу не включались больные, которым пероральные антикоагулянты назначались в предыдущие 12 месяцев или госпитализировавшиеся из-за кровотечения в предыдущие 6 месяцев. Пациентов рандомизировали в группу вмешательства (пациент и его врач в начале исследования получали одно обычное почтовое сообщение с образовательной целью) или в контрольную группу, в которой оказывалась стандартная медицинская помощь.

Первичная конечная точка (начало приема пероральных антикоагулянтов в течение 12 месяцев) регистрировалась у 9,89% пациентов в группе вмешательства и 9,80% – в группе контроля (скорректированное отношение шансов 1,01 при 95% ДИ от 0,95 до 1,07). Обнаружено, что численно большее количество пациентов инициировало прием пероральных антикоагулянтов сразу после получения информационного письма, но со временем этот эффект ослабевал. Не отмечалось существенных различий частоты клинических исходов, включая ишемический инсульт и большое кровотечение, в сопоставлявшихся группах.

Однократная рассылка информации не является эффективным способом повысить уровень использования пероральных антикоагулянтов в популяции пожилых пациентов с ФП. Для получения ответа на вопрос о возможной пользе нескольких рассылок информации или последующих контактов с больными требуются дальнейшие исследования.

У пациентов с ФП и ХСН строгий и регулярный контроль частоты желудочковых сокращений с помощью аблации атриовентрикулярного соединения и бивентрикулярной кардиостимуляции превосходит фармакологический контроль частоты сердечных сокращений в отношении снижения риска госпитализации по поводу ХСН. В исследовании **APAF-CRT (2021 г.)** у 133 пациентов с тяжелыми симптомами постоянной (>6 месяцев) ФП, узким комплексом QRS (≤110 мс) и минимум одной госпитализацией по поводу ХСН за последний год сопоставлялось влияние аблации + бивентрикулярной кардиостимуляции и фармакологического контроля частоты желудочковых сокращений. При медиане наблюдения 29 месяцев первый способ терапии значительно снижал смертность от всех причин (ОР 0,26 при 95% ДИ от 0,10 до 0,65; p=0,004). Выгода аблации + бивентрикулярной кардиостимуляции оказалась одинаковой у пациентов с фракцией выброса ЛЖ ≤35% и >35%. Сумма смертности от всех причин или госпитализации по поводу ХСН также была существенно ниже в группе аблации + бивентрикулярной кардиостимуляции (ОР 0,40 при 95% ДИ от 0,22 до 0,73; p=0,002) по сравнению с фармакологическим контролем частоты желудочковых сокращений. Следовательно, аблация + бивентрикулярная кардиостимуляция превосходит фармакотерапию в снижении смертности у пациентов с постоянной ФП и узкими комплексами QRS, которые были госпитализированы по поводу ХСН, независимо от исходной фракции выброса ЛЖ.

Фиброз левого предсердия характерен для пациентов с ФП и его выраженность по данным МРТ с отсроченным усилением прямо связана с частотой неудачного применения катетерной аблации ФП. В исследовании **DECAAF II (2021 г)** в 15 центрах США, Европы и Австралии оценивали связь между фиброзом ткани предсердий и последующим исходом первой катетерной аблации пароксизмальной (65%) или персистирующей (35% случаев) ФП. Степень фиброза заслепленно для лечащих врачей классифицировали как стадия 1 (<10% стенки предсердия), 2 (≥10%-<20%), 3

(≥20%-<30%) и 4 (≥30%). Кумулятивную частоту рецидивов ФП с поправкой на 10 демографических и клинических переменных оценивали по стадиям фиброза на 325-й и 475-й дни после 90-дневного слепого периода у 260 пациентов. Расчетная нескорректированная кумулятивная частота рецидивов аритмии к 325 дню для фиброза 1 стадии составляла 15,3%, 2 стадии – 32,6%, 3 стадии – 45,9% и 4 стадии – 51,1%; к 475 дню – 15,3%, 35,8%, 45,9% и 69,4% соответственно. Аналогичные результаты были получены после ковариатной корректировки. Среди пациентов с ФП, перенесших катетерную аблацию, фиброз ткани предсердий, оцененный с помощью магнитно-резонансной томографии с отсроченным усилением, независимо связан с вероятностью рецидива этой аритмии.

В исследовании **LOOP (2021 г.)** оценивалась возможность предотвращения инсульта у лиц с высоким его риском путем скрининга на ФП с использованием непрерывного мониторинга ЭКГ и последующего лечения антикоагулянтами. После рандомизации 1:3 6004 людей без ФП в возрасте 70-90 лет и, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска инсульта (АГ, СД, перенесенный инсульт или ХСН) выполнялся непрерывный мониторинг ЭКГ имплантируемым петлевым регистратором, облегчающим обнаружение бессимптомных эпизодов ФП (n=1501) или оказывалась обычная помощь (n=4503). Антикоагулянтная терапия рекомендовалась при продолжительности эпизодов ФП 6 минут и более. В течение среднего периода наблюдения 64,5 месяцев ФП была диагностирована у 31,8% участников группы непрерывного мониторинга против 12,2% в контрольной группе (ОР 3,17 при 95% ДИ от 2,81 до 3,59; p<0,0001). Пероральная антикоагулянтная терапия была начата у 29,7% пациентов в группе непрерывного мониторинга по сравнению с 13,1% в контрольной группе (ОР 2,72 при 95% ДИ от 2,41 до 3,08; p<0,0001), инсульт или системная артериальная эмболия наблюдались в 4,5% против 5,6% случаев (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,61 до 1,05; p=0,11), большое кровотечение – в 4,3% против 3,5% случаев (ОР 1,26 при 95% ДИ от 0,95 до 1,69; p=0,11)

соответственно. У лиц с факторами риска инсульта скрининг с применением имплантируемого петлевого регистратора привел к трехкратному увеличению частоты выявления ФП и начала антикоагуляции, но не сопровождался значительным снижением риска инсульта или системной артериальной эмболии. Эти данные могут означать, что не все виды ФП заслуживают скрининга и не все случаи выявленной при скрининге ФП требуют антикоагуляции.

Чрескожное закрытие ушка левого предсердия является альтернативой хронической пероральной антикоагулянтной терапии для снижения риска инсульта у пациентов с неклапанной ФП. В исследовании **AMULET IDE (2021 г)** у 1878 пациентов с неклапанной ФП после рандомизации проводилось сравнение результатов чрескожной имплантации окклюдера Watchman™ и окклюдера Amulet™ с двойным уплотнением. Первичная конечная точка безопасности (сочетание осложнений, связанных с процедурой, смерть от всех причин или большое кровотечение в течение 12 месяцев) регистрировалась в 14,5% против 14,7% случаев ($p<0,001$ для не меньшей безопасности) в группах Amulet и Watchman соответственно. Осложнения, связанные с процедурой, чаще встречались при имплантации окклюдера Amulet (4,5% против 2,5%), что было в значительной степени связано с более частым перикардиальным выпотом и эмболизацией устройства, но уменьшались при работе опытного оператора. Первичная конечная точка эффективности (комбинация ишемического инсульта или системной эмболии через 18 месяцев) отмечалась с равной частотой в группах окклюдеров Amulet или Watchman (2,8% против 2,8%; $p<0,001$ для не меньшей эффективности). Частота достижения окклюзии ушка левого предсердия оказалось выше устройства при имплантации устройства Amulet по сравнению с Watchman (98,9% против 96,8%; $p<0,001$ для не меньшей эффективности; $p=0,003$ для превосходства). Окклюдер Amulet более успешно изолировал ушко левого предсердия, не уступал устройству Watchman в безопасности и эффективности у пациентов с неклапанной ФП.

Цифровые smart-устройства способны выявлять ФП, но эффективность этого типа цифрового скрининга напрямую не сравнивалась с обычной помощью в отношении выявления значимой для лечения ФП. В исследовании **eBRAVE-AF (2022 г)** рандомизировали 5551 застрахованного медицинской страховой компанией (средний возраст 65 лет, 31% женщин), у которых исходно не было ФП, для цифрового скрининга (n=2860) или обычного ведения (n=2691). В группе цифрового скрининга участники использовали сертифицированное приложение на своих смартфонах для выявления аномалий пульсовых волн. При получении аномальных результатов оценивали наружную ЭКГ, зарегистрированную в течение 14 дней с помощью петлевого регистратора. Первичной конечной точкой была ФП, впервые диагностированная в течение 6 месяцев, лечение пероральными антикоагулянтами независимым врачом, не участвовавшим в исследовании. Через 6 месяцев участникам было предложено перейти ко второй фазе исследования с обратным распределением для вторичных анализов. Первичная конечная точка исследования была достигнута, так как цифровой скрининг более чем удвоил частоту выявления значимой для лечения ФП на обеих фазах исследования с отношением шансов 2,12 (95% ДИ от 1,19 до 3,76; p=0,010) и 2,75 (95% ДИ от 1,42 до 5,34; p=0,003) в первой и второй фазах соответственно. Применявшаяся технология цифрового скрининга обеспечивает существенные преимущества в обнаружении ФП по сравнению с обычным ведением и имеет потенциал для широкого применения благодаря своей доступности на обычных смартфонах. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы проверить, приводит ли цифровой скрининг ФП к лучшим результатам ее лечения.

COP-AF (2023 г.). Периоперационный риск развития фибрилляции предсердий предположительно связан с воспалением, что может указывать на потенциальную пользу применения препаратов с противовоспалительным действием. Пациентам, подвергавшимся тяжелым некардиальным торакальным хирургическим операциям (резекция доли легкого и другие), за

4 часа до вмешательства и 2 раза в день в течение 10 суток назначали колхицин в дозе 0,5 мг (n=1608) или плацебо (n=1601). В течение 14 дней наблюдения клинически значимая периоперационная фибрилляция предсердий регистрировалась у 6,4% и 7,5% (p=0,22), повреждение миокарда – у 18,3% и 20,3% (p=0,16) больных, получавших колхицин или плацебо соответственно. Сепсис или инфекция отмечались у 6,4% пациентов в группе колхицина и у 5,2% (p=0,14) – в группе плацебо. Прием колхицина значительно чаще ассоциировался с развитием неинфекционной диареи (8,3% случаев против 2,4% при использовании плацебо; p<0,001).

FRAIL-AF (2023 г.). У хрупких пациентов с ФП, получающих антагонисты витамина К, остается неясной целесообразность перевода на лечение прямыми пероральными антикоагулянтами. Пациентов с неклапанной ФП и хрупкостью в возрасте ≥75 лет (средний возраст 83 года) со скоростью клубочковой фильтрации ≥30 мл/мин/1,73 м^2 переводили на прием прямых пероральных антикоагулянтов (n=662) или продолжали лечение антагонистами витамина К (n=661). Через 12 месяцев наблюдения большие и клинически значимые кровотечения (первичная конечная точка) развивались в 15,3% против 9,4% случаев (p=0,00112), а частота тромбоэмболических осложнений – в 2,4% против 2,0% случаев в группе прямых пероральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К соответственно. У хрупких пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий не следует рассматривать переход от адекватной терапии антагонистами витамина К к лечению прямыми пероральными антикоагулянтами в отсутствие очевидных показаний.

STEEER-AF (2024 г). Исследование проводилось в 70 центрах шести европейских стран, представляло собой целенаправленную образовательную программу повышения приверженности рекомендациям I и III классов руководства по лечению ФП (поскольку они являются наиболее строгими), уделяя особое внимание профилактике инсульта, контролю синусового ритма и интеграции медицинской помощи. Участвовавшие в проекте центры были

рандомизированы для прохождения образовательной программы для своих медицинских работников или для продолжения обычной практики. В исследование были включены 1732 пациента, которых опрашивали в отношении проводимого лечения. Исходный уровень соблюдения всех рекомендаций I или III класса составлял 61,0% для профилактики инсульта и 21,0% для контроля синусового ритма, что значительно хуже ожиданий. После проведения образовательного мероприятия при среднем сроке наблюдения 7,7 месяца отмечалось значительное влияние на контроль ритма сердца, но не на профилактику инсульта. Частота соблюдения всех рекомендаций по контролю сердечного ритма увеличивалась с 20,5% до 22,9% в контрольной группе и с 21,4% до 33,9% в экспериментальной группе, что свидетельствовало о значительно большем эффекте образовательной программы. Соблюдение рекомендаций по профилактике инсульта в контрольной группе изменялось с 58,6% до 60,9%, а в экспериментальной группе – с 63,4% до 67,5%, указывая на отсутствие существенных различий между группами.

OCEANIC AF (2024 г). Профилактика инсульта у пациентов с ФП с помощью прямых пероральных антикоагулянтов предрасполагает к риску кровотечения, что ограничивает их применение. Асундексиан, активированный ингибитор фактора XI, является пероральным антикоагулянтом, который может предотвращать инсульт при меньшем риске кровотечения. В исследовании фазы 3 пациентов с ФП (средний балл CHA_2DS_2-VASc 4,3±1,3) рандомизировали для приема асундексиана в дозе 50 мг 1 раз в день (n=7415) или стандартного лечения апиксабаном (n=7395). Основными целями являлись установление не уступает ли, по крайней мере, асундексиан апиксабану в эффективности профилактики инсульта или системной эмболии, а также превосходит ли асундексиан апиксабан в отношении развития больших кровотечений. Исследование было прекращено преждевременно по рекомендации независимого комитета по мониторингу данных. Инсульт или системная эмболия отмечались у 1,3% пациентов,

которым был назначен асундексиан, и у 0,4%, которым был назначен апиксабан (относительный риск 3,79), а большое кровотечение – у 0,2% и у 0,7% больных соответственно (относительный риск 0,32). Гипотеза исследования о сопоставимой эффективности при большей безопасности асундексиана в сравнении с апиксабаном не подтвердилась.

EPIC-CAD (2024 г). Пациентов с ФП (средний балл CHA_2DS_2-VASc 4,3) и стабильной ИБС рандомизировали для монотерапии эдоксабаном (n=524) или двойной антитромботической терапии эдоксабаном и антиагрегантом (n=516). Через 12 месяцев первичная конечная точка (смерть от любой причины, ИМ, инсульт, системная эмболия, незапланированная срочная реваскуляризация и большое или клинически значимое небольшое кровотечение) регистрировалась у 6,8% в группе монотерапии эдоксабаном и у 16,2% в группе двойной антитромботической терапии ($p<0,001$). Кумулятивная частота крупных ишемических событий оказалась сходной в группах исследования. Большое или клинически значимое небольшое кровотечение наблюдалось у 4,7% пациентов в группе монотерапии эдоксабаном и у 14,2% – в группе двойной антитромботической терапии. Полученные результаты подтверждают действующие клинические рекомендации по монотерапии антикоагулянтом больных с ФП на фоне стабильной ИБС.

STROKESTOP II (2024 г). В рандомизированной программе массового скрининга ФП всех 75-76-летних жителей Стокгольма (Швеция) изучался вопрос, снизит ли приглашение на скрининг риск тромбоэмболических событий по сравнению с контрольной группой, которая не приглашалась на скрининг. Из вызывавшихся на скрининг 6843 (49%) приняли приглашение. У участников без ранее известной ФП были проанализированы уровни N-концевого про-В-типа натрийуретического пептида для стратификации на группы высокого риска (≥125 нг/л) и низкого риска (<125 нг/л). Группа низкого риска (40%) прошла один эпизод скрининга с помощью регистрации одноканальной ЭКГ, а группа высокого

риска (60%) подвергалась более интенсивному домашнему скринингу (4 раза в день в течение 2 недель) с регистрацией ЭКГ портативным одноканальным устройством. ФП была обнаружена впервые у 2,4% из всех участников. При медиане времени наблюдения 5 лет не отмечалось различий риска инсульта или системной эмболии между группой вмешательства (включая пришедших на скрининг и приглашенных, но не пришедших) и контрольной группой. Риск инсульта или системной эмболии был на 41% меньше в группе низкого риска по сравнению с контрольной группой. В группе высокого риска вероятность развития новой ФП в течение 5 лет была более чем в 2 раза выше, а риск ишемического инсульта или системной эмболии – на 57% выше, чем в группе низкого риска.

GUARD-AF (2024 г). С помощью монитора Zio XT, наклеиваемого с помощью пластыря на кожу, в течение 14 дней непрерывно регистрировалась ЭКГ для получения ответа на вопрос приводит ли выявление ФП у пожилых людей с недиагностированной ранее аритмией к снижению частоты инсультов по сравнению с обычным лечением. В общей сложности 11 905 участников были рандомизированы в группы скрининга или обычного лечения. Отмечалось увеличение числа новых случаев ФП на 52%, увеличение количества случаев начала приема пероральных антикоагулянтов без увеличения частоты госпитализаций по поводу кровотечения, но без значительного снижения частоты госпитализаций с любым инсультом по сравнению с обычным лечением в течение максимум 2,5 лет наблюдения. Исследователи заявили, что их результаты не следует считать окончательными из-за раннего прекращения проекта в связи с пандемией COVID-19 и меньшего, чем ожидалось, количества клинических событий.

MIRACLE-AF (2024 г). В исследовании приняли участие 1039 больных с ФП в возрасте ≥65 лет из сельских клиник Китая. Клиники были рандомизированы для телемедицинской интегрированной помощи (группа вмешательства) или расширенной обычной помощи (контрольная группа). Лечение в обеих группах проводилось врачами, которые прошли усиленную

подготовку по комплексному ведению в соответствии с принципами Atrial fibrillation Better Care (ABC). Однако только врачи в группе вмешательства имели доступ к платформе телемедицины. Через 1 год лечение 33% пациентов в группе вмешательства и 8,8% в контрольной группе, а через 3 года 42% и 10% пациентов соответствовали всем трем критериям Atrial fibrillation Better Care. Через 3 года комбинированная первичная конечная точка (смерть от ССЗ, любой инсульт, госпитализация из-за утяжеления СН или ОКС и экстренные визиты по причине ФП) отмечалась на 36% реже в группе вмешательства по сравнению с контролем. В частности, риск смерти от ССЗ оказался на 50% ниже в группе вмешательства, а риски любого инсульта и госпитализации из-за утяжеления СН или ОКС были на 36% и 31% ниже соответственно по сравнению с контрольной группой. Телемедицинские технологии для помощи специалистов по ФП сельским врачам – эффективная и осуществимая стратегия, которую можно масштабировать в условиях ограниченного доступа к медицинской помощи.

SHAM-PVI (2024 г). Существуют опасения, что изоляция легочных вен при ФП может оказывать сильный эффект плацебо, но двойных слепых рандомизированных клинических исследований по этой проблеме не проводилось. Чтобы определить, является ли изоляция легочных вен более эффективной, чем имитация этой процедуры, пациентов с симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП рандомизировали для проведения изоляции лёгочной вены с помощью криоаблации (n=64) или имитации этой процедуры с помощью стимуляции диафрагмального нерва (n=62). Бремя ФП оценивалось через 6 месяцев с помощью имплантируемого петлевого регистратора. Абсолютное среднее уменьшение бремени ФП от исходного уровня к 6-му месяцу составляло 60,31% в группе аблации и 35,0% – в группе ее имитации ($p<0,001$). В группе реальной аблации у пациентов отмечалось преимущество в общем показателе влияния ФП на качество жизни и общем показателе здоровья по шкале Short Form.

SUPPRESS-AF (2024 г.). В исследовании участвовали 1347 пациентов с персистирующей ФП, проходивших первую катетерную абляцию. У 343 (25,5%) больных обнаруживались низковольтные области в левом предсердии площадью ≥5 $см^2$ и их рандомизировали в соотношении 1:1 для аблации низковольтных областей в дополнение к стандартной процедуре (n=170) или обычной изоляции легочных вен (n=171, контроль). Рецидивы аритмии выявлялись с помощью 24-часового непрерывного мониторинга ЭКГ через 6 и 12 месяцев после аблации и двухразовой ежедневной домашней регистрации ЭКГ в течение 1 года. Первичная конечная точка – рецидив ФП или предсердной тахикардии в течение года без профилактического приема антиаритмических препаратов отмечалась с сопоставимой частотой – у 61% пациентов в группе дополнительной аблации и у 50% в группе стандартного лечения, а также у 63% против 55% больных соответственно при использовании антиаритмических препаратов. Однако в подгруппе пациентов с дилатацией левого предсердия (диаметр ≥45 мм) дополнительная аблация низковольтных областей снижала частоту рецидива ФП на 40%. Частота серьезных осложнений, таких как инсульт, оказалась очень низкой и сходной в сопоставлявшихся группах (1,7% против 1,8% случаев соответственно). Исследование показало, что аблация, нацеленная на низковольтные области в левом предсердии, в дополнение к стандартной изоляции легочных вен может рассматриваться только в случаях значительной дилатации левого предсердия.

CRABL-HF (2024 г.). В первом рандомизированном исследовании у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ сравнивали радиочастотную катетерную аблацию (n=55) и криобаллонную катетерную аблацию (n=55) у больных с ФП. У пациентов с имплантированными электронными устройствами обеспечивался непрерывный амбулаторный мониторинг ЭКГ для регистрации эпизодов ФП. У пациентов без имплантированных электронных устройств амбулаторная ЭКГ регистрировалась 2 раза в день в течение 1 года после слепого периода в 90 дней после процедуры. Через год

после аблации не было значительных различий в частоте эпизодов предсердных тахиаритмий продолжительностью 30 с или более, которые наблюдались у 21,8% пациентов, подвергавшихся радиочастотной и у 22,2% – криобаллонной аблации. Последняя выполнялась значительно быстрее (медиана времени 101 против 165 минут) и с использованием меньшего объема инфузии во время аблации, что снижало риск утяжеления СН. Не было существенных различий в общем профиле безопасности двух методов аблации (1 случай артериовенозной фистулы в группе радиочастотной аблации и 1 случай ретроперитонеальной гематомы в группе криобаллонной аблации). Не отмечалось утяжеления СН в связи с аблацией, симптоматических церебральных инфарктов, транзиторных ишемических атак, стеноза легочных вен, атриоэзофагеальных свищей или связанных с процедурой смертей. В течение 1 года не наблюдалось различия в суммарной частоте осложнений – смерть от любой причины и/или госпитализация по поводу СН между двумя группами, а также в качестве жизни при использовании опросника AFEQT. По результатам исследования более простая процедура криобаллонной аблации оправдана для лечения ФП у большинства пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

AMALFI (2025 г). В рандомизированном исследовании у пожилых людей (средний возраст 78 лет) с медианой риска тромбоэмболии по CHA_2DS_2-VASc 4 балла без фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе проводился однократный непрерывный 14-дневный амбулаторный мониторинг ЭКГ при помощи накожного пластыря для скрининга ФП и оценки его прогностической пользы. Сопоставлялись данные получавших и возвращавших по почте пластырь для мониторинга ЭКГ (группа вмешательства; n=2520), а также находившиеся на обычном лечении (группа контроля; n=2520). У 4,2% участников группы вмешательства с помощью пластыря выявлялась ФП, через 2,5 года после рандомизации ФП регистрировалась у 6,8% пациентов в группе вмешательства и у 5,4% – в контрольной группе (p=0,03), что сопровождалось на 0,5 месяца большей

продолжительностью приема пероральных антикоагулянтов в первом случае ($p<0,001$), однако при этом частота инсульта в группах составляла 2,7% и 2,5% случаев соответственно.

НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ И РИТМА

Брадикардию у больных с синдромом слабости синусового узла (СССУ) можно корригировать с помощью различных режимов электрокардиостимуляторов (ЭКС). Два современных ее способа – частотно адаптивная одиночная предсердная (AAIR) и частотно адаптивная двухкамерная (DDDR) сопоставлялись в рандомизированном исследовании **DANPACE (2010 г)**. В работу включали 1415 пациентов с СССУ, нормальным комплексом QRS и без атриовентрикулярной блокады. После рандомизации больным имплантировались устройства для ЭКС в режиме AAIR (n=707) или DDDR (n=708), средняя продолжительность наблюдения составляла 5,4±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 ФП на 21% реже (p=0,024) возникала в группе двухкамерной ЭКС. Существенных различий в частоте развития постоянной ФП, инсульта или СН между группами не отмечалось. Повторные операции с целью изменения режима ЭКС на 50% реже (p<0,001) требовались пациентам из группы DDDR.

Хотя общая смертность больных с СССУ при ЭКС в режимах AAIR и DDDR существенно не различается, второй из них снижет риск появления ФП и реопераций.

Высокая частота сердечного ритма – фактор риска неблагоприятного исхода, в том числе у больных с ХСН. БАБ – стандартная терапия ХСН, но в ряде случаев достижение целевых доз этих препаратов ограничивается побочными эффектами и частота сердечных сокращений (ЧСС) остается повышенной.

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **SHIFT (2010 г.)** включали больных с симптомами ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA ишемической или неишемической этиологии, фракции выброса ЛЖ 35% и менее, синусовым ритмом 70 уд./мин

и выше, в течение последних 12 месяцев госпитализировавшихся по поводу декомпенсации. В дополнение к стандартной терапии ХСН, включавшей БАБ в 90% случаев, назначались ивабрадин (n=3241) в дозе до 2,5, 5 или 7,5 мг 2 раза в сутки или плацебо (n=3264). Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализацию по поводу ХСН. При средней продолжительности наблюдения 22,9 месяца она регистрировалась у 793 (24,5%) пациентов в группе ивабрадина и у 937 (28,7%) больных, получавших плацебо, различие составляло 18% (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% (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 БАБ, этиологии и тяжести ХСН, наличия СД и АГ. 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 ЧСС различия в частоте регистрации первичной конечной точки оказались максимально выраженными. Дополнительный анализ полученных результатов подтвердил важную роль ЧСС в патофизиологии ХСН. Риск наступления событий, относившихся к первичной конечной точке, оказался на 3% выше при увеличении ЧСС 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 промедления применяться в широкой клинической практике при лечении больных с ХСН.

Дополнительный анализ результатов исследования **PRoFESS (2012 г.)** проведен у 20165 его участников, перенесших ишемический инсульт (средний возраст 66,1±8,6 года), с целью определения связи между ЧСС в покое и прогнозом, а также психоневрологическим статусом пациентов. Установлена прямая зависимость между ЧСС и общей, сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертностью, а также отсутствие подобной связи с повторным инсультом и ИМ. Нормальная ЧСС ассоциировалась с лучшим неврологическим статусом после ишемического инсульта по модифицированной шкале Rankin и индексу Barthel, меньшими когнитивными нарушениями согласно тесту MMSE.

В исследовании **SMART-AV (2011 г.)** у 426 больных с ХСН III-IV ФК по NYHA, получавших ресинхронизирующую терапию, проанализирована прогностическая роль электрической задержки (интервал от начала комплекса QRS поверхностной ЭКГ до первого крупного пика электрограммы ЛЖ) в отношении обратного развития ремоделирования ЛЖ. Большая величина электрической диссинхронии была прямо и независимо от других факторов связана с вероятностью обратного развития ремоделирования (более, чем 15% снижение конечного систолического объема) ЛЖ.

Наблюдение за 177 пациентами с брадикардией и сохраненной фракцией выброса ЛЖ, участвовавшими в исследовании **PACE (2011 г.)**, продолжено до 2 лет. В течение второго года у больных с однокамерной правожелудочковой электростимуляцией ремоделирование ЛЖ прогрессировало, фракция его выброса продолжала снижаться, а у пациентов с бивентрикулярной стимуляцией существенно не изменялась, в результате чего межгрупповое различие показателя достигало 9,9%, конечный систолический объем ЛЖ различался на 13,0 мл.

Оценка влияния ивабрадина на качество жизни 1944 больных с систолической ХСН и частотой синусового ритма в покое 70 в минуту и более, участвовавших в исследовании **SHIFT (2011 г.)**, проводилась с помощью опросника KCCQ. Ивабрадин достоверно улучшал общую ($p<0,01$) и клиническую ($p=0,02$) составляющие качества жизни по сравнению с плацебо, что было связано как со снижением частоты сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН, так и собственно с урежением ЧСС.

Вегеторегулирующую терапию путем стимуляции блуждающего нерва справа (n=29) или слева (n=31) в области шеи оценивали в исследовании **ANTHEM-HF (2014 г)** у больных с ХСН II/III ФК по NYHA и фракции выброса ЛЖ ≤40%, получающих оптимальную фармакотерапию. Электростимуляция проводилась импульсами тока 2,0±0,6 мА с естественной частотой (10 Гц) и хорошо переносилась независимо от стороны стимуляции, нечасто вызывала легкую дисфонию, кашель или боль в ротоглотке. Через 6 месяцев вегеторегулирующей терапии фракция выброса ЛЖ увеличивалась в среднем на 4,5%, конечный систолический объем ЛЖ уменьшался на 4,1 мл, функциональный класс NYHA улучшался у 77% пациентов, дистанция 6-минутной ходьбы удлинялась на 56 и 77 м при лево- и правосторонней электростимуляции соответственно.

У пациентов с атриовентрикулярной блокадой и редким ритмом сердца применяется правожелудочковая электростимуляция, способная оказывать негативное влияние на структуру и функцию сердца. В исследовании **BIOPACE (2014 г.)** таких больных (средний возраст 73,5 года) рандомизировали для проведения правожелудочковой (n=908) или бивентрикулярной электрокардиостимуляции (n=902). Через в среднем 5,6 года наблюдения время до наступления смерти или госпитализации по поводу ХСН (первичная конечная точка) имело тенденцию к снижению в группе бивентрикулярной электрокардиостимуляции (-13%; p=0,08). Не отмечалось существенного уменьшения суммарной частоты этих событий у

пациентов с фракцией выброса ЛЖ ≤50% (-8%; p=0,47) и >50% (-12%; p=0,21). Необходимо отметить нарушение функции дорогостоящего бивентрикуляного электрокардиостимулятора в 14,8% случаев при отсутствии такой проблемы при правожелудочковой ЭКС.

DANPACE II (2023 г.). Пациентам с СССУ (n=539) впервые имплантировали ЭКС, которые были запрограммированы на базовую частоту 60 ударов в минуту с адаптивной к собственной частоте ритма стимуляцией или на базовую частоту 40 ударов в минуту без частотно-адаптивной стимуляции. При дистанционном мониторинге в течение 2 лет не выявлялось различий между группами по количеству эпизодов фибрилляции предсердий продолжительнее 6 минут (по 46% случаев), более 6 или 24 часов, частоте прогрессирования до персистирующей или постоянной фибрилляции предсердий, кардиоверсии по поводу фибрилляции предсердий и смерти от всех причин. Кроме того, качество жизни и результаты 6-минутного теста ходьбы по коридору через 12 месяцев оказались одинаковыми в обеих группах. У значительно большего числа пациентов в группе базовой частоты стимуляции 40 ударов в минуту наблюдались обмороки или пресинкопе (22%) по сравнению с группой базовой частоты стимуляции 60 ударов в минуту (13%). По этой причине или из-за хронтропной некомпетентности 23% пациентов потребовалось перепрограммирование стимуляции на более высокую частоту.

POTCAST (2025 г). В исследовании участвовали 1200 пациентов с высоким риском желудочковых аритмий – с ИКД – и с исходным уровнем калия в плазме крови 4,3 ммоль/л или ниже. После рандомизации в соотношении 1:1 проводилось лечение, направленное на повышение уровня калия в плазме до 4,5-5,0 ммоль/л путем применения добавок калия, антагониста минералкортикоидных рецепторов или и того, и другого в сочетании с диетическими рекомендациями или стандартная терапия. При медиане продолжительности наблюдения 39,6 месяца сумма событий первичной конечной точки (документированная устойчивая желудочковая

тахикардия или соответствующий разряд ИКД, незапланированная госпитализация на период более 24 часов по поводу аритмии или СН, смерть по любой причине) наблюдалась у 22,7% пациентов в группе с высоким нормальным уровнем калия по сравнению с 29,2% – в группе стандартной терапии (p=0,01). Частота госпитализаций по поводу гиперкалиемии или гипокалиемии была одинаковой в обеих группах.

В проекте **PACE (2010 г.)** сопоставлялось влияние бивентрикулярной (n=89) и правожелудочковой (n=88) ЭКС у больных с брадикардией, имевших фракцию выброса ЛЖ 45% и выше. Систолическая диссинхрония ЛЖ, устанавливавшаяся по результатам тканевого доплеровского исследования, через месяц реже выявлялась у больных с бивентрикулярной, чем с правожелудочковой ЭКС (15% случаев против 52%, p<0,001). Наличие ранней систолической диссинхронии ассоциировалось с достоверным снижением фракции выброса ЛЖ через 12 месяцев.

Результаты исследования **CARE HF** по применению ресинхронизирующей терапии у больных с ХСН впервые представлялись в 2005 году. Из 813 пациентов, первоначально включенных в проект, к осени 2009 года выжили и остались доступными для наблюдения 309 челевек. Среди них, по данным проекта **CARE HF LTFU (2010 г.)**, 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.

Пациенты, которым установлен ИКД, должны проходить обследование в клинике 1 раз в 3 месяца, что никак не связано с клиническими событиями и неисправностями аппарата. В исследовании **EVATEL (2011 г.)** 1501 больного с ИКД рандомизировали для традиционного (n=750) или активного наблюдения (n=751), предполагавшего передачу по телефону информации о состоянии и функции ИКД в специализированный центр. Первичной конечной точкой была сумма смертельных исходов от всех причин, госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин, неэффективных или несоответствующих разрядов ИКД. Она регистрировалась в 28,5% случаев в контрольной группе и в 30,2% в группе активного наблюдения (различие недостоверно). Кроме того, не было статистически значимых различий

между группами во времени до появления первых событий первичной конечной точки (p=0,71) и однолетней выживаемости (p=0,31). Число несоответствующих разрядов оказалось ниже в группе активного контроля (4,7%) по сравнению с группой стандартного наблюдения (7,5%, p=0,03).

В исследовании **ECOST (2011 г.)** 433 пациента, у которых проводилась вторичная профилактика внезапной сердечной смерти с помощью ИКД, рандомизировали для автоматической передачи информации с аппарата (n=221) или стандартного наблюдения при визитах в клинику 1 раз в 6 месяцев (n=212). В течение 27 месяцев события, отнесенные к первичной конечной точке (смерть от любой причины, тяжелое ССО, побочные эффекты и осложнения, связанные с ИКД) встречались в 38,5% и 41,5% случаев в группах дистанционного и стандартного контроля соответственно. Достоверных различий не получено также при сравнении частоты смертельных исходов (9.0% против 9,4%) и тяжелых ССО (5,4% против 6,6%). Однако несоответствующие разряды ИКД реже регистрировались в группе активного контроля (5,0% против 10,4%, p=0,03), что сохраняло энергию батарей аппарата.

Дополнительный анализ результатов исследования **IRIS (2011 г.)** с участием 898 пациентов, получавших ИКД в ранние сроки после перенесенного ИМ, проводился с целью выяснения причин отсутствия снижения общей смертности. Установлено, что ИКД не влиял на частоту внезапной и не внезапной сердечной смерти у больных, не получавших реперфузионной терапии. ИКД способен снижать риск внезапной аритмической смерти в первые 2 года после ИМ, однако при этом повышает риск смерти от других причин, особенно значительно после разрядов аппарата. Между тем разряды ИКД чаще возникают у больных с большим размером ИМ, более частой регистрацией неустойчивой желудочковой тахикардии, более тяжелой ХСН, менее активным лечением БАБ.

В проекте **DECAAF (2013 г.)** участвовали 260 больных с фибрилляцией предсердий (65% - с пароксизмальной ее формой), которым за 30 дней до и

через 90 дней после процедуры катетерной аблации проводили магнитно-резонансную томографию высокого разрешения для определения степени фиброза предсердий. По результатм холтеровского мониторирования электрокардиограммы рецидивы аритмии отмечались у 33,8% пациентов. Частота успеха аблации (отсутствия рецидивов в течение года) имела обратную зависимость от тяжести фиброза предсердий: 85% - при 1 стадии (фиброз <10%), 64% - при 2 стадии (фиброз ≥10-<20%), 54% - при 3 стадии (фиброз ≥20-<30%) и только 31% - при 4 стадии (фиброз ≥30%). Аблация вокруг устий легочных вен оказалась менее результативной, чем аблация самой фиброзной ткани при значительном распространении последней.

При проведении ресинхронизирующей терапии со стимуляцией ЛЖ двухполюсным электродом нередко не удается достичь одновременного сокращения желудочков. В исследовании **MORE-CRT (2014 г.)** сопоставляли четырехполюсную электростимуляцию ЛЖ электродом Quarter™ (n=720) с традиционной двухполюсной (n=348). Выживание без интра- и постоперационных осложнений в течение 6 месяцев (первичная конечная точка) отмечалось в 85,97% и 76,86% случаев при использовании четырех- и двухполюсного электродов соответственно (p=0,0001) - снижение относительного риска на 40,8%. Интраоперационные осложнения наблюдались в 5,98% против 13,73% (p<0,0001) случаев в группах четырех- и двухполюсной электростимуляции ЛЖ соответственно.

Ресинхронизирующая терапия рекомендуется больным с ХСН и широкими комплесками QRS, но оптимальная зона электростимуляции правого желудочка уточняется. В исследовании **SEPTAL-CRT (2014 г.)** участвовали пациенты с ФВ ЛЖ ≤35% и QRS >120 мс, которым после рандомизации проводили электростимуляцию правого желудочка в области верхушки (n=92) или межжелудочковой перегородки (n=90). Через 6 месяцев не отмечалось существенных различий в уменьшении конечного систолического объема левого желудочка (29,3±44 и 25,3±39 мл; p=0,79), увеличении ФВ ЛЖ, частоты госпитализаций по поводу ХСН, общей

смертности (3,0 и 3,8%; p=0,77), частоте осложнений процедуры электростимуляции между группами верхушечной и септальной стимуляции соответственно.

Пациентам с персистирующей ФП для стойкого сохранения синусового ритма кроме процедуры катетерной изоляции легочных вен рекомендуются дополнительные способы аблации. В исследовании **STAR AF 2 (2014 г.)** после рандомизации выполнялись только изоляция легочных вен (n=64), изоляция легочных вен и дополнительная аблация по результатам электрофизиологического 3D-картирования (n=263), изоляция легочных вен и линейная аблация в левом предсердии (n=259). Средняя продолжительность процедуры катетерной аблации составляла 167, 229 и 223 минут (p<0,001) в каждой из трех групп, через 18 месяцев свободными от ФП продолжительностью более 30 с (первичная конечная точка) оказались 59%, 48% и 44% (p=0,15) больных, в том числе 48%, 37% и 33% (p=0,11) пациентов соответственно без лекарственной антиаритмической терапии. У пациентов с персистирующей ФП дополнение изоляции легочных вен аблацией до устранения комплексных электрограмм или линейной абляцией удлиняет время процедуры, но не обеспечивает лучшего предупреждения рецидивов аритмии.

В исследовании **EuroEco (2014 г.)** сопоставлялась стоимость ведения 303 пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, рандомизированными для использования технологии домашнего телемониторинга или традиционных визитов в медицинское учреждение. Несмотря на более высокую стоимость самого домашнего телемониторинга, при его применении больным требовалось меньше посещений врача (3,79±1,67 против 5,53±2,32; p<0,001) при небольшом увеличении внеплановых визитов (0,95±1,50 против 0,62±1,25; p<0,005), больше неофисных (1,95±3,29 против 1,01±2,64; p<0,001) и интернет-контактов (11,02±15,28 против 0,06±0,31; p<0,001), больше обсуждений в клинике (1,84±4.20 против 1,28±2.92; p <0,03), но меньше госпитализаций (0,67±1,18

против 0,85±1,43; p=0,23) при несущественно меньшей их продолжительности (6,31±15,5 против 8,26±18,6 дней; p=0,27). В итоге стоимость домашнего телемониторинга и традиционного контроля за больными с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами существенно не различалась.

В первые месяцы после катетерной абляции ФП часто отмечаются рецидивы аритмии, но отдаленные результаты назначения краткосрочной медикаментозной антиаритмической терапии изучены недостаточно. В исследовании **AMIO-CAT (2014 г.)** после катетерной изоляции легочных вен, дополненной линейной абляцией, у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП применялись амиодарон (800 мг/сутки 2 недели, 400 мг/сутки в течение 3 и 4 недели, 200 мг/сутки с 5 по 8 неделю, n=108) или плацебо (n=104). Документированные эпизоды ФП продолжительностью более 30 с в срок с 4 по 6 месяц после абляции наблюдались у 39% и 48% пациентов в группах амиодарона и плацебо соответственно (p=0,18). При этом в первые 3 месяца после абляции у получавших амиодарон отмечались достоверно более низкая частота рецидивов ФП (34% против 53%; p=0,006), аритмий, потребовавших госпитализации (p=0,006) и кардиоверсии (p=0,0004). Несмотря на развивавшиеся побочные эффекты амиодарона, благодаря антиаритмическому действию он в итоге не снижал показатель качества жизни больных (опросник SF-36).

У больных с большим ИМ медикаментозная терапия и быстрое восстановление кровотока в зоне поражения не гарантируют предотвращение ремоделирования сердца. Предполагалось, что электростимуляция, которая координирует сокращения сердца и может уменьшить нагрузку на поврежденный участок, способна препятствовать постинфарктному ремоделированию миокарда. Всего 126 больных с продолжительностью QRS ≤120 мс в первые 10 дней от начала первого большого ИМ рандомизировали в исследовании **PRomPT (2015 г.)** для бивентрикулярной (n=41), левожелудочковой электростимуляции (n=40) и контроля (без

электрокардиостимуляции; n=45). По данным эхокардиографии конечный диастолический объем ЛЖ увеличивался через 18 мес по сравнению с исходным на 16,7 ± 30,5 мл в объединенной группе электростимуляции против 15,3 ± 28,6 мл в контрольной группе (p=0,92). Не отмечалось существенных различий между группами в изменении конечного систолического объема и фракции выброса ЛЖ, показателей качества жизни (опросники Minnesota Living with Heart Failure и European Quality of Life-5 Dimension), функционального класса New York Heart Association. Увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой оказалось сходным в группах сравнения. За 18-месячный период наблюдения частота смертельного исхода или госпитализации по поводу сердечной недостаточности в объединенной группе электростимуляции и контроле составляла 17,4% и 21,7%, соответственно (p=0,59). Следовательно, электрокардиостимуляция не предотвращает ремоделирование после обширного ИМ.

При длительной персистирующей ФП изоляции легочных вен часто недостаточно для успеха аблации. В исследовании **BELIEF (2015 г)** у 173 пациентов с длительной персистирующей ФП после рандомизации выполняли стандартную изоляцию легочных вен (n = 88) или дополняли ее электрической изоляцией ушка левого предсердия (n = 85) при средней продолжительности процедуры 77 против 93 минут соответственно. Больные, подвергавшиеся электрической изоляции ушка левого предсердия, значительно чаще были свободны от ФП в течение года наблюдения (56% против 28% - ОР 1,92; p = 0,001). Пациентам обеих групп с рецидивами ФП проводили повторную аблацию, включавшую изоляцию ушка левого предсердия. При 2-летнем наблюдении ФП не регистрировалась у 76% больных с первоначальной изоляцией ушка левого предсердия и 56% пациентов, которым она проводилась при повторном вмешательстве (p = 0,003). Изоляция ушка левого предсердия при длительной персистирующей ФП представляется обоснованной и требует патофизиологического обоснования.

При стандартной электрокардиостимуляции возможны смещение, нарушение целостности и функции электрода, развитие инфекции, перфорация сердца, венозная окклюзия, трикуспидальная регургитация. В исследовании **LEADLESS II (2015 г)** 300 пациентам, нуждающимся в постоянной однокамерной электрокардиостимуляции, нехирургическим путем (катетером трансфеморально) имплантировали в правый желудочек полностью автономный безвыводной кардиостимулятор цилиндрической формы длиной 42 мм и диаметром 6 мм. Первичной конечной точкой эффективности являлись приемлемые порог (2,0 В и менее с длительностью 0,4 мс) и амплитуда стимуляции через 6 месяцев, а первичной конечной точкой безопасности – отсутствие серьезных побочных эффектов, связанных с устройством, через 6 месяцев. Первичные конечные точки эффективности и безопасности достигались у 90% и 93,3% больных соответственно. За 6 месяцев отмечались смещение устройства (1,7%), перфорация сердца (1,3%), неэффективность стимуляции, потребовавшая замены устройства (1,3% случаев). В дальнейшем устройство имплантировали еще 226 пациентам и частота осложнений имела тенденцию к снижению. Расчетный период работы батареи составляет 15 лет. Не решен вопрос о тактике при выходе из строя подобного кардиостимулятора – удалять устройство или вводить еще одно новое.

В исследовании **OptiLink HF (2015 г.)** проводилась оценка роли раннего выявления задержки жидкости в легких, определявшегося с помощью имплантированного кардиовертера-дефибриллятора или трехкамерного электрокардиостимулятора с функцией дефибриллятора, способных измерять внутригрудной импеданс. В проекте участвовали пациенты со средней величиной фракции выброса ЛЖ 27%, ХСН II/III функциональных классов и высоким риском декомпенсации. После рандомизации у 505 больных проводился, а у 497 не проводился мониторинг застоя в малом круге кровообращения с передачей данных кардиологу. Лишь 37% времени с опасными уровнями застоя в легких пациенты сообщали об ухудшении

симптомов, а врачи изменяли лечение больных только в течение 47% времени при получении предупреждения о выраженном застое. При среднем периоде наблюдения 18 месяцев не наблюдалось достоверных различий суммарного количества смертельных исходов и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистого заболевания (первичная конечная точка) – 45,0% против 48,1% (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,72 до 1,04; p=0,13), отдельно смерти от любой причины (6,2% против 8,5%; ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,62 до 1,28; p=0,52) и госпитализации из-за сердечно-сосудистого заболевания (42,4% против 44,5%; ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,73 до 1,08; p=0,22) в группах мониторинга застойных явлений и отказа от него соответственно. Применявшийся мониторинг застоя в малом круге кровообращения улучшал взаимодействие пациента с врачом, но не оказывал существенного влияния на прогноз больных, получавших оптимальную терапию ХСН.

Прогностическая эффективность профилактического применения ИКД убедительно доказана только у пациентов с систолической ХСН ишемического генеза. Благодаря совершенствованию фармакотерапии и широкому применению ресинхронизирующей терапии результаты лечения систолической ХСН в целом значительно улучшились, что требует переоценки роли ИКД в современных условиях. В исследовании **DANISH (2016 г)** 1116 больных с симптомами систолической ХСН (фракция выброса левого желудочка ≤35%), не связанной с ИБС, после рандомизации в дополнение к обычному лечению получили (n=556) или не получали ИКД (n=560, контрольная группа). В обеих группах у 58% пациентов проводилась ресинхронизирующая терапия. При медиане периода наблюдения 67,6 месяцев первичная конечная точка (смерть от любой причины) регистрировалась в 21,6% случаев при использовании ИКД и в 23,4% - обычного лечения (относительный риск – ОР 0,87 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,68 до 1,12; p=0,28), внезапная сердечная смерть – у 4,3% и 8,2% (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,31 до 0,82; p=0,005), инфекционные осложнения, обусловленные имплантацией ИКД, – у 4,9% и 3,6% (p=0,29)

больных соответственно. По данным анализа в подгруппах ИКД уменьшал общую смертность пациентов только в возрасте до 68 лет (ОР 0,64 при 95% ДИ от 0,46 до 0,91; p=0,01). При систолической ХСН неишемического генеза ИКД эффективно предупреждает внезапную сердечную смерть, но у пациентов с высоким риском не внезапной смерти не уменьшает общую смертность, что требует учета возраста и сопутствующих заболеваний при решении вопроса о применении ИКД.

В исследовании **REM-HF (2016 г.)** участвовали 1650 пациентов с ХСН и имплантированным электронным устройством для проведения ресинхронизирующей терапии, подобным устройством с функцией дефибриллятора или ИКД. Больных рандомизировали для удаленного мониторинга (n=824) либо обычного лечения (n=826). Дистанционный мониторинг обеспечивал еженедельную передачу лечащему врачу информации о пациенте (грудной импеданс, аритмии сердца, вариабельность сердечного ритма и др.), на основе которой могли изменяться лекарственная терапия, образ жизни, частота дополнительных визитов в клинику или посещений врача на дому, госпитализаций для оказания неотложной помощи. Обычное лечение предполагало удаленный мониторинг каждые 3-6 месяцев в дополнение к стандартной терапии ХСН. При среднем периоде наблюдения 2,8 года первичная конечная точка (смерть от любой причины или незапланированная госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания) регистрировалась с частотой 42,4% в группе еженедельного удаленного мониторинга и 40,8% - в группе обычного лечения (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,87 до 1,18; p=0,87) с тенденцией к снижению общей смертности (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,66 до 1,05; p=0,42). Удаленный мониторинг может оказаться полезным для оценки работы имплантированных устройств, но еженедельный подробный анализ состояния больных с ХСН не улучшает их прогноз.

Все участники исследования **MORE-CARE (2016 г.)** страдали тяжелой систолической ХСН и имели расширенный комплекс QRS, в связи с чем

получали имплантируемое устройство для проведения ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора. Через 8 недель после имплантации аппарата пациентов рандомизировали для проведения дистанционного мониторинга и визитов в клинику (n=437) или только клинических визитов (n=428). При медиане периода наблюдения 24 месяца первичная комбинированная конечная точка (смерть, госпитализация из-за сердечно-сосудистой причины или обусловленная устройством) регистрировалась с равной частотой в группе дистанционного мониторинга и обычного контроля (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,80 до 1,30; p=0,89). Однако в группе дистанционного мониторинга достигалась экономия ресурсов здравоохранения – уменьшение числа плановых/экстренных госпитализаций и клинических визитов на 38% (p<0,001), главным образом благодаря значительному (на 41%) снижению частоты посещений клиники, без ущерба для безопасности больных.

BUDAPEST-CRT Upgrade (2023 г.). Имплантация de novo устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора снижает риск заболеваемости и смертности у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса, сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса. Однако не ясна польза перевода пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса с правожелудочковой стимуляции на сердечную ресинхронизирующую терапию с возможностью дефибрилляции. В исследовании участвовали 360 пациентов с ИКД и прерывистой или постоянной стимуляцией правого желудочка с длительностью стимулированного комплекса QRS не менее 150 мс. Установка дополнительного электрода для стимуляции левого желудочка, имплантированного в боковую ветвь коронарного синуса (n=215), приводила к снижению риска первичной конечной точки – госпитализация по поводу сердечной недостаточности, смерть от всех причин или отсутствие обратного ремоделирования миокарда (32,4% против 78,9%; p<0,001), а также госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от всех

причин (10% против 32%; p<0,001) по сравнению с группой продолжения правожелудочковой стимуляции с возможностью дефибрилляции (n=145) за 12 месяцев наблюдения. Частота осложнений, связанных с процедурой или устройством, была сходной в обеих группах.

ADVENT (2023 г.). Сравнительная эффективность и безопасность катетерной изоляции легочных вен импульсным полем и традиционной термоаблации у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий раннее не изучалась. Пациентов с пароксизмальной ФП, резистентной к антиаритмическим препаратам, подвергали катетерной аблации импульсным полем (n=305) или традиционной радиочастотной или криобаллонной (термической) катетерной аблации (n=302) для изоляции устьев легочных вен. Через 1 год наблюдения первичная конечная точка эффективности – свобода от неэффективности первичной процедуры, документированной предсердной тахиаритмии после 3-месячного слепого периода, применения антиаритмических препаратов, кардиоверсии или повторной аблации регистрировалась в 73,3% против 71,3% случаев в группах аблации импульсным полем и термической аблации соответственно (p>0,999 для не меньшей эффективности). Первичная конечная точка безопасности (острые и хронические серьезные нежелательные явления, связанные с устройством и процедурой) отмечалась с равной частотой в сопоставлявшихся группах (p>0,999 для не меньшей безопасности).

CASTLE HTx (2023 г.). Прогностическая роль катетерной аблации у пациентов с симптомной ФП и терминальной стадией сердечной недостаточности оставалась неизвестной. В одноцентровом исследовании пациентам с симптомной ФП и СН II-III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации с фракцией выброса ≤35% проводили катетерную аблацию для восстановления синусового ритма и медикаментозную терапию (n=97) или только медикаментозную терапию (n=97). При медиане наблюдения 18 месяцев первичная конечная точка – смерть от любой причины, имплантация искусственного ЛЖ или срочная

трансплантация сердца наблюдалась у 8% и 30% (p<0,001), а смерть по любой причине наступала у 6% и 20% пациентов в группах аблации и медикаментозной терапии соответственно. Осложнения, связанные с процедурой, наблюдались у 3 пациентов в группе аблации, а также у 1 пациента в группе медикаментозной терапии.

BEAT-PAROX-AF (2026 г). Изоляция легочных вен претерпела изменения с появлением аблации импульсным полем – сравнительно простой процедуры, обеспечивающей более избирательное воздействие на ткани, чем источники тепловой энергии. В исследовании у 289 пациентов с симптомной пароксизмальной ФП, резистентной к ≥1 антиаритмическому препарату, сравнивались изоляция легочных вен путем аблации импульсным полем и радиочастотная аблация с использованием протокола CLOSE. Первичной конечной точкой была частота успеха (отсутствие рецидивов аритмии ≥30 секунд, кардиоверсии, применения антиаритмических препаратов I/III класса через 2 месяца и повторной аблации) через 12 месяцев после однократной процедуры, которая составляла 77,2% в группе аблации импульсным полем и 77,6% в группе радиочастотной аблации (p=0,84). Серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой, в том числе незапланированные или длительные госпитализации, наблюдались у 3,4% против 7,6% пациентов в группах аблации импульсным полем и радиочастотной аблации соответственно. Смертельных исходов, стойких парезов диафрагмы или инсультов не отмечалось. Общая продолжительность процедуры была меньше при использовании аблации импульсным полем (56 минут против 95 минут).

CUVIA-PRR (2025 г). Технология цифрового двойника позволяет точно определять конкретные области предсердия пациента, которые, по-видимому, могут вызывать персистирование ФП, помогает осуществлять персонализированный метод к аблации. В исследовании с участием 304 пациентов с персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмическим препаратам, рандомизировали в группу индивидуальной изоляции легочных

вен, нацеленной на выбранные точки фазовой сингулярности, или группу стандартной изоляции легочных вен. Через 18 месяцев после аблации частота отсутствия рецидивов предсердной аритмии оказалась значительно выше при индивидуальной аблации по сравнению со стандартной (77,9% против 59,5% случаев; p=0,004), в том числе без использования антиаритмических препаратов (45,7% против 31,7% случаев). Среднее общее время процедуры было сопоставимым при двух способах аблации.

OPINION (2025 г). В исследовании сравнивалась эффективность хирургической окклюзии левого предсердия и отказа от нее у 2118 пациентов из группы высокого риска после операции на клапанах при отсутствии ФП. Частота событий первичной конечной точки (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или смерть от ССЗ) в течение 1 года существенно не различалась между группами, наблюдалась у 6,9% пациентов в группе хирургической окклюзии левого предсердия и у 8,2% пациентов в контрольной группе (p=0,25). Существенных различий в частоте кровотечений также не наблюдалось. Авторы исследования запланировали продление периода наблюдения за пациентами до 3 лет.

Project MHYH. Настоящий проект представлял собой протокол очистки, тестирования и оценки безопасности имплантации восстановленных электрокардиостимуляторов, бывших в употреблении. От Food and Drug Administration США было получено одобрение на экспорт таких устройств в страны, правительства которых предоставили разрешение. Исследование проводилось в Кении, Мексике, Мозамбике, Нигерии, Парагвае, Сьерра-Леоне и Венесуэле на 306 пациентах, рандомизированных для имплантации восстановленного или нового электрокардиостимулятора. Частота инфицирования в течение 12 месяцев после процедуры оказалась сопоставимой: 1,6% при использовании восстановленных и 3,1% – при использовании новых кардиостимуляторов. В обеих группах не было зафиксировано сбоев в работе устройств. По мнению авторов работы, полученный опыт может быть расширен, в том числе на применение

восстановленных ИКД, которые стоят ещё дороже и недоступны для многих пациентов во всем мире.

В проекте **MULTI STRATEGY (2010 г.)** выполнено наиболее продолжительное трехлетнее наблюдение за 736 больными, перенесшими ИМ с подъемами сегмента ST и ЧКВ 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 ИМ 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 (2010 г.)**, 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, ИМ в зоне стентированной артерии, необходимости повторной реваскуляризации, а также тромбоза стента. Следовательно, применение стентов с биодеградируемой платформой, выделяющей антипролиферативные препараты более короткое время, не дает преимуществ по данным двухлетнего наблюдения.

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 (2010 г.)** 3102 пациента рандомизировали для одиночного (n=1554) и билатерального (n=1548) маммарокоронарного

шунтирования. Второй способ операции требовал больших затрат времени (в среднем на 23 минуты) и более длительной искусственной вентиляции легких. Через 30 дней смертность в группах сравнения оказалась идентичной (по 1,2%), она существенно не различалась и через год – 2,4% против 2,5% при одиночной и билатеральной технике соответственно. Реконструкция после операционной травмы грудины через 6 недель требовалась в 0,5% и 1,5% случаев. Частота ИМ через 30 дней 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.

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

В исследовании **LESSON I (2010 г.)** 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 месяцев. Первичная конечная точка (сумма таких событий как смерть, ИМ 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), ИМ – 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 стентов, покрытых эверолимусом.

Улучшение исходов при имплантации стентов, обработанных эверолимусом, в известной степени связано с уменьшением частоты ИМ, обусловленных тромбозом стента. Ограничением исследования является наблюдательный его 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 (2010 г.)** 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 ИМ с подъемами сегмента ST. В группе эноксапарина зарегистрировано на 17% меньше (p=0,07) событий, относившихся к первичной конечной точке (смерть, осложнения ИМ, неудача при проведении ангиопластики, большое кровотечение) и на 40% меньше (p=0,01) суммы таких осложнений как смерть, рецидив ОКС, 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 ИМ 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 (2010 г.)** 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, ИМ, экстренная реваскуляризация целевой артерии в пределах 30 дней или большое кровотечение), регистрировались реже при использовании низкой дозы гепарина по сравнению с высокой (7,3% против 8,7%, p=0,045), также 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 (2010 г.)** у японских пациентов.

Пациентам с ОКС (n=241) или ИБС с высоким риском (n=263) назначали атопаксар в дозах 50, 100 или 200 мг/сутки или плацебо. Сумма случаев любых кровотечений при приеме атопаксара и плацебо оказалась сопоставимой у больных с ОКС (6,6% против 5,0%) и одинаковой у пациентов с ИБС (по 1,5%). В прямой зависимости от дозы атопаксара повышались риск кровотечения, транзиторного нарушения функции печени, удлинения интервала QT_c.

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

В исследовании **RESET (2011 г.)** участвовали 3197 пациентов с ИБС, которым имплантировали обработанные эверолимусом стенты XIENCE V (n=1597) или обработанные сиролимусом стенты SYPHER (n=1600). Первичная конечная точка (повторная реваскуляризация целевой артерии) регистрировалась в 4,3% и 5,0% случаев в сравнивавшихся группах соответственно (p<0,0001 для доказательства того, что новые стенты XIENCE V не хуже старых SYPHER). У больных СД, получавших инсулин, новая модель стента обеспечивала снижение частоты повторной реваскуляризации целевой артерии (p=0,03). Не получено существенных различий в частоте смертельных исходов (p=0,23) и ИМ (p=0,42). Поздние тромбозы стентов редко встречались в обеих группах. Проходимость сосудов по результатам повторной коронарной ангиографии через 8-12 месяцев существенно не различалась.

В базе данных исследования **SYNTAX (2011 г.)** проанализирована японская когорта, состоявшая из 2981 больного ИБС с трехсосудистым поражением коронарного русла, которым проводились ЧКВ (n=1825) или коронарное шунтирование (n=1156). Первичная конечная точка – смерть от любой причины, ИМ или инсульт за 3 года наблюдения чаще регистрировалась в группе ЧКВ (скорректированный относительный риск 1,47, p=0,004), главным образом за счет повышения риска ИМ (относительный риск 2,39, p=0,004). Частота сердечной смерти достоверно не различалась (относительный риск 1,30, p=0,28), хотя риск смерти от любой причины оказался значительно выше после ЧКВ (ОР 1,62, p=0,005).

В исследование **PRODIGY (2011 г.)** включались пациенты со стабильной ИБС или ОКС как без подъемов, так и с подъемами сегмента ST. Всего 1970 пациентов рандомизировали 4 на группы в соотношении 1:1:1:1 для имплантации стентов, обработанных эверолимусом (XIENCE V), паклитакселем (TAXUS), зотаролимусом (ENDEAVOR) или непокрытых металлических стентов третьего поколения. Сравнивалась суммарная частота смертельных исходов, ИМ и инсультов (первичная конечная точка) при 24-

месячной (n=987) и 6-месячной (n=983) двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелом. За 2 года она регистрировалась с частотой 10,1% и 10,0% (относительный риск 0,98, p=0,91) в сравнивашихся группах. Не получено достоверных различий в частоте смертельного исхода, ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения или тромбоза стента между двумя группами.

Частота кровотечений оказалась в 2,17 раза выше (p=0,037) при более длительной двойной антитромбоцитарной терапии. Накапливающиеся результаты исследований могут привести к изменению действующих рекомендаций.

В исследовании **EXAMINATION (2011 г.)** у 1498 больных с ОКС с подъемами сегмента ST при первичном ЧКВ применялись стенты второго поколения с лекарственным покрытием эверолимусом (XIENCE V, n=751) или непокрытые металлические стенты (VISION, кобальт хром, n=747). Событий, включенных в первичную конечную точку (смерть от любой причины, ИМ и повторная коронарная реваскуляризация), удалось избежать за год наблюдения у 88% пациентов с покрытыми эверолимусом и 85,6% - с непокрытыми стентами (p=0,16). Повторная реваскуляризация целевой артерии не потребовалась в 96,1% и 93% случаев соответственно (p=0,007). Определенный и определенный/вероятный тромбоз стента XIENCE V встречался с частотой 0,5% и 0,9%, непокрытого стента – 1,9% и 2,6% со статистической значимостью различий в пользу нового стента при обоих сравнениях (p=0,01).

В обсервационном проспективном когортном исследовании с участием 12339 больных сравнивалась **частота тромбоза трех типов стентов (2011 г)**: обработанных эверолимусом (n=4212), сиролимусом (SYPHER, n=3819) или паклитакселем (TAXUS Express, n=4308). Тромбоз стента (первичная конечная точка) встречался в 1,4%, 2,9% (ОР 0,41, p<0,0001) и 4,4% (ОР 0,33, p<0,0001) случаев соответственно. Наиболее поздние тромбозы, в период от

1 до 4 лет, наблюдались с частотой 0,6%, 1,6% (относительный риск 0,33, p=0,006) и 2,4% (относительный риск 0,24, p<0,0001) случаев соответственно.

В крупнейшем рандомизированом исследовании **PROTECT (2012 г.)** участвовали пациенты с нестабильной стенокардией, ИМ или стабильной ИБС, которым иплантировали стенты обработанные зотаролимусом (n=4357) или сиролимусом (n=4352). Двойная антитромбоцитарная терапия применялась при выписке у 97%, в течение 1 года – у 88%, 2 лет – у 37% и 3 лет – 30% пациентов. Первичная конечная точка (определенный или вероятный тромбоз стента в течение 3 лет) регистрировалась в 1,4% и 1,8% (p=0,22), а смертельный исход и большой нефатальный ИМ – в 5,3% и 6,0% случаев в группах со стентами, обработанными зотаролимусом или сиролимусом соответственно. В первый год наблюдалась тенденция к снижению частоты определенного тромбоза стента (p=0,06) у получивших стент, обработанный сиролимусом.

Согласно действующим рекомендациям при отсутствии кардиогенного шока показана реваскуляризация только артерии, обусловливающей развитие ИМ. В рандомизированном исследовании **PRAMI (2013 г.)** у больных ИМ с подъемами сегмента ST выполнялось рекомендованное и дополнительно превентивное ЧКВ на других стенозированных артериях (n=234) или только рекомендованное ЧКВ (n=231). Работа остановлена досрочно при среднем периоде наблюдения 23 месяца, когда первичная конечная точка (смерть от сердечных причин, нефатальный ИМ или рефрактерная стенокардия) регистрировалась на 65% реже в первой группе (ОР 0,35, p<0,001).

В 26 рандомизированных исследованиях исходов после **коронарного стентирования (2013 г.)** у 43904 пациентов доля **женщин** составляла лишь 26,3% (n=11557). Голометаллические стенты имплантировали им в 9,6%, обработанные стенты раннего поколения – в 36,1%, а нового поколения – в 54,3% случаев. В течение 3 лет частота смерти от любой причины, ИМ или тромбоза стента составляла 10,7%, 8,5% и 7,6% (p<0,001), реваскуляризации

целевой артерии – 18,5%, 7,6% и 6,0%, (p<0,001), что указывает на эффективность и безопасность стентов нового поколения у женщин.

Проект **IABP-SHOCK II (2013 г.)** представлял собой продолжение наблюдения за больными с ИМ, которых рандомизировали для проведения (n=301) или непроведения (n=299) внутриаортальной баллонной контрпульсации при кардиогенном шоке в дополнение к ранней реваскуляризации и оптимальной медикаментозной терапии. Общая смертность (первичная конечная точка) в группах контрпульсации и контроля за 12 месяцев наблюдения составляла 52% и 51% соответственно (ОР 1,01, p=0,91). Не отмечалось существенных различий частоты повторного ИМ, повторной реваскуляризации или инсульта, качества жизни при двух вариантах лечения кардиогенного шока.

Совершенствование конструкции стентов, влияющее на толщину их стенки, поверхность полимера и высвобождение лекарственного вещества, привело к улучшению клинических исходов при использовании стентов с лекарственным покрытием. В исследовании **BIOSCIENCE (2014 г.)** у больных со стабильной ИБС или острыми коронарными синдромами сопоставлялись эффективность и безопасность нового ультратонкого кобальт-хромового стента, выделяющего сиролимус из биоразлагаемого полимера, и тонкого стента, выделяющего эверолимус из долговечного полимера. У 1063 пациентов с обработанными сиролимусом и у 1056 с обработанными эверолимусом стентами суммарная частота осложнений (кардиальная смерть, ИМ в области целевой артерии, реваскуляризация – первичная конечная точка) за 12 месяцев составляла 6,5% и 6,6% (p=0,0004 для не меньшей эффективности), частота тромбоза стента – 0,9% и 0,4% случаев (p=0,16) соответственно. Отмечалось снижение числа событий первичной конечной точки у больных с биодеградируемыми стентами в подгруппе пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (3,3% против 8,7%; p=0,024), требующее дальнейшего изучения.

В соответствии с действующими Рекомендациями первичное ЧКВ у больных ИМ с подъемом сегмента ST ограничивается инфаркт-связанной артерией. В исследовании **CvLPRIT (2014 г.)** таким пациентам после рандомизации проводили реваскуляризацию только инфаркт-связанной (n=146) или всех артерий с гемодинамически значимыми стенозами (n=150). Через 12 месяцев суммарная частота смерти от любой причины, повторного ИМ, сердечной достаточности и реваскуляризации по поводу ишемии миокарда (первичная конечная точка) оказалась существенно ниже в группе полной реваскуляризации (10,0% против 21,2%; p=0,009). Также наблюдалась тенденция к снижению общей смертности (1,3% против 4,1%; p=0,14), частоты повторного ИМ (1,3% против 2,7%; p=0,39), СН (2,7% против 6,2%; p=0,14), повторного ЧКВ (4,7% против 8,2%; p=0,20) без увеличения риска инсульта, кровотечения или индуцированной контрастом нефропатии при проведении полной реваскуляризации.

У больных ИМ с подъемом сегмента ST, развивающимся при дестабилизации атеросклеротической бляшки с большим некротическим ядром, отмечается задержка заживления артерии с ухудшением отдаленных результатов стентирования. Предполагается, что использование биорезорбируемых (рассасывающихся) стентов способствует лучшей эндотелизации и восстановлению вазомоторной функции артерии в долгосрочной перспективе. В исследовании **ABSORB STEMI TROFI II (2015 г)** больных ИМ с подъемом сегмента ST рандомизировали для первичного ЧКВ с имплантацией обработанных эверолимусом биорезорбируемых стентов ABSORB (n = 95) или обработанных эверолимусом кобальт-хромовых стентов XIENCE (n = 96). Через 6 месяцев с помощью оптической когерентной томографии оценивали недостатки восстановления артерии в области стента (наличие непокрытых эндотелием зон, нераскрытых участков, внутрипросветных дефектов наполнения) с расчетом интегрального показателя. Через полгода интегральный показатель нарушений заживления в области стента оказался ниже в группе ABSORB

1,74 против 2,80 в группе XIENCE (p < 0,001 для заключения «не хуже»). Сумма неблагоприятных исходов (сердечная смерть, ИМ или необходимость повторной реваскуляризации в области целевой артерии) составляла 1,1% и 0,0% (p = не достоверно), определенный подострый тромбоз стента - 1,1% и 0,0% случаев (p = не достоверно), свободными от стенокардии оказались 91,4% и 91,7% пациентов (p = не достоверно) в группах ABSORB и XIENCE соответственно. Первичное ЧКВ на артерии, обусловливающей развитие ИМ с подъемом сегмента ST, с применением биорезорбируемого стента приводит к практически полному заживлению артериальной стенки через 6 месяцев, обеспечивая результаты не хуже, чем после имплантации металлического стента с лекарственным покрытием.

В исследование **ABSORB Japan (2015 г.)** включали больных стабильной и нестабильной стенокардией, безболевой ишемией миокарда, которых в соотношении 2:1 рандомизировали для имплантации обработанных эверолимусом биорезорбируемых стентов ABSORB (n = 266) или обработанных эверолимусом кобальт-хромовых стентов XIENCE (n = 134). Методами контроля состояния стента являлись коронарная ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография и многослойная компьютерная томография.
За период наблюдения 12 месяцев несостоятельность стента (сердечная смерть, ИМ или ишемия в зоне целевой артерии с необходимостью повторной реваскуляризации) отмечалась в 4,2% и 3,8% случаев (p < 0,0001 для заключения «не хуже»), определенный/вероятный тромбоз стента - у 1,5% и 1,5% пациентов (p = 1,0), идентифицированный рестеноз – у 1,1% и 1,5% больных (p = 1,0), сужение просвета артерии в целевом участке по данным ангиографии через 13 месяцев составляло 0,13 ± 0,30 мм и 0,12 ± 0,32 мм (p < 0,0001 для заключения «не хуже») в группах ABSORB и XIENCE соответственно. Полученные данные являются основанием для дальнейшей оценки отдаленных результатов ЧКВ с имплантацией биорезорбируемых стентов.

В проекте **NIPPON (2016 г.)** приняли участие 3775 пациентов со стабильной ИБС или инфарктом миокарда, перенесших ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием и биорассасываемым полимером. После вмешательства двойная антитромбоцитарная терапия проводилась в течение 18 (n=1391) или 6 месяцев (n=1381) с регистрацией неблагоприятных клинических и церебральных событий (смерть от любой причины, ИМ с или без зубца Q, цереброваскулярные осложнения, большое кровотечение), частота которых составляла 1,45% против 1,92% (p=0,37) соответственно. При раздельной оценке также не отмечалось достоверных различий в частоте смертельных исходов (p=0,48) и больших кровотечений (p=0,54) в группах с различной продолжительностью двойной антитромбоцитарной терапии. По мнению авторов работы, применение новых моделей стентов с лекарственным покрытием способно уменьшать риск тромбообразования и сокращать необходимую продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии, позволяя одновременно свести к минимуму частоту тромбоза стента и геморрагических осложнений.

Контроль функции тромбоцитов позволяет индивидуализировать антитромбоцитарную терапию для улучшения соотношения ее риска и пользы. В исследовании **ANTARCTIC (2016 г.)** участвовали 877 пациентов в возрасте 75 лет и старше, которым проводили экстренное ЧКВ при ОКС. Всем больным назначали прасугрел в дозе 5 мг/сутки и после рандомизации 442 пациента продолжали такую терапию, тогда как у 435 больных она могла изменяться с учетом мониторинга реактивности тромбоцитов через 14 дней после рандомизации и через 14 дней после первой корректировки лечения. В группе мониторинга пациенты с реактивностью тромбоцитов в пределах целевых уровней продолжали прием прасугрела по 5 мг/сутки, при высокой реактивности тромбоцитов его доза увеличивалась до 10 мг/сутки, а при низкой реактивности больных переводили на клопидогрел в дозе 75 мг/сутки. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, тромбоза стента, неотложной реваскуляризации и

геморрагического осложнения типа 2, 3 или 5 по определению Bleeding Academic Research Consortium. В течение 12 месяцев наблюдения перечисленные осложнения наблюдались у 27,6% пациентов в группе мониторинга и у 27,8% больных в группе стандартного лечения (ОР 1,003 при 95% ДИ от 0,78 до 1,29; p=0,98), не различалась и частота кровотечений (ОР 1,04; p=0,77). Контроль функции тромбоцитов с коррекцией антитромбоцитарной терапии не улучшает клинические исходы у пациентов старческого возраста, подвергавшихся ЧКВ при ОКС.

Согласно действующим рекомендациям по реваскуляризации миокарда стенты с лекарственным покрытием предпочтительнее голометаллических, хотя доказательств их прогностического преимущества недостаточно. В исследовании **NORSTENT (2016 г)** пациентов со стабильной ИБС (n=2636) или ОКС (n=6377) рандомизировали для ЧКВ с имплантацией современных стентов, покрытых эверолимусом или зотаролимусом (n=4504), или непокрытых металлических стентов (n=4509). Через в среднем 6 лет наблюдения первичная комбинированная конечная точка (смерть от любой причины и нефатальный спонтанный ИМ) отмечалась с частотой 16,6% у больных со стентами с лекарственным покрытием и 17,1% - с голометаллическими стентами (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,88 до 1,09; p=0,66) без существенных различий между группами в частоте компонентов первичной конечной точки. При этом после имплантации стентов с лекарственным покрытием существенно ниже оказались частота повторной реваскуляризации (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,69 до 0,85; p<0,001) и определенного тромбоза стента (0,8% и 1,2% соответственно; p=0,0498). Seattle Angina Questionnaire не выявлял различий физического ограничения, частоты стенокардии и качества жизни в сопоставлявшихся группах. Крупнейшее в истории рандомизированное исследование современных стентов с лекарственным покрытием показало, что по сравнению с голометаллическими стентами они не снижают риск смерти от любой

причины и нефатального спонтанного инфаркта миокарда, но уменьшают частоту повторной реваскуляризации и тромбоза стента.

Использование венозных шунтов часто сопровождается рестенозом и быстрым поражением имплантированных сосудов атеросклерозом. Ответ на вопрос о предпочтительном типе стента для несостоятельных венозных шунтов могло дать исследование **BASKET-SAVAGE (2016 г.)**. После рандомизации больные получали стенты с лекарственным покрытием Taxus Liberte (n=84) или голометаллические стенты (n=89). Первичная комбинированная конечная точка (кардиальная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация целевого сосуда) реже регистрировалась в группе использования стентов с лекарственным покрытием – 2,3% против 17,9% (p<0,001) через 1 год и 12,4% против 29,8% случаев (p=0,0012) через 3 года по сравнению с группой применения голометаллических стентов соответственно. Отмечавшееся преимущество обеспечивалось четырехкратным снижением частоты реваскуляризаций целевого сосуда после имплантации обработанных стентов (4,5% против 19,1%; p<0,001), тогда как достоверных различий риска смерти (4,5% против 3,6%, p=0,95) или нефатального инфаркта не наблюдалось (6,7% против 15,5%; p=0,081).

При ЧКВ в области бифуркационных поражений коронарных артерий оптимальная методика стентирования оставалась предметом дискуссий. В исследовании **BBK II (2016 г)** у больных стабильной или нестабильной ИБС с бифуркационным поражением, требующим боковой ветви стента, сравнивали отдаленные результаты имплантации стентов с лекарственным покрытием по методике Culotte (n=150) или Т-стентирования (n=150). Через 9 месяцев после ЧКВ максимальный процент стеноза в области бифуркационного поражения по данным количественной коронарографии (первичная конечная точка) после стентирования по методике Culotte оказался меньше, чем после Т-стентирования (21±20% против 27±25%; p=0,038), главным образом из-за различий степени стенозирования боковой

ветви (16±20% против 16±25%; p=0,029); частота бинарного рестеноза – 6,5% против 17% (p=0,006); необходимость повторной целевой реваскуляризации бифуркации в течение года 1 года – 6,0% против 12,0% (p=0,069) соответственно. Сумма отдаленных осложнений после ЧКВ (кардиальная смерть, инфаркт миокарда в области целевой артерии или повторная ее реваскуляризация) составляла 6,7% и 12,0% (p=0,11) в группе применения техники Culotte и Т-стентирования соответственно. У больных ИБС с бифуркационным поражением стентирование по методике Culotte ассоциируется со значительно более низкой частотой ангиографического рестеноза по сравнению с Т-стентированием.

В исследовании **ART (2018 г.)** участвовали 3102 пациента, которых рандомизировали для выполнения стандартного коронарного шунтирования с использованием одной артерии и двух вен (n=1 554) или двух внутренних грудных артерий и одной вены (n=1 548). 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 ССО (смерть, ИМ, 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 – больший 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.

Безопасность и эффективность ангиопластики коронарных артерий диаметром менее 3 мм с помощью баллонов, покрытых высоколипофильным

препаратом паклитакселем, оценивалась в исследовании **BASKET-SMALL 2 (2018 г)**. 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 (2018 г.)** стало 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 ОКС, 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.

При ИМ с подъемами сегмента ST ЧКВ в области артерии, обусловившей развитие этого осложнения, снижает риск сердечно-сосудистой смерти или повторного ИМ. В исследовании **COMPLETE (2019 г.)** оценивалась гипотеза о дополнительном снижении риска возникновения таких событий при одновременном ЧКВ в области других стенозирующих поражений коронарных артерий.

Авторы работы рандомизировали пациентов с ИМ и многососудистой ИБС, успешно перенесших ЧКВ артерии, обусловившей развитие ИМ, для полной реваскуляризации с помощью ЧКВ всех ангиографически значимых поражений – стенозом диаметра сосуда минимум на 70% или стенозом на 50-69% с низким фракционным резервом кровотока (n=2016), либо отказа от полной реваскуляризации (n=2025). При медиане периода наблюдения 3 года неблагоприятные исходы, включенные в первичную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, ИМ) существенно реже наблюдались в группе полной реваскуляризации по сравнению с ЧКВ одной «виновной в ИМ» артерии (7,8% против 10,5% случаев соответственно; ОР

0,74 при 95% ДИ от 0,60 до 0,91; p=0,004), также как и сумма тяжелых сердечно-сосудистых осложнений – сердечно-сосудистая смерть, ИМ или реваскуляризация, вызванная ишемией (8,9% против 16,7% случаев соответственно; ОР 0,51 при 95% ДИ от 0,43 до 0,61; p<0,001). Полная реваскуляризация оказывалась полезной вне зависимости от ее выполнения во время госпитализации или через несколько недель (до 45 дней) после выписки. То есть осложнения наступали через значительное время и могли успешно предотвращаться. Не обнаруживалось существенных различий между группами в отношении безопасности процедур ЧКВ и других исходов, включая инсульт, тромбоз стента, большое кровотечение, острое повреждение почек и тяжелую ХСН.

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

В исследовании SYNTAX у пациентов с 3-сосудистым поражением или стенозом ствола левой коронарной артерии de novo сравнивались исходы ЧКВ с имплантацией стентов первого поколения Taxus, покрытых паклитакселом, и коронарного шунтирования при наблюдении до 5 лет. В проекте SYNTAX Extended Survival (**SYNTAXES**) **(2019 г.)** оценивалось влияние двух этих вариантов вмешательства на общую смертность при 10-летнем наблюдении по принципу «намерение лечить». С 2005 по 2007 год

1800 пациентов рандомизировали в группы ЧКВ (n=903) или коронарного шунтирования (n=897). Через 10 лет первичная конечная точка (смерть от любой причины) регистрировалась у 27% пациентов после ЧКВ и 24% – после коронарного шунтирования (ОР 1,17 при 95% ДИ от 0,97 до 1,41; p=0,092). Среди больных с 3-сосудистым поражением умерли 28% против 21% (ОР 1,41 при 95% ДИ от 1,10 до 1,80), а со стенозом ствола левой коронарной артерии – 26% против 28% после ЧКВ и коронарного шунтирования (0,90 при 95% ДИ от 0,68 до 1,20) соответственно. Наличие СД не оказывало значительного влияния на полученные результаты.

Через 10 лет не наблюдается существенных различий в смертности от всех причин после ЧКВ с имплантацией стентов первого поколения, покрытых паклитакселом, и коронарного шунтирования. При этом аортокоронарное шунтирование обеспечивает значительное преимущество в выживаемости у пациентов с 3-сосудистым поражением, но не со стенозом ствола левой коронарной артерии.

В регистре **SWEDEHEART (2019 г.)** оценивали влияние длительного применения средств вторичной профилактики после аортокоронарного шунтирования (статины, БАБ, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антитромбоцитарные средства) на смертность.

В исследование включали всех пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование в Швеции с 2006 по 2015 год и выживших через 6 и более месяцев после выписки (n=28 812). Статины через 6 месяцев после выписки получали 93,9%, а через 8 лет 77,3% пациентов, БАБ – 91,0% и 76,4%, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – 72,9% и 65,9%, антитромбоцитарные средства – 93,0% и 79,8% больных соответственно. Препараты всех этих классов реже отпускались пациентам в возрасте 75 лет и старше. После поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания и использование других средств вторичной профилактики с более низким риском смертности ассоциировалось лечение статинами (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,52 до 0,60), блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,73 до 0,84) и антитромбоцитарными средствами (ОР 0,74 при 95% от 0,69 до 0,81) (p<0,001 для всех сравнений). Однако не наблюдалось связи между приемом БАБ и риском смерти (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,90 до 1,06; p=0,54).

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

Стенокардия может сохраняться примерно у трети больных, несмотря на успешную реваскуляризацию миокарда с помощью ЧКВ и стандартную антиангинальную терапию. Триметазидин является антиангинальным средством, улучшающим энергетический метаболизм ишемизированного миокарда, что позволяло предположить его позитивное влияние на симптомы и исходы у пациентов, недавно перенесших ЧКВ.

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **ATPCI (2020 г.)** включались пациенты, перенесшие плановое ЧКВ по поводу стабильной стенокардии, либо срочное ЧКВ по поводу нестабильной стенокардии или ИМ без подъема сегмента ST менее, чем за 30 дней до рандомизации. После рандомизации в дополнение к стандартной терапии больным назначали перорально триметазидин модифицированного высвобождения в дозе 35 мг 2 раза в день (n=2998) или плацебо (n=3009).

При среднем периоде наблюдения 47,5 месяцев частота регистрации комбинированной первичной конечной точки эффективности (кардиальная смерть; госпитализация по поводу кардиального осложнения; рецидив или стойкость стенокардии, требующие добавления, замены или увеличения дозы хотя бы одного антиангинального препарата; рецидив или стойкость стенокардии, требующие коронарной ангиографии) существенно не

различалась в группах триметазидина и плацебо (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,88 до 1,09; p=0,73). При индивидуальном анализе не выявлялось значительных различий в частоте компонентов первичной конечной точки между сопоставлявшимися группами. Аналогичные результаты были получены при разделении больных на категории планового или срочного ЧКВ. Частота нежелательных явлений в группах триметазидина и плацебо оказалась одинаковой.

Рутинное применение триметазидина внутрь в дозе 35 мг 2 раза в день в течение нескольких лет в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии безопасно, но не улучшает исходы или симптомы у пациентов после успешного ЧКВ по поводу острых и хронических коронарных синдромов.

ИМ является частой причиной внебольничной остановки сердца, но преимущества ранней коронарографии и реваскуляризации у реанимированных пациентов без ЭКГ признаков подъема сегмента ST оставались неизвестными. В исследовании **TOMAHAWK (2021 г.)** 554 пациента, успешно реанимированных при внебольничной остановке сердца возможно коронарного генеза и без подъема сегмента ST в постреанимационном периоде, рандомизировали для немедленной коронарографии (группа немедленной ангиографии) или начальной интенсивной терапии с отсроченной или селективной ангиографией (группа отсроченной ангиографии). Первичная конечная точка (смерть от любой причины в течение 30 дней) отмечалась с сопоставимой частотой в группе немедленной и отсроченной ангиографии (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,00 до 1,63; p=0,06). Суммарная частота смерти или тяжелого неврологического дефицита чаще наблюдалась в группе немедленной ангиографии (ОР 1,16 при 95% ДИ от 1,00 до 1,34). Пиковый уровень высвобождения тропонина, частота умеренных или тяжелых кровотечений, инсульта и заместительной почечной терапии были сходными в сравнивавшихся группах. Среди реанимированных пациентов с внебольничной остановкой сердца без подъема сегмента ST стратегия немедленной ангиографии не имеет

преимуществ перед стратегией отсроченной или селективной ангиографии в отношении 30-дневного риска смерти от любой причины.

Измерение фракционного резерва кровотока играет определенную роль при выборе лечения ИБС. В исследовании **RIPCORD 2 (2021 г.)** проверялась гипотеза о том, что на этапе диагностической инвазивной коронарографии систематическая оценка ИБС под контролем фракционного резерва кровотока будет способствовать оптимизации использования ресурсов и улучшению качества жизни в сравнении с оценкой только при помощи ангиографии. Всего 1100 пациентов со стабильной стенокардией или ИМ без подъема сегмента ST рандомизировали для проведения либо только ангиографии, либо ангиографии с систематической оценкой всех эпикардиальных сосудов диаметром >2,25 мм с помощью измерения фракционного резерва кровотока. При наблюдении в течение года не отмечалось значимых различий в затратах на госпитализацию (p=0,137), качестве жизни пациентов по визуальной аналоговой шкале EuroQol EQ-5D-5L (p=0,88), количестве неблагоприятных клинических событий (летальный исход, инсульт, ИМ и незапланированная реваскуляризация) (p=0,64). Стратегия систематической оценки фракционного резерва кровотока по сравнению с одной ангиографией не обеспечивает снижения затрат на лечение или улучшения качества жизни. Дополнительное обследование повышало риски для пациентов из-за более длительного времени процедуры, большего количества применявшегося контраста и более высокой лучевой нагрузки.

В рандомизированном исследовании **ACST-2 (2021 г.)** у 3625 бессимптомных пациентов с односторонним или двусторонним тяжелым стенозом сонных артерий, но без недавних инсульта или транзиторной церебральной ишемии, сравнивались отдаленные результаты стентирования сонных артерий и каротидной эндартерэктомии. Такие процедурные осложнения как инвалидизирующий инсульт или смерть регистрировались в группах с частотой 1%, не инвалидизирующий процедурный инсульт – 2%

случаев. В течение 5 лет наблюдения частота непроцедурного инсульта составляла по 2,5% в каждой группе для фатального или инвалидизирующего инсульта, а любого инсульта – 5,3% против с 4,5% в группе стентирования сонных артерий и каротидной эндартерэктомии соответственно (ОР 1,16 при 95% ДИ от 0,86 до 1,57; p=0,33). Не отмечалось различий суммы неблагоприятных исходов стентирования сонных артерий и каротидной эндартерэктомии у симптомных и бессимптомных пациентов (ОР 1,11 при 95% ДИ от 0,91 до 1,32; p=0,21). Серьезные осложнения стентирования сонных артерий и каротидной эндартерэктомии достаточно редки, а влияние этих двух вмешательств при стенозе сонных артерий на риск фатального или инвалидизирующего инсульта сопоставимо.

В исследовании **REVIVED-BCIS2 (2022 г.)** у 700 пациентов с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса 35% и менее), вызванной коронарными стенозами, поддающимися ЧКВ, и доказанной жизнеспособностью миокарда после рандомизации проводились ЧКВ в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии (группа ЧКВ), либо только оптимальная медикаментозная терапия (группа оптимальной медикаментозной терапии). В среднем за 41 месяц наблюдения события комбинированной первичной конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) регистрировались у 37,2% пациентов в группе ЧКВ и у 38,0% – в группе оптимальной медикаментозной терапии (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,78 до 1,27; p=0,96). Через 6 и 12 месяцев не отмечалось различий в среднем значении фракции выброса ЛЖ в двух группах. Показатели качества жизни через 6 и 12 месяцев оказались лучше в группе ЧКВ, но это различие утрачивалось через 24 месяца наблюдения. Среди пациентов с тяжелой ишемической систолической дисфункцией ЛЖ, получавших оптимальную медикаментозную терапию, реваскуляризация миокарда с помощью ЧКВ не приводила к снижению риска смертности от любой причины или госпитализации по поводу сердечной недостаточности, а также повышению фракции выброса ЛЖ и качества жизни.

В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях при инвазивном лечении ИБС сравнивались трансрадиальный и трансфеморальный доступы, причем первый сопровождался более низкой смертностью. В **метаанализ The Radial Trialists' Collaboration (2022 г.)** были включены данные 7 рандомизированных исследований, в которых использовался трансрадиальный (n=10 775) или трансфеморальный доступ (n=10 825). Средний возраст больных составлял 63,9 года, 31,9% были женщинами, 95% имели ОКС, а 75,2% перенесли ЧКВ. Первичная конечная точка (смертность от всех причин за 30 дней) регистрировалась реже при трансрадиальном (1,6%) в сравнении с трансфеморальным (2,1%) доступом (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,63 до 0,95; p=0,012), реже при нем встречалось и большое кровотечение в течение 30 дней (1,5% против 2,7%; ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,45 до 0,67; p<0,001). Анализ смертности в подгруппах показал последовательные результаты за исключением исходного уровня гемоглобина ($p_{взаимодействия}$=0,033), что указывает на превосходство трансрадиального доступа у пациентов со значительной анемией, но не с легкой анемией или ее отсутствием. После корректировки трансрадиальный доступ оставался связанным со снижением относительного риска смертности от всех причин на 24% и больших кровотечений – на 51%. При инвазивном лечении ИБС трансрадиальный доступ ассоциируется с более низкими смертностью от всех причин и частотой больших кровотечений в течение 30 дней по сравнению с трансфеморальным доступом. Позитивное влияние трансрадиального доступа на смертность прослеживается у пациентов с анемией. Снижение риска больших кровотечений лишь частично объясняет снижение смертности.

FIRE (2023 г.). Преимущество полной коронарной реваскуляризации у пациентов старческого возраста с инфарктом миокарда и многососудистыми стенозами оставалось неясным. Пациентам с инфарктом миокарда и многососудистыми коронарными стенозами (средний возраст 80 лет) проводили чрескожное коронарное вмешательство со стентированием всех

артерий с гемодинамически значимыми сужениями (n=720) или только артерии, обусловившей развитие инфаркта (n=725). В группе полной реваскуляризации реже регистрировались события комбинированной первичной конечной точки – смерть, ИМ, инсульт или любая реваскуляризация через 1 год (15,7% против 21,0% в группе стентирования только «виновной» артерии; p=0,01), а безопасность вмешательства (сочетание инсульта, кровотечения или острого повреждения почек, связанного с введением рентгеноконтрастного средства) оказалась сопоставимой (p=0,37).

NOTION-3 (2024 г). Польза ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС и тяжелым аортальным стенозом, которым проводится транскатетерная имплантация аортального клапана, остается неясной. Пациентов с тяжелым симптомным аортальным стенозом и, по крайней мере, одним стенозом коронарной артерии с фракционным резервом кровотока ≤0,80 или стенозом ≥90% рандомизировали для прохождения ЧКВ (n=227) или консервативного лечения (n=228), причем во всех случаях проводилась транскатетерная имплантация аортального клапана. При медиане времени наблюдения 2 года первичная конечная точка – смерть от любой причины, ИМ или срочная реваскуляризация отмечались у 26% пациентов в группе ЧКВ и у 36% в группе консервативного лечения (p=0,04), а кровотечение – у 28% и 20% больных соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о прогностической пользе проведения ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС, которым проводится транскатетерная имплантация аортального клапана.

REC-CAGEFREE I (2024 г). Пациентов с неосложненной ИБС и показаниями к ЧКВ рандомизировали в соотношении 1:1 в группу ангиопластики баллоном, покрытым паклитакселом с возможностью экстренного стентирования в связи с неудовлетворительным результатом (n=1133) или в группу имплантации стентов второго поколения, покрытых сиролимусом (n=1139). В течение 24 месяцев наблюдения события комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть,

ИМ в зоне целевой артерии или клинически и физиологически обоснованная ее реваскуляризация) происходили у 6,4% пациентов в группе ангиопластики и у 3,4% – в группе стентирования, то есть критерий не меньшей эффективности ангиопластики не был достигнут. В соответствии с этими результатами у пациентов с неосложненной ИБС стратегия имплантации современных стентов должна оставаться предпочтительным методом лечения.

SCOFF (2024 г). В настоящее время перед кардиологической процедурой с седацией при сохраненном сознании рекомендуются 6-часовой отказ от твердой и 2-часовой – от жидкой пищи, что не основывалось на данных исследований. Пациентов, направлявшихся на коронарную ангиографию, ЧКВ или имплантацию электронных устройств рандомизировали в соотношении 1:1 в группы с рекомендованным голоданием (n=358) или без голодания (n=358). Первичная конечная точка (совокупность аспирационной пневмонии, гипотонии, гипергликемии и гипогликемии) регистрировалась у 19,1% пациентов в группе голодания и у 12,0% – в группе без голодания. Группа без голодания отличалась лучшими показателями удовлетворенности пациентов. Не было существенных различий в необходимости в неинвазивной и инвазивной вентиляции легких, частоте поступления в отделение интенсивной терапии, повторной госпитализации, пневмонии и смертности в течение 30 дней. Полученные результаты подтверждают отмену требований к голоданию для пациентов, проходящих кардиологические процедуры (катетеризация сердца и др.), которые требуют седации с сохранением сознания.

INFINITY-SWEDEHEART (2024 г). Биоадаптор – это новый имплантат, который восстанавливает гемодинамическую модуляцию артерии, обеспечивая циклическую пульсацию, вазомоцию и адаптивное ремоделирование, разблокируя и обеспечивая динамическую поддержку артерии. Пациентов с ОКС (76,6% случаев) или со стабильной ИБС, показаниями к ЧКВ, с тремя поражениями, подходящими для имплантации

одного устройства в область каждого поражения, рандомизировали в группу применения биоадаптера DynamX (n=1201) или современного стента, покрытого зотаролимусом Resolute Onyx и Onyx Trustar (n=1198). За 12 месяцев наблюдения первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, ИМ в зоне целевой артерии или ее реваскуляризация, вызванная ишемией, развивалась у 2,4% против 2,8% пациентов в группах биоадаптера и стандартного стента (p<0,0001 для не уступающей эффективности), а частота возникновения тромбоза устройства (показатель безопасности) составляла 0,7% против 0,5% соответственно, не различаясь между группами.

SWEDEPAD 1 и **2 (2025 г).** Исследования выполнялись для оценки прогностической эффективности и влияния на качество жизни пациентов с заболеваниями периферических артерий стентов с лекарственным покрытием, использовавшихся при эндоваскулярной реваскуляризации инфраингвинальных артерий. В проект SWEDEPAD 1 включали пациентов с хронической ишемией, угрожающей нижним конечностям (4-6 стадий по Резерфорду), которых после успешного прохождения проводника рандомизировали для имплантации стентов, покрытых паклитакселом (n=1206), или без покрытия (n=1194). При медиане периода наблюдения 2,67 года частота событий первичной конечной точки – ипсилатеральной большой ампутации (выше лодыжки) существенно не различалась (p=0,61), как и смертность от всех причин (p=0,54) в сопоставлявшихся группах. То есть у пациентов с хронической ишемией, угрожающей конечностям, которым проводилась эндоваскулярная реваскуляризация артерий, использование стентов, покрытых паклитакселом, не снижало частоту больших ампутаций на той же стороне [19]. В проект SWEDEPAD 2 включали пациентов с перемежающейся хромотой (стадии 1-3 по Резерфорду), которых после успешного прохождения проводника рандомизировали для имплантации стентов, покрытых паклитакселом (n=577), или без покрытия (n=578). Не наблюдалось различия качества жизни между группами в показателях

качества жизни через 1 год, оценивавшихся с помощью опросника VascuQoL-6 (первичная конечная точка) (p=0,96). Смертность от всех причин в среднем за 7,1 года наблюдения также существенно не различалась (p=0,16), хотя 5-летняя смертность оказалась выше у пациентов, рандомизированных в группу стентов, покрытых паклитакселом (p=0,010). Полученные результаты не подтверждают целесообразность рутинного использования дорогостоящих стентов, покрытых паклитакселом, для эндоваскулярной реваскуляризации инфраингвинальных артерий.

OPTION-STEMI (2025 г). В исследовании пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST и многососудистым поражением, которым было проведено ЧКВ для устранения основного поражения, рандомизировали для немедленной полной реваскуляризации (ЧКВ для устранения других стенозов во время основной процедуры; n=498) или поэтапной полной реваскуляризации (ЧКВ для устранения остающихся стенозов в другой день во время госпитализации; n=496). Неосновные поражения со стенозом 50-69% просвета артерии оценивались с помощью метода фракционного резерва кровотока. Первичная конечная точка (смерть от любой причины, нефатальный ИМ или любая незапланированная реваскуляризация) через 1 год отмечалась у 13% в группе немедленного вмешательства и у 11% в группе поэтапного вмешательства (p для не хуже=0,24). Частота инсультов, больших кровотечений и контраст-индуцированной нефропатии существенно не различалась в двух группах. Кардиогенный шок во время первичной госпитализации наблюдался у 4% пациентов в группе немедленной реваскуляризации и у 2% – в группе поэтапной полной реваскуляризации.

NEWTON-CABG CardioLink-5 (2025 г). Непроходимость трансплантата большой подкожной вены после АКШ остается серьезной проблемой. В исследование включали пациентов, перенесших АКШ с использованием ≥2 трансплантатов большой подкожной вены и получавших терапию статинами умеренной или высокой интенсивности. Участников работы рандомизировали в течение 21 дня после АКШ в группы подкожного

введения эволокумаба в дозе 140 мг (n=389) или плацебо (n=393) каждые 2 недели. При включении в исследование медиана уровня ЛПНП составляла 1,85 ммоль/л и 1,86 ммоль/л, а дальнейшее изменение уровня ЛПНП через 24 месяца составляло -52,4% против -4,0% в группах эволокумаба и плацебо соответственно. Первичная конечная точка (окклюзия венозного трансплантата на ≥50% при ККТА или клинически показанной инвазивной ангиографии) за 24 месяца наступала в 21,7% трансплантатов в группе эволокумаба и в 19,7% – в группе плацебо (p=0,44). У пациентов, перенесших АКШ, эволокумаб не снижал риск развития рестеноза венозного шунта через 24 месяца после операции, несмотря на значительное снижение уровня ЛПНП.

TACSI (2025 г). В этом открытом клиническом исследовании, основанном на регистрах кардиоторакальных хирургических центров, пациентов после АКШ по поводу ОКС рандомизировали для получения тикагрелора и аспирина (n=1104) или только аспирина (n=1097) в течение 1 года. За этот период наблюдения сумма осложнений комбинированной первичной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт или повторная реваскуляризация) наблюдалась у 4,8% пациентов в группе тикагрелора и аспирина и у 4,6% – в группе только аспирина (p=0,77). Ключевой вторичной конечной точкой были все неблагоприятные клинические исходы, определявшиеся как события первичной конечной точки плюс большое кровотечение, и ее частота составляла 9,1% случаев в группе тикагрелора и аспирина против 6,4% в группе только аспирина. Большое кровотечение наблюдалось у 4,9% пациентов в группе тикагрелора и аспирина, а также у 2,0% – в группе монотерапии аспирином. У пациентов, перенесших АКШ по поводу острого коронарного синдрома, добавление тикагрелора к аспирину не приводит к снижению риска смерти, ИМ, инсульта или повторной коронарной реваскуляризации по сравнению с применением только аспирина в течение 1 года.

TOP-CABG (2025 г). В исследовании с участием 2290 пациентов, перенесших первое плановое АКШ по крайней мере с одним трансплантатом большой подкожной вены, были рандомизированы в группы ДАТ с деэскалацией (тикагрелор 90 мг 2 раза в день плюс аспирин 100 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев, затем плацебо 2 раза в день плюс аспирин 100 мг 1 раз в день в течение 9 месяцев) или ДАТ (тикагрелор 90 мг 2 раза в день плюс аспирин 100 мг 1 раз в день в течение 1 года). Первичная конечная точка эффективности (окклюзия венозного шунта на 100% в течение 1 года) наблюдалась у 10,79% пациентов в группе деэскалации и у 11,19% в группе без деэскалации ДАТ (p=0,008 для не меньшей эффективности). При этом клинически значимые кровотечения существенно реже развивались в группе деэскалации (8,26% против 13,19% при стандартной ДАТ; p<0,001). По мнению авторов исследования, эти результаты могут быть учтены при разработке будущих рекомендаций относительно преимуществ более короткого периода ДАТ на ранней стадии после АКШ.

В открытом нерандомизированом проекте **STAR (2010 г.)** оценивались ближайшие и отдаленные результаты внутрикорнарной трансплантации стволовых клеток у больных, перенесших ИМ 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 ЛЖ и ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов исходно составляли 29% и 36%, 3,22 и 3,06 соответственно. Комплексное обследование, включавшее оценку гемодинамики с помощью количественной вентрикулографии, спироэргометрию, холтеровское мониторирование ЭКГ, проводилось через 3, 12 и 60 месяцев. Практически все больные получали стандартную терапию ИБС и ХСН (аспирин, иАПФ, БАБ, 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 ЛЖ 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 ЛЖ. Побочных эффектов нового метода лечения не отмечалось.

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

Развитие гиперкалиемии (5,5 мэкв/л и более) весьма вероятно у пациентов с ХБП, при лечении антагонистами альдостерона и иАПФ, ассоциируется с ухудшением прогноза. В настоящее время изучается

неабсорбирующийся полимер RLY5016, связывающий ионы калия и отличающийся хорошей переносимостью.

Гипотезой исследования **PEARL HF (2010 г.)** являлась возможность предупреждения гиперкалиемии у больных с ХСН и ХБП, получающих антагонисты альдостерона, путем назначения нового препарата RLY5016. В работу включали пациентов с уровнем калия в плазме крови 4,3-5,1 мэкв/л, ХБП (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), в 73% случаев с СД, получавших иАПФ или АРА, БАБ, с документированной гиперкалиемией в последние 6 месяцев, заставлявшей прерывать назначенную терапию. Больные имели ХСН I или II ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, среднее значение фракции выброса ЛЖ 40±12%. После рандомизации 55 пациентов получали RLY5016 в дозе 30 г/сутки, 49 – плацебо. Во всех случаях назначали спиронолактон в дозе 25 мг/сутки, которую при уровне калия в плазме не более 5,1 мэкв/л увеличивали до 50 мг/сутки. Перед началом лечения уровень калиемии в сравнивавшихся группах существенно не различался, через 4 недели 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/сутки 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 ХБП, имеющих высокий риск гиперкалиемии. Представляет интерес длительное исследование нового препарата у больных с более тяжелой ХСН с оценкой его влияния на смертность.

В базе данных исследования **EMPHASIS-HF (2011 г.)** были дополнительно проанализированы результаты добавления к лечению ХСН эплеренона (25-50 мг/сутки, n=1360) или плацебо (n=1373) у пациентов 5 подгрупп с наиболее высоким риском осложнений. Первичная конечная

точка – смерть от любой причины или госпитализация по поводу ХСН. Среди пациентов старше 75 лет она регистрировалась у 23,6% получавших эплеренон и 32,7% - плацебо (p<0,004), у больных СД - 21,6% и 35,2% (p<0,0001), у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ - 24,4% и 34,5% (p=0,0001), у обследованных с фракцией выброса ЛЖ менее 30% - 19,3% и 27,3% (p<0,0001), у пациентов с систолическим АД менее 123 мм рт. ст. - 20,6% и 29,4% (p<0,0001). В каждой из этих подгрупп при приеме эплеренона значительно (p<0,05) увеличивалась частота возникновения гиперкалиемии (более 5,5 ммоль/л). Тем не менее, не было существенного увеличения частоты тяжелой гиперкалиемии (более 6,0 ммоль/л), гиперкалиемии, заставлявшей отменять эплеренон, госпитализироваться по поводу гиперкалиемии или ухудшения функции почек.

Эхокардиография в исходном состоянии и через 8 месяцев лечения проводилась у 411 участников исследования **SHIFT (2011 г.).** Снижение индекса конечного систолического объема ЛЖ в группе ивабрадина и плацебо составляло 7,0 и 0,9 мл/$м^2$ (p<0,001), индекса конечного диастолического объема – 7,9 и 1,8 мл/$м^2$ (p=0,002) соответственно, не зависело от частоты применения БАБ, этиологии ХСН, исходной фракции выброса ЛЖ. Последняя увеличивалась под действием ивабрадина на 2,4% и снижалась при приеме плацебо на 0,1% (p<0,001). Частота сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН оказалась выше среди пациентов с индексом конечного систолического объема ЛЖ более 59 мл/$м^2$ в начале исследования (p=0,04). У пациентов с наибольшим снижением индекса конечного систолического объема ЛЖ отмечалось самое низкое число неблагоприятных исходов. Таким образом, ивабрадин вызывает обратное развитие ремоделирования ЛЖ у больных с его систолической дисфункцией.

В исследование **The European CRT survey (2011 г.)** включались 2438 больных с ХСН из 13 стран Европы, которым проводилась

ресинхронизирующая терапия. В течение года 81% пациентов отмечали улучшение, 4% - ухудшение и 16% - отсутствие динамики состояния. Смертность за это время составляла 9,8% и ее предикторами являлись более тяжелая ХСН и ее ишемическая этиология, ФП. Лучшая выживаемость отмечалась у женщин и у больных, которым имплантировали устройства для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора.

Ингибитор ангиотензиновых рецепторов и нейтральной эндопептидазы неприлизина LCZ696 влияет на систему натрийуретического пептида. В исследовании **PARAMOUNT (2012 г.)** участвовали пациенты с симптомами ХСН II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов и фракцией выброса ЛЖ 45% и более на фоне стандартной терапии, у которых после рандомизации титровали LCZ696 до 200 мг 2 раза в день (n=149) или валсартан – до 160 мг 2 раза в день (n=152). Новый препарат обеспечивал существенное снижение уровня NT-proBNP через 12 недель (605 пг/мл против 835 мг/мл у получавших валсартан, p=0,005), но не через 36 недель терапии (p=0,20), уменьшал объем левого предсердия, ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, хорошо переносился больными.

Стимуляция альдостероновых рецепторов приводит к гипертрофии, фиброзу и диастолической дисфункции миокарда, повышению жесткости сосудистой стенки. В **Aldo-DHF (2012 г.),** первом крупном исследовании антагониста альдостерона при диастолической ХСН, участвовали больные с симптомами II/III ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов и фракцией выброса ЛЖ 50% и более. После рандомизации к стандартной терапии ХСН прибавляли спиронолактон в дозе 25 мг/сутки (n=213) или плацебо (n=209). Через 12 месяцев в группе лечения антагонистом альдостерона существенно уменьшались диастолическая дисфункция, гипертрофия и ремоделирование ЛЖ, снижались АД и уровень NT-proBNP в плазме крови, однако не изменялись максимальное потребление кислорода, качество жизни и ФК ХСН по NYHA. Серьезных

побочных эффектов и смертельных исходов не регистрировалось. После окончания гораздо более крупного проекта TOPCAT в 2013 году будет получен ответ на вопрос о прогностическом влиянии спиронолактона у пациентов с диастолической ХСН.

Субанализ результатов исследования **SHIFT (2012 г.)** включал 1186 больных с умеренной или тяжелой ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ, которые госпитализировались по поводу декомпенсации на фоне стандартной терапии, дополненной ивабрадином или плацебо. Среди них 472 пациентов госпитализировались по меньшей мере 2, а 218 – 3 раза или более. Прием ивабрадина сопровождался снижением числа госпитализаций по поводу ХСН на 25% (p=0,0002) в течение в среднем 22,9 месяцев наблюдения. При этом ивабрадин уменьшал риск второй или третьей госпитализаций с декомпенсацией ХСН на 34% (p<0,001) и 29% (p=0,012) соответственно, снижал частоту госпитализации по любой причине и по поводу всех ССЗ. Такое действие ивабрадина на фоне рекомендованной терапии ХСН способствует улучшению качества жизни пациентов и существенному сокращению расходов систем здравоохранения.

Наблюдение за 419 участниками исследования **REVERSE (2012 г.),** страдавшими ХСН I/II ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, с продолжительностью QRS 120 мс и более и ФВ ЛЖ 40% и менее продолжено до 5 лет. Кроме оптимальной медикаментозной терапии пациенты получали ресинхронизирующую терапию в режиме пейсмекера/дефибриллятора. Через 3, 4 и 5 лет выживали 95%, 89% и 86% больных. Суммарное число смертельных исходов и госпитализаций по поводу ХСН в среднем за 54,8±13,0 месяцев составляло всего 28,1%, что подтверждает целесообразность более широкого применения ресинхронизирующей терапии у пациентов с легкой ХСН.

В исследование **IN-TIME (2013 г.)** включались пациенты с ХСН II/III ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, чаще на фоне ишемической болезни сердца (69%), с фракцией выброса ЛЖ ≤35%,

которым были имплантированы кардиовертер-дефибриллятор (42% случаев) или устройство для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (58% больных). Пациентов рандомизировали для беспроводного дистанционного контроля (n=333) или стандартного медицинского контроля (n=331). В течение 12 месяцев ухудшение показателя оценочной шкалы Packer (первичная конечная точка) отмечалось в 18,9% и 27,5% ($p<0,05$), смертельный исход – в 3,4% и 8,7% ($p<0,012$) случаев соответственно. Инициируемый больным беспроводной мониторинг с помощью имплантированных устройств может улучшить результаты лечения сердечной недостаточности, главным образом за счет своевременного выявления аритмий сердца.

Омекатив мекарбил – селективный активатор миозина оценивался у госпитализированных больных с острой СН в исследовании II фазы **ATOMIC-AHF (2013 г)**. Препарат вводился внутривенно в течение 48 часов в дозах, поддерживавших его концентрацию в плазме крови 115 (n=103), 230 (n=99) или 310 нг/мл (n=101), клинические эффекты сопоставлялись с плацебо (n=303). Достоверное уменьшение числа пациентов с ослаблением одышки (первичная конечная точка) обеспечивала только максимальная доза препарата (51% случаев против 37% в группе плацебо, $p=0,03$). Омекатив мекарбил повышал сердечный выброс не путем усиления систолы, а за счет увеличения ее продолжительности, урежал ЧСС, не влиял на уровень АД, не вызывал желудочковой проаритмии. Вместе с тем в группе нового препарата ИМ регистрировался в 2,3% случаев против 1,0% в группе плацебо.

В исследовании **EchoCRT (2013 г.)** участвовали больные с ХСН III/IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, фракцией выброса ЛЖ ≤35%, продолжительностью QRS менее 130 мс и эхокардиографическими доказательствами механической десинхронизации ЛЖ. Всем пациентам имплантировали кардиовертеры-дефибрилляторы с функцией трехкамерной электростимуляции – ресинхронизирующей терапии (n=404) или без нее (n=405). Исследование

было остановлено досрочно при среднем периоде наблюдения 19,4 месяцев, когда частота первичной конечной точки (смерть от любой причины или первая госпитализация по поводу ухудшения сердечной недостаточности) составляла 28,7% против 25,2% (p=0,15), а общая смертность – 11,1% против 6,4% (p=0,02) в группе ресинхронизирующей терапии и контроля соответственно. Следовательно, ресинхронизирующая терапия не показана при продолжительности QRS менее 130 мс.

В рамках исследования **RAFT (2013 г.)** оценивалась роль бета-адреноблокаторов у больных с ХСН II/III функциональных классов по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, фракцией выброса ЛЖ ≤30% и продолжительностью QRS более 120 мс с ИКД (с или без проведения ресинхронизирующей терапии). При лечении любым из 3 бета-адреноблокаторов – бисопрололом (n=489), карведилолом (n=629) или метопрололом (n=356) первичная конечная точка (смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) достоверно чаще наступала при дозе препарата менее 50% от целевой. Эта зависимость оказалась более явной у больных, не получавших ресинхронизирующей терапии.

По данным исследования **RELAX-AHF (2014 г.)** рекомбинантный человеческий вазоактивный пептидный гормон серелаксин в дозе 30 мг/кг в день (n=581) при сравнении с плацебо (n=580) уменьшал одышку у больных с острой сердечной недостаточностью и общую смертность через 180 дней (ОР 0,63, p=0,019). Анализ результатов в подгруппах показал, что преимущество серелаксина наиболее выражено у пациентов в возрасте старше 75 лет, впервые госпитализированных по поводу СН, больных с ФП, при отсутствии лимфопении, у не получавших бета-адреноблокаторы, иАПФ или антагонисты альдостерона.

Анализ результатов исследования **ASTRONAUT (2013 г.)** у больных с систолической ХСН, дополнительно получавших алискирен или плацебо, проводился в зависимости от наличия (n=662) или отсутствия диабета (n=953). Риск смерти от любой причины в течение 12 месяцев при приеме

алискирена снижался у пациентов без диабета (ОР 0,69, при 95% ДИ от 0,50 до 0,94), но повышался у больных диабетом (ОР 1,64, при 95% ДИ от 1,15 до 2,33).

Функция почек часто нарушена у больных ХСН и ее ухудшение ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. С использованием базы данных исследования **SHIFT (2013 г.)** проведен анализ влияния ивабрадина на функцию почек. Ивабрадин не снижал скорость клубочковой фильтрации, не повышал уровень креатинина в плазме крови, то есть не ухудшал функцию почек у больных с систолической ХСН, улучшал прогноз пациентов независимо от исходного наличия дисфункции почек.

Ингибиторы АПФ оставались основным средством лечения ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ почти 3 десятилетия, а эналаприл доказано снижал риск смерти таких пациентов. Неприлизин - нейтральная эндопептидаза, деградирующая эндогенные вазоактивные вещества (натрийуретические пептиды, брадикинин и адреномедуллин). Ингибирование неприлизина увеличивает уровни этих веществ, что противодействует избыточной нейрогормональной активации, ответственной за вазоконстрикцию, задержку натрия и дезадаптивное ремоделирование. В проекте **PARADIGM-HF (2014 г.)** участвовали больные с ХСН любого, как правило, II/III ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, с фракцией выброса ЛЖ 40% и менее, которых на фоне рекомендованной терапии рандомизировали для дополнительного приема экспериментального препарата LCZ696 (комбинация валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила) по 200 мг 2 раза в день (n=4187) или эналаприла по 10 мг 2 раза в день (n=4212). Исследование было остановлено досрочно при среднем периоде наблюдения за пациентами 27 месяцев из-за явного преимущества LCZ696. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по причине ХСН) регистрировалась на 20% ($p<0,0000002$) реже, смерть от сердечно-сосудистой причины также на 20% ($p=0,00004$), госпитализация из-за ХСН – на 21% ($p<0,001$), а

смертность от любой причины – на 16% (p<0,001) реже в группе терапии LCZ696. Лечение LCZ696, по сравнению с эналаприлом, чаще сопровождалось гипотензией и нетяжелым отеком Квинке, но реже - почечной недостаточностью, гиперкалиемией и кашлем. Превосходство LCZ696 над эналаприлом в снижении риска смерти и госпитализации по поводу ХСН позволяет предполагать, что новый препарат сможет заменить иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II в терапии ХСН.

Предполагается, что в условиях симпатической гиперактивации, характерной для ХСН, повышение вагусных влияний на сердце способно выравнивать нейрогуморальный дисбаланс и ингибировать прогрессию болезни. В первом рандомизированном исследовании оценки этой идеи **NECTAR-HF (2014 г.)** участвовали 96 пациентов с симптомной ХСН, которым проводили электростимуляцию правого блуждающего нерва в области шеи (средняя амплитуда импульса 1,24 мА в начале и 1,42 мА через 3 месяца, частота 20 Гц) или проводили имитацию стимуляции. Через 6 месяцев уменьшение конечного систолического диаметра ЛЖ (первичная конечная точка) составляло 0,04±0,25 см в группе терапии и 0,08±0,32 см в контрольной группе (p=0,60). Другие эхокардиографические параметры, максимальное потребление кислорода при нагрузке и уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида также не различались в группах реальной и мнимой стимуляции вагуса. Отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни по опроснику MLHFQ (p=0,049) и физического компонента по SF-36 (p=0,016), функционального класса Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (p=0,032) в группе терапии. Неожиданно часто (7,4% случаев) встречались инфекционные осложнения. В итоге не удалось продемонстрировать существенное влияние правосторонней электростимуляции вагуса на ремоделирование сердца и толерантность к нагрузке у больных с симптомами ХСН.

Дефицит железа выявляется примерно у половины пациентов с ХСН, приводит к ухудшению их функционального статуса, качества жизни,

повышению смертности. В исследование **CONFIRM-HF (2014 г.)** включили 304 больных с симптомами ХСН и фракцией выброса ЛЖ ≤45%, повышением уровня натрийуретического пептида и дефицитом железа (ферритин <100 нг/мл или 100-300 нг/мл, если насыщение трансферрина <20%). После рандомизации в дополнение к рекомендованной терапии ХСН в половине случаев повторно применяли внутривенно железа карбоксимальтозат, в другой половине – плацебо, контролируя результаты лечения в течение 52 недель. Препарат железа значительно (на 33±11 м; p=0,002) удлинял дистанцию 6-минутной ходьбы через 24 недели (первичная конечная точка) по сравнению с плацебо, улучшал класс ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, качество жизни, уменьшал симптомы, снижал риск госпитализации по поводу ХСН на 61% (p=0,009). Частота нежелательных явлений в группах существенно не различалась. Внутривенное введение препарата железа еще не рекомендовано для лечения ХСН, но целесообразно при выявлении дефицита железа.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов спиронолактон и эплеренон снижают заболеваемость и смертность пациентов с ХСН, но широкое их применение ограничивается риском гиперкалиемии. Препарат финеренон превосходит спиронолактон в селективности, а эплеренон – в степени сродства к минералокортикоидным рецепторам. В исследовании **ARTS-HF (2015 г.)** участвовали 1055 пациентов с СД 2 типа и/или хронической болезнью почек, госпитализированных в связи с ухудшением течения систолической СН. Больных рандомизировали в шесть групп для лечения с применением эплеренона, титруя его дозу от 25 мг 1 раз в 2 дня до 50 мг/сутки, или пять групп с титрованием доз финеренона (от 2,5 до 20 мг/сутки, стараясь не допускать гиперкалиемии). Снижение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида на 30% и более от исходного за 90 дней лечения (первичная конечная точка) отмечалось со сходной частотой в группе эплеренона и группах

использования различных доз финеренона. При этом терапия финереноном сопровождалась существенным уменьшением частоты госпитализации из-за сердечно-сосудистой причины (p=0,0229), смерти от любой причины (p=0,0262) и смерти от сердечно-сосудистого осложнения (p=0,0108). Наибольшее снижение суммы неблагоприятных кардиоваскулярных событий достигалось при начальной дозе финеренона 10 мг/сутки с возможным повышением до 20 мг/сутки (ОР 0,56; p=0,0157). Повышение уровня калия в плазме до 5,6 ммоль/л и более регистрировалось только при дозе финеренона 15-20 мг/сутки, а при назначении препарата по 2,5-15 мг/сутки он оказался безопаснее эплеренона.

Дефицит фермента кальциевой АТФазы саркоплазматической сети связан с прогрессированием ХСН, поэтому предполагалось, что коррекция этого нарушения путем переноса генов может улучшить функцию сердца. В исследовании **CUPID 2 (2015 г.)** после рандомизации пациентам выполняли чрескожную внутрикоронарную доставку генов с помощью вирусов (n=121) или плацебо (n=122). В течение в среднем 17,5 месяцев последующего наблюдения в группе активной терапии по сравнению с контрольной не удалось снизить количество госпитализаций или амбулаторного лечения ухудшения течения ХСН (ОР 0,93; p=0,81), суммы таких осложнений как смертельный исход, пересадка сердца или имплантация механического устройства для поддержки кровообращения (ОР 1,27; p=0,40). Не выявлялось каких-либо проблем безопасности генной терапии. Среди причин ее неэффективности могут рассматриваться неадекватный выбор кальциевой АТФазы саркоплазматической сети в качестве мишени лечения, недостаточная интенсивность или неудачный способ применения генной терапии.

Центральное апноэ сна связано с плохим прогнозом у пациентов с ХСН. В исследовании **SERVE-HF (2015 г.)** участвовали 1325 больных ХСН с фракцией выброса ЛЖ 45% или менее, 15 или более явлений апноэ/гипопноэ в час преимущественно центрального генеза. После рандомизации к

рекомендованной терапии ХСН добавляли неинвазивную адаптивную сервовентиляцию, поддерживающую положительное давление в дыхательных путях, или ограничивались проведением фармакотерапии (контроль). За период наблюдения 12 месяцев частота событий композитной первичной конечной точки (смерть от любой причины, трансплантация сердца, имплантация вспомогательного устройства для поддержки функции ЛЖ, реанимация при внезапной остановке сердца/соответствующий разряд имплантированного дефибриллятора или незапланированная госпитализация в связи с утяжелением ХСН) достоверно не различалась между группами адаптивной сервовентиляции и контроля (54,1% и 50,8% соответственно; ОР 1,13 при 95% ДИ от 0,97 до 1,31; p=0,10). Неожиданно в группе адаптивной сервовентиляции оказались выше смертность от всех причин (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,06 до 1,55; p=0,01) и сердечно-сосудистая смертность (ОР 1,34 при 95% ДИ от 1,09 до 1,65; p=0,006). Кроме того, у пациентов в группе адаптивной сервовентиляции не отмечалось улучшения качества жизни, дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и уменьшения выраженности симптомов ХСН. В качестве предполагаемой причины ухудшения прогноза при использовании адаптивной сервовентиляции может рассматриваться нарушение адаптивных механизмов у пациентов с систолической ХСН.

У 271 больного с систолической ХСН, участвовавшего в исследовании **CHART-1 (2016 г.)**, выполнялись эндомиокардиальные инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга с целью репарации сердца (n=120) или имитация этой процедуры (n=151). Через 39 недель все компоненты первичной конечной точки (смерть от любой причины, утяжеление ХСН, общий балл Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой, конечный систолический объем ЛЖ и фракция выброса ЛЖ) имели тенденцию к улучшению, но даже при их суммировании различие не достигало статистической значимости (ОР 0,54 при 95% ДИ от 0,47 до 0,61; p=0,27). Между тем в группе активной терапии отмечалось снижение частоты

внезапной сердечной смерти/успешной реанимации (ОР 0,16; p=0,04). Дополнительный анализ показал достоверное снижение частоты первичной конечной точки (p=0,015) при терапии стволовыми клетками у больных с исходным конечным диастолическим объемом левого желудочка 200-370 мл (60% участников проекта) и получивших менее 19 инъекций в миокард (p=0,034), что следует учитывать при проведении будущих исследований.

В исследовании, представленном J. Butler **(2016 г.)**, использовались **мезенхимальные стволовые клетки**, взятые у здоровых добровольцев, которые выращивали в условиях хронической гипоксии, что должно было улучшать их иммуномодулирующие свойства. Авторы работы предполагали возможность противовоспалительного действия стволовых клеток, которое может реализоваться без внутрисердечной их доставки. После рандомизации 20 пациентов с неишемической систолической ХСН получали одну внутривенную инъекцию 1,5 миллионов стволовых клеток (n=10) или плацебо (n=12). Через 90 дней после введения стволовых клеток не отмечалось существенных различий частоты госпитализации и неблагоприятных исходов между двумя группами. Клеточная терапия, по сравнению с плацебо, обеспечивала статистически значимое увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (p=0,02) и улучшение общего клинического статуса в баллах Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (p=0,02) в сочетании с тенденцией к уменьшению объемов левого желудочка.

В рандомизированном двойном слепом исследовании **MARINER (2018 г.)** участвовали 12 019 пациентов, находившихся в стационаре 3-10 дней по поводу СН с фракцией выброса ЛЖ ≤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=6 007) или плацебо (n=6 012) 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% ДИ от 0,52 до 1,09; p=0,14), а симптомные 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 ривароксабан 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 исследовании **MITRA.fr (2018 г.)** оценивалась гипотеза о возможном улучшении клинических исходов при ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ тяжелой вторичной митральной регургитации в результате проведения чрескожного клипирования митрального клапана. Пациентов с серьезной вторичной митральной регургитацией (площадь отверстия регургитации >20 мм^2 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), смерти 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.

Ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина сакубитрил/валсартан уменьшал риск госпитализации по поводу ХСН или смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса ЛЖ эффективнее эналаприла. В рандомизированном исследовании **PARAGON-HF (2019)** у 4822 больных с ХСН II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов и фракцией выброса ЛЖ 45% или выше сопоставлялись эффективность и безопасность сакубитрила/валсартана (целевая доза 97/103 мг 2 раза в сутки) и валсартана (целевая доза 160 мг 2 раза в день).

При медиане продолжительности наблюдения 35 месяцев события комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН или смерть от сердечно-сосудистых причин) регистрировалась с сопоставимой частотой в группах сакубитрила/валсартана и валсартана (ОР

0,87 при 95% ДИ от 0,75 до 1,01; p=0,059), не различалась и частота ее компонентов – смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,79 до 1,16) и госпитализации по поводу ХСН (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,72 до 1,00). Сакубитрил/валсартан эффективнее валсартана снижал ФК ХСН и повышал показатель качества жизни через 8 месяцев (использовался Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), реже ухудшал функцию почек (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,33 до 0,77). В группе сакубитрила/валсартана гипотония (15,8% против 10,8% в группе валсартана) и ангионевротический отек (0,6% против 0,2% соответственно) развивались чаще, а гиперкалиемия – реже (13,2% против 15,3% соответственно). Заранее запланированный анализ продемонстрировал достоверное превосходство сакубитрила/валсартана у пациентов с более низкой фракцией выброса (57% и менее) и у женщин.

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

В исследовании **GALACTIC (2019 г.)** проверялась гипотеза о том, что у больных с острой сердечной недостаточностью раннее более интенсивное и длительное применение комплекса вазодилататоров, включая блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, способно улучшить исходы по сравнению со стандартной терапией за счет уменьшения застоя в легких и увеличения перфузии органов.

Поступивших в отделение неотложной помощи пациентов с острой сердечной недостаточностью, симптомами ХСН III/IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов с повышенным уровнем натрийуретических пептидов и САД ≥100 мм рт. ст. рандомизировали для стандартного оказания помощи согласно рекомендациям (n=402) или лечения в соответствии с ранним индивидуализированным интенсивным протоколом

(n=386). Последний включал высокие дозы общедоступных вазодилататоров – трансдермальные и сублингвальные нитраты, начиная с 1-го дня, пероральный гидралазин в течение 48 часов для предотвращения толерантности к нитратам, затем быстрое повышение БРА II или иАПФ. Другие методы лечения (антагонисты альдостерона, бета-адреноблокаторы – БАБ, петлевые диуретики) выбирались на усмотрение врача и в соответствии с рекомендациям в обеих группах. Частота повторных госпитализаций с острой сердечной недостаточностью или смертельных исходов через 180 дней оказалась сопоставимой при интенсивном лечении и стандартной помощи (30,6% против 27,8% соответственно; скорректированный ОР 1,07 при 95% ДИ от 0,83 до 1,39; p=0,592). До 6-го дня лечения в обеих группах наблюдалось аналогичное уменьшение одышки. Нежелательные явления значительно чаще наблюдались при более интенсивном лечении (82% против 75% случаев при стандартной помощи), также как головная боль (26% против 10%) и систолическая артериальная гипотензия (8% против 2% соответственно).

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

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

У пациентов с СД 2 типа ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижают риск первой госпитализации по поводу ХСН, по-видимому, с помощью независимых от гипогликемизирующего действия механизмов. Гипотезой исследования **DAPA-HF (2019 г.)** являлась возможность эффективного лечения ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ у больных как с СД 2 типа, так и без СД.

После рандомизации пациенты с ХСН II, III или IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов и фракцией выброса ЛЖ 40% или менее получали дапаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки (n=2373) или плацебо (n=2371) в дополнение к рекомендованной терапии. В среднем через 18,2 месяца наблюдения в группе дапаглифлозина отмечалось значительное снижение суммарной частоты событий, составлявших первичную конечную точку – госпитализация с ХСН или срочное применение внутривенной терапии ХСН, сердечно-сосудистая смерть (16,3% против 21,2% в группе плацебо; ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,85; p<0,001). В группе дапаглифлозина реже регистрировались оба компонента первичной конечной точки – первое ухудшение ХСН (10,0% против 13,7% в группе плацебо; ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,59 до 0,83; p=0,00001) и смерть от сердечно-сосудистых причин (9,6% против 11,5% в группе плацебо; ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,69 до 0,98; p=0,03), а также смерть от любой причины (11,6% против 13,9%; ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,71 до 0,97; p=0,022). Наблюдалось уменьшение симптомов ХСН (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) при терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо. Преимущества дапаглифлозина наблюдались независимо от приема сакубитрила/валсартана, поскольку эти препараты имеют различный механизм действия. Частота неблагоприятных исходов у пациентов с СД 2 типа и без СД оказалась сходной. Не различалась между группами лечения и частота нежелательных явлений, связанных с уменьшением объема циркулирующей крови, а также дисфункции почек, тяжелой гипогликемии, ампутации и переломов костей.

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

В исследовании **BB-meta-HF (2019 г.)** оценивали влияние БАБ на исходы у больных с ХСН и сниженной фракцией выброса ЛЖ, а также дисфункцией почек, используя совокупность данных 10 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований БАБ в сравнении с плацебо (n=16 740). Почечная дисфункция являлась ключевым маркером смертности больных с ХСН, которая увеличивалась на 12% при снижении на каждые 10 мл/мин расчетной скорости клубочковой фильтрации ($p<0,001$). При синусовом ритме благоприятный прогностический эффект БАБ (абсолютное снижение риска смерти от любой причины составляло 4,7% в год) распространялся на пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести – расчетная скорость клубочковой фильтрации 30-44 мл/мин и более (но не ниже 30 мл/мин). Лечение БАБ не ухудшало функцию почек, в том числе при исходном ее снижении. Пациенты с систолической ХСН и сопутствующей ФП не имели прогностической пользы от применения БАБ при любом уровне скорости клубочковой фильтрации.

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

Большинство рандомизированных исследований применения ИКД для первичной профилактики внезапной сердечной смерти при ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ были проведены в конце XX века.

Представляет интерес способность ИКД снижать смертность в когорте пациентов с систолической ХСН, получающих современное лечение. В работу включались данные о пациентах из **Swedish Heart Failure Registry (2019 г.)**, отвечавших критериям Европейского общества кардиологов по первичной профилактике внезапной сердечной смерти с помощью ИКД. Связь между использованием ИКД, 1-летней и 5-летней общей и сердечно-сосудистой смертностью оценивали с помощью моделей регрессии Кокса и в заранее заданных подгруппах.

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

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

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижают риск госпитализации пациентов по поводу декомпенсации ХСН независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа. Наличие такого действия отличает их от других гипогликемизирующих средств, требует дальнейшего изучения с установлением механизмов наблюдаемого позитивного эффекта.

В двойном слепом исследовании **EMPEROR-Reduced (2020 г.)** участвовали пациенты с ХСН II, III или IV функционального класса по

классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов и фракцией выброса ЛЖ 40% или менее, которых рандомизировали для приема эмпаглифлозина (10 мг 1 раз в сутки, n=1863) или плацебо (n=1867) в дополнение к рекомендованной терапии.

В течение в среднем 16 месяцев наблюдения события комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу ухудшения течения ХСН) регистрировались у 19,4% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 24,7% больных в группе плацебо (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,65 до 0,86; p<0,001). Влияние эмпаглифлозина на риск наступления первичной конечной точки не зависело от наличия (у 50% обследованных) или отсутствия (у 50% обследованных) СД 2 типа. Общее количество госпитализаций по поводу декомпенации ХСН оказалось значительно меньшим в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,58 до 0,85; p<0,001). Ежегодное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации в группе эмпаглифлозина было ниже, чем в группе плацебо (–0,55 против –2,28 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела; p<0,001). Неосложненные инфекции половых путей чаще наблюдались при применении эмпаглифлозина (1,7%) по сравнению с плацебо (0,6%).

Риск смерти от ССЗ в группе эмпаглифлозина уменьшался недостоверно (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,75 до 1,12), тогда как в подобном исследовании DAPA-HF при применении дапаглифлозина он снижался значительно (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,69 до 0,98). Обусловлено ли это различие особенностями молекул ингибиторов SGLT2, большей тяжестью ХСН у участников EMPEROR-Reduced с невозможностью улучшить их выживаемость или является случайностью остается неясным.

У половины пациентов с ХСН имеется сохраненная (50% и более) или промежуточная (40-49%) фракция выброса ЛЖ, но для них не разработаны специфические методы лечения, способные улучшить исходы. По данным

исследования PARAGON-HF прием сакубитрила/валсартана может оказаться полезным у пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса ЛЖ.

В проспективном исследовании **PARALLAX (2020 г.)** с активным контролем в параллельных группах участвовали 2572 больных с ХСН II или III функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, фракция выброса ЛЖ >40% и доказательствами его диастолической дисфункции по данным эхокардиографии, повышенным уровнем N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, получавших оптимизированное лечение сопутствующих заболеваний. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для приема сакубитрила/валсартана или индивидуально подобранного лечения, включавшего 3 варианта. Так, больные, уже принимавшие иАПФ, были рандомизированы для лечения сакубитрилом/валсартаном или эналаприлом, уже получавшие БРА II – для терапии сакубитрилом/валсартаном или валсартаном, а пациенты, не получавшие блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – для приема сакубитрила/валсартана или плацебо.

Через 12 недель отмечалось достоверное снижение первичной конечной точки – уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (на 16,4%; $p<0,0001$) в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с индивидуализированной медикаментозной терапией. При этом по другой первичной конечной точке – изменению средней дистанции в тесте 6-минутной ходьбы через 24 недели существенных различий не наблюдалось (увеличение на 9,7 м при приеме сакубитрила/валсартана и на 12,2 м – при индивидуализированной медикаментозной терапии; среднее различие –2,5 м при 95% ДИ от –8,5 до 3,5; $p=0,79$). Качество жизни (по опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) на 24 неделе наблюдения улучшалось в обеих группах без статистически значимых различий.

Лечение сакубитрилом/валсартаном, по сравнению с индивидуально подобранной терапией, снижает уровень прогностически значимого маркера ХСН N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида,

но не улучшает функциональный статус и качество жизни пациентов с ХСН и фракцию выброса ЛЖ >40%.

В исследовании **GUIDE-HF (2021 г.)** участвовали 1022 пациентов с ХСН II-IV ФК с любой фракцией выброса ЛЖ по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, которым имплантировали монитор давления в легочной артерии, и либо недавней госпитализацией по поводу ХСН, либо повышенным уровнем натрийуретических пептидов. После рандомизации проводились лечение ХСН с гемодинамическим контролем на основе давления в легочной артерии с титрацией доз диуретиков и вазодилататоров или обычная терапия. Первичная конечная точка (совокупность смертности от всех причин и общего количества случаев утяжеления ХСН, требовавших госпитализации или неотложного посещения больницы) в течение 12 месяцев регистрировалась с сопоставимой частотой в группах с гемодинамическим контролем и без него (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,74 до 1,05; p=0,16). В период до начала пандемии COVID-19 отмечалось снижение риска событий первичной конечной точки в группе контроля давления в легочной артерии (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,66 до 1,00; p=0,049), однако после начала пандемии COVID-19 это различие в сравнении с контрольной группой утрачивалось (ОР 1,11 при 95% ДИ от 0,80 до 1,55; p=0,53). Лечение ХСН под контролем гемодинамики не приводило к снижению суммарной частоты смертельного исхода или событий утяжеления ХСН по сравнению с обычным лечением, однако на результаты исследования оказала влияние пандемия COVID-19, во время которой резко снижалось количество госпитализаций по поводу ХСН.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижают риск госпитализации по поводу ХСН у больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ, но их эффекты у пациентов с ХСН и сохраненной фракцией ЛЖ ранее не изучались. В двойном слепом исследовании **EMPEROR-Preserved (2021 г.)** рандомизировали 5988 пациентов с ХСН II-IV ФК классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов и фракцией выброса

ЛЖ более 40% для приема эмпаглифлозина (10 мг 1 раз в сутки) или плацебо в дополнение к обычной терапии. В среднем за 26,2 месяца наблюдения первичная конечная точка (совокупность сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН) регистрировалась у 13,8% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 17,1% в группе плацебо (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,69 до 0,90; p<0,001). Этот эффект в основном был обусловлен снижением риска госпитализации по поводу ХСН в группе эмпаглифлозина (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88; p<0,001), отмечался у пациентов с СД 2 типа и без него. Неосложненные инфекции половых органов и мочевыводящих путей и артериальная гипотензия чаще наблюдались в группе эмпаглифлозина. Следовательно, эмпаглифлозин снижает комбинированный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации из-за ХСН у больных с ХСН и сохраненной фракцией выброса ЛЖ, независимо от наличия СД.

Ранее ни один из методов лечения не обеспечивал снижения риска госпитализации по поводу ХСН во всем диапазоне фракций выброса, наблюдаемых в клинической практике. В объединенном анализе исследований **EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved (2022 г.)** (9718 пациентов; 4860 в группе эмпаглифлозина и 4858 – плацебо) пациенты были сгруппированы на основе фракции выброса ЛЖ: <25% (n=999), 25-34% (n=2230), 35-44% (n=1272), 45-54% (n=2260), 55-64% (n=2092) и ≥65% (n=865). Снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН под действием эмпаглифлозина постепенно уменьшалось по мере увеличения фракции выброса с <25% до ≥65%. Эмпаглифлозин в основном снижал риск госпитализации по поводу ХСН: при фракции выброса ЛЖ <25% (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,55 до 0,96); 25-34% (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,50 до 0,78); 35-44% (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,52 до 0,98); 45-54% (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,50 до 0,86); 55-64% (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,53 до 0,92); но не ≥65% (ОР 1,05 при 95% ДИ от 0,70 до 1,58). Аналогичное влияние эмпаглифлозина прослеживалось в отношении качества жизни пациентов по данным опросника Kansas City Cardiomyopathy

Questionnaire. В итоге эмпаглифлозин значимо влиял на течение ХСН у пациентов с фракцией выброса от <25% до <65%, но его эффект не наблюдался при фракции выброса ≥65%.

Ацетазоламид – ингибитор карбоангидразы, уменьшающий реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, оценивался в отношении возможности повышения эффективности петлевых диуретиков в исследовании **ADVOR (2022 г.)** у 519 пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и признаками перегрузки объемом (отеки, плевральный выпот или асцит), уровнями N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида более 1000 пг/мл или мозгового натрийуретического пептида более 250 пг/мл. После рандомизации к фоновой внутривенной терапии петлевыми диуретиками в дозе, вдвое превышавшей пероральную поддерживающую дозу, добавляли ацетазоламид (500 мг 1 раз в день) или плацебо. Первичная конечная точка – успешное устранение застоя, определявшееся как отсутствие через 3 дня после рандомизации признаков объемной перегрузки и показаний к усилению диуретической терапии, достигалась у 42,2% пациентов в группе ацетазоламида и у 30,5% – в группе плацебо (ОР 1,46 при 95% ДИ от 1,17 до 1,82; p<0,001). Смерть по любой причине или повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности в течение 3 месяцев наблюдения отмечались у 29,7% больных в группе ацетазоламида и 27,8% – в группе плацебо (ОР 1,07 при 95% ДИ от 0,78 до 1,48). Лечение ацетазоламидом ассоциировалось с более высоким кумулятивным диурезом и натрийурезом. Частота ухудшения функции почек, гипокалиемии, гипотензии оказалась сходной в сопоставлявшихся группах. Более активная диуретическая терапия обеспечивала сокращение продолжительности пребывания в стационаре (8,8 против 9,9 дней; p=0,016). Добавление ацетазоламида к лечению петлевыми диуретиками у больных с острой декомпенсированной СН повышает частоту успешного устранения застойных явлений, что указывает на важность ранней агрессивной терапии, обеспечивающей натрийурез.

В исследовании **DELIVER (2022 г.)** участвовали 6263 пациента с ХСН и фракцией выброса ЛЖ более 40%, получавшие стандартную терапию, к которой после рандомизации добавляли дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки или плацебо. В среднем за 2,3 года наблюдения события первичной конечной точки – утяжеление СН (незапланированная госпитализация по поводу сердечной недостаточности или срочный визит за медицинской помощью из-за сердечной недостаточности) или сердечно-сосудистая смерть отмечались у 16,4% пациентов в группе дапаглифлозина и у 19,5% – в группе плацебо (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,73 до 0,92; p<0,001), в том числе утяжеление СН – у 11,8% против 14,5% (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,69 до 0,91) и сердечно-сосудистая смерть – у 7,4% против 8,3% (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,74 до 1,05) пациентов соответственно. В группе дапаглифлозина тяжесть симптомов была значительно ниже, чем в группе плацебо. Результаты оказались сходными у пациентов с фракцией выброса ЛЖ 60% и более, а также менее 60%, с СД и без СД. Частота нежелательных явлений в сопоставлявшихся группах не различалась. Дапаглифлозин снижает комбинированный риск утяжеления СН или смертности от ССЗ среди больных с СН и умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса ЛЖ.

Объединенный метаанализ двух исследований дапаглифлозина **DAPA HF и DELIVER (2022 г.)** у участников с сердечной недостаточностью и различными диапазонами фракции выброса ЛЖ (≤40% и >40%) был предварительно запланирован для изучения влияния лечения на конечные точки и проверки постоянства эффекта препарата в широком диапазоне фракции выброса. Предварительно определенными конечными точками явились: смерть от сердечно-сосудистых причин; смерть от любой причины; общее количество госпитализаций по поводу СН, а также сумма больших ССО – смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт. В работу было включено 11 007 участников со средней фракцией выброса ЛЖ 44%. Дапаглифлозин снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,86

при 95% ДИ от 0,76 до 0,97; p=0,01), смерти от любой причины (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,82 до 0,99; p=0,03), общее количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,65 до 0,78; p<0,001) и больших ССО (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,81 до 1,00; p=0,045). Не было получено доказательств того, что эффект дапаглифлозина различался в зависимости от фракции выброса ЛЖ. В объединенном метаанализе у пациентов с СН, охватывающем весь диапазон фракции выброса ЛЖ, дапаглифлозин снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, тяжелых ССО.

После проведения предварительного метаанализа исследований **DELIVER и EMPEROR-Preserved (2022 г.)** у пациентов с ХСН и сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ в дальнейшую статистическую обработку включались результаты лечения ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ (DAPA-HF и EMPEROR-Reduced), а также госпитализированных с утяжелением СН, независимо от фракции выброса ЛЖ (SOLOIST-WHF). Среди 12 251 участника исследований DELIVER и EMPEROR-Preserved ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижали суммарный риск смерти от ССЗ или первой госпитализации по поводу СН (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,87) с одновременным снижением риска обоих компонентов этой первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть – ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,77 до 1,00; первая госпитализация по поводу СН – ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,67 до 0,83). При суммировании результатов 5 исследований с участием 21 947 пациентов ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижали риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,72 до 0,82), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,79 до 0,95), первой госпитализации по поводу СН (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,67 до 0,78) и смерти от всех причин (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,86 до 0,99). Для каждой из оценивавшихся конечных точек эффекты лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа постоянно

наблюдались как в исследованиях СН с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса ЛЖ, так и во всех 5 исследованиях, выбранных для метаанализа. Влияние лечения на события первичной конечной точки в целом было одинаковым во всех 14 исследованных подгруппах. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижают риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у широкого круга пациентов с сердечной недостаточностью, поддерживая роль этих препаратов в качестве базовой терапии СН, независимо от фракции выброса ЛЖ или условий лечения.

STEP-HFpEF (2023 г.). Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса становится все более распространенной патологией, протекает с особенно выраженными симптоматикой и функциональными нарушениями у людей с ожирением. У 529 больных с СН и сохраненной фракцией выброса на фоне ожирения в течение 52 недель после рандомизации наблюдали результаты применения семаглутида в дозе 2,4 мг подкожно 1 раз в неделю по сравнению с плацебо. В группе семаглутида наблюдались значимое улучшением качества жизни по Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (на 7,8 баллов; $p<0,001$), снижение массы тела (на 10,7%; $p<0,001$), увеличение дистанции 6-минутной ходьбы (на 20,3 м; $p<0,001$), снижение уровня С-реактивного белка в сравнении с использованием плацебо. Серьезные нежелательные явления регистрировались у 13,3% участников в группе семаглутида и у 26,7% – в группе плацебо.

QUEST (2023 г). Комбинированный растительный препарат традиционной китайской медицины qiliqiangxin по 4 капсулы 3 раза в день или плацебо применялись в дополнение к стандартной терапии у 3110 пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (≤40%). В течение медианы наблюдения 18,3 месяца первичная конечная точка (повторная госпитализация по поводу утяжеления сердечной недостаточности или сердечно-сосудистая смерть)

наблюдалась у 25,02% пациентов в группе qiliqiangxin против 30,03% в группе плацебо (p<0,001), причем отмечалось значимое снижение риска каждого из двух компонентов конечной точки в группе более активного лечения. Не наблюдалось существенных различий между сопоставлявшимися группами в частоте смерти от всех причин (14,21% против 16,85% соответственно) и развития побочных эффектов, включая желудочно-кишечные симптомы, ухудшение функции почек и повышение уровня ферментов печени.

HEART-FID (2023 г). Ранее было показано, что терапия карбоксимальтозатом железа уменьшает симптомы и улучшает качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и дефицитом железа, но влияние такого лечения на исходы требовало дополнительных исследований. В комплекс лечения ХСН со сниженной (≤40%) фракцией выброса ЛЖ пациентам с дефицитом железа добавляли внутривенное введение карбоксимальтозата железа (n=1532) каждые 6 месяцев (по мере необходимости на основании показателей железа и уровня гемоглобина в крови) или плацебо (n=1533). Через 12 месяцев не отмечалось значимых различий частоты смерти от любой причины (8,6% против 10,3% случаев) и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (13,3% против 14,8%) соответственно в группах карбоксимальтозата железа и плацебо, хотя через 6 месяцев дистанция 6-минутной ходьбы увеличивалась в группе препарата железа на 8 м, а в группе плацебо – на 4 м (p=0,02). Частота серьезных нежелательных явлений в период лечения в сопоставлявшихся группах существенно не различалась (27,0% против 26,2% случаев соответственно).

PUSH-AHF (2023 г). Лечение острой сердечной недостаточности с контролем натрийуреза у пациентов через 2, 6, 12, 18, 24 и 36 часов после начала внутривенного введения петлевых диуретиков с возможной коррекцией их дозы (n=150) сопоставлялось со стандартной терапией (n=160). В течение первых 24 часов натрийурез был значительно, в среднем

на 63 ммоль, выше в группе с контролем натрийуреза (p=0,0061), однако риск смерти от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности через 180 дней оказался равным показателю в группе обычного лечения (по 31% случаев в обеих группах; p=0,698). Между двумя группами не было выявлено существенных различий в отношении продолжительности пребывания в больнице, риска электролитных нарушений или ухудшения функции почек.

FINEARTS-HF (2024 г). В двойном слепом исследовании пациентов с СН и ФВ ЛЖ ≥40% рандомизировали для получения финеренона в максимальной дозе 20 мг или 40 мг 1 раз в день (n=3003) или плацебо (n=2998) в дополнение к обычной терапии. За медианное время наблюдения 32 месяца первичная конечная точка (незапланированная госпитализация или срочный визит по поводу СН и смерть от сердечно-сосудистых причин) регистрировалась на 16% реже в группе финеренона по сравнению с группой плацебо (p=0,007), при этом случаи утяжеления СН встречались на 18% (p=0,006), а смерть от сердечно-сосудистых причин – на 7% реже. В группе финеренона был повышен риск гиперкалиемии и снижен риск гипокалиемии.

MRAs in heart failure (2024 г). В заранее запланированный метаанализ на уровне отдельных пациентов включались данные исследований RALES (спиронолактон) и EMPHASIS-HF (эплеренон), в которых участвовали пациенты с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, а также исследований TOPCAT (спиронолактон) и FINEARTS-HF (финеренон) с участием пациентов с ХСН и умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ. Всего в четыре исследования были включены 13 846 пациентов. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов снижали риск смерти от ССЗ или госпитализации из-за СН на 23%. Риск суммы этих событий уменьшался на 34% у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ и на 13% – у больных с ХСН и умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ. Отдельно частота госпитализации по поводу СН уменьшалась на 37% и 18%, смерти от ССЗ – на 28% и 8%, смерти от всех причин – на 27% и 6% при ХСН со сниженной

ФВ ЛЖ, а также при ХСН с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ соответственно. Лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов повышало риск гиперкалиемии в 2,27 раза и уменьшало риск гипокалиемии (<3,5 ммоль/л) на 49%.

DIGIT-HF (2025 г). В исследовании оценивалась терапевтическая эффективность сердечного гликозида дигитоксина у пациентов с СН и сниженной фракцией выброса ЛЖ. Всего 1212 пациентов с ХСН III или IV ФК по классификации New York Heart Association с ФВ ЛЖ ≤40%, а также II функционального класса и ФВ ЛЖ ≤30% рандомизировали в соотношении 1:1 для получения дигитоксина (в начальной дозе 0,07 мг 1 раз в день) или плацебо в дополнение к медикаментозной терапии, назначавшейся в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. При медиане периода наблюдения 36 месяцев первичная конечная точка (смерть по любой причине или госпитализация по поводу ухудшения течения СН) регистрировалась у 39,5% пациентов в группе дигитоксина и у 44,1% – в группе плацебо (p=0,03) с тенденцией к снижению смертности (на 14%) в группе сердечного гликозида и при сопоставимой частоте серьезных нежелательных явлений (4,7% против 2,8% случаев в группах дигитоксина и плацебо соответственно).

DAPA ACT HF-TIMI 68 (2025 г). В исследовании с участием пациентов, госпитализированных по поводу СН (71,5% с фракцией выброса ЛЖ ≤40%), после стабилизации состояния (через 24 часа-14 суток) рандомизировали для дополнительного приема дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки (n=1218) или плацебо (n=1183). Первичная конечная точка эффективности – смерть от ССЗ или ухудшение состояния при СН в течение 2 месяцев – наблюдалась у 10,9% пациентов в группе дапаглифлозина и у 12,7% – в группе плацебо (p=0,20), а смерть от любых причин наступала в 3,0% и 4,5% случаев соответственно. При этом частота возникновения симптомной гипотензии составляла 3,6% и 2,2%, а частота ухудшения функции почек – 5,9% и 4,7% случаев при приёме дапаглифлозина и плацебо

соответственно. Согласно заранее запланированному метаанализу DAPA ACT HF-TIMI 68 и двух других исследований пациентов, госпитализированных в связи с СН, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижали риск смерти от ССЗ или ухудшения течения СН на 29% (p=0,012) и риск смерти от всех причин – на 43% (p=0,001).

VICTORIA и VICTOR (2025 г). После завершения исследования VICTORIA (n=5050) стимулятор растворимой гуанилатциклазы верицигуат был одобрен для лечения прогрессирующей СН со сниженной ФВ ЛЖ и получил рекомендацию класса IIb в европейских и североамериканских руководствах. В последующем исследовании VICTOR (n=6105) оценивалось применение верицигуата у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ без недавнего ухудшения ее течения. Заранее запланированный объединенный анализ данных на уровне пациентов из исследований VICTORIA и VICTOR проводился с целью определения влияния верицигуата на клинические исходы. Участники обоих исследований получали современную фоновую терапию СН в соответствии с рекомендациями. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН – наблюдалась у 25,9% из 5579 пациентов в группе верицигуата и у 27,9% из 5576 больных в группе плацебо (p=0,0088), в том числе существенно снижались риск сердечно-сосудистой смерти (на 11%; p=0,020) и частота госпитализации по поводу СН (на 8%; p=0,043). Следовательно, верицигуат может применяться в качестве дополнительного варианта лечения отдельных пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ.

PARACHUTE-HF (2025 г). В исследование включали пациентов с подтвержденной болезнью Чагаса и СН с ФВ ЛЖ ≤40% и уровнем NT-proBNP ≥600 пг/мл (или мозгового натрийуретического пептида ≥150 пг/мл), либо ≥400 пг/мл (или ≥100 пг/мл) у госпитализировавшихся по поводу СН в течение предыдущих 12 месяцев. Пациентов рандомизировали в группы сакубитрила/валсартана (целевая доза 200 мг 2 раза в день; n=462) или эналаприла (целевая доза 10 мг 2 раза в день; n=460), добавлявшихся к

стандартной терапии. При медиане периода наблюдения 25,2 месяца смерть от ССЗ наступала у 23,8% против 25,4% участников, первая госпитализация по поводу СН отмечалась у 22,1% против 24,1% пациентов в группах сакубитрила/валсартана и эналаприла соответственно. Таким образом, не выявлялось существенных различий клинических исходов при сопоставлявшихся способах терапии, хотя у пациентов в группе сакубитрила/валсартана наблюдалось более выраженное (22,5% против 5,5%) снижение уровня NT-proBNP через 12 недель.

Наблюдение за 1038 участниками проекта **SOURCE REGISTRY TAVI (2010)**, в котором проводили трансапикальную 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.

В исследование **EVOLUTION (2010 г.)** включили 72 больных с дилатационной кардиомиопатией или ИБС, имевших митральную регургитацию от 2+ до 4+. В 59 случаях пациентам имплантирорвали систему MONARC для коррекции этого нарушения. Через 3 года в 83% случаев отмечалось уменьшение ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, в 64% случаев не развивались ССО.

В исследование **The European CRT survey (2011 г.)** включались 2438 больных с ХСН из 13 стран Европы, которым проводилась ресинхронизирующая терапия. В течение года 81% пациентов отмечали улучшение, 4% - ухудшение и 16% - отсутствие динамики состояния. Смертность за это время составляла 9,8% и ее предикторами являлись более тяжелая ХСН и ее ишемическая этиология, ФП. Лучшая выживаемость отмечалась у женщин и у больных, которым имплантировали устройства для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора.

Первые результаты немецкого регистра **GARY (2012 г.)** включали внутригоспитальные исходы операций по поводу стеноза аортального клапана у 13860 пациентов. В 6523 случаях проводилась хирургическая операция замены клапана, у 3462 больных она дополнялась коронарным шунтированием, а в 2694 и 1181 случаях соответственно выполнялось трансваскулярное или трансапикальное катетерное вмешательство на аортальном клапане. Средний возраст получавших традиционное

хирургическое лечение составлял 68,3 года, тогда как подвергавшихся катетерному вмешательству – 81,0 и 80,3 года соответственно. Госпитальная летальность в группе хирургической замены клапана, ее сочетания с коронарным шунтированием, трансваскулярного и трансапикального катетерного вмешательства составляла 2,1%, 4,5%, 5,1% и 7,7% соответственно, цереброваскулярные осложнения в стационаре – 2,2% при хирургических операциях против 3,7 и 3,5% при катетерных вмешательствах. Трансфузия более 2 упаковок эритроцитарной массы потребовалась 29,4% больных после обычной хирургической операции, 25,4% после трансапикального и только 11,5% – после трансфеморального катетерного вмешательства. Между тем частота имплантации нового электрокардиостимулятора составляла 23,7% в группе трансфеморального, 9,9% – трансапикального и 4,6% – традиционного хирургического вмешательства.

В фазе I исследования **ACCESS-EUROPE (2012 г.)** проводилось проспективное наблюдение за результатами использования американской системы MitraClip в Европе у 567 пациентов с целью получения доказательств ее безопасности и эффективности. При включении в исследование средний возраст больных составлял 74 года, у 63% из них имелась ИБС, у 42% – ХБП от умеренной до тяжелой, у 85% – ХСН III/IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, 98% имели митральную регургитацию 3+ и более, 53% – ФВ ЛЖ менее 40%. Через год выжили 82% пациентов, доля больных с митральной регургитацией менее 2+ составляла 79%, хирургическая операция на митральном клапане не требовалась в 94% случаев, ХСН I/II ФК по NYHA была у 72% больных, а дистанция 6-минутной ходьбы удлинялась в среднем на 60,5 м от исходного уровня. С использованием опросника Minnesota Living with Heart Failure выявлялось значительное улучшение качества жизни.

В регистр **EORP TCVT (2012 г.)** включали 4571 пациентов (средний возраст 81,4±7,1 года), подвергавшихся транскатетерной имплантации

аортального клапана в 137 центрах 10 стран Европы в 2011-2012 годах. Наиболее часто (74,2%) применялся трансфеморальный способ введения искусственного клапана, реже – трансапикальный (16,4%) или другой (9,4%), обычно подключичный. Смертность оказалась ниже при трансфеморальном (5,9%, $p<0,01$), чем при трансапикальном (12,8%) и других (9,7%) доступах. Внутригоспитальная летальность существенно не различалась при использовании клапана CoreValve (6,7%) или SapienXT (7,9%, $p=0,15$), однако имплантация постоянного ЭКС чаще требовалась в первом случае (23,4% против 6,0%, $p<0,01$). По данным эхокардиографии аортальная регургитация 2 степени обнаруживалась у 7,7%, 3 степени – у 1,3% больных, чаще после применения клапана CoreValve ($p<0,01$).

В регистр **FRANCE 2 (2012 г.)** включили 3933 пациентов (средний возраст 82,8±7 лет) которым в 2010-2011 годах в 34 центрах Франции проводили транскатетерную имплантацию искусственных аортальных клапанов SAPIEN (67%) или CoreValve (33%). Трансфеморальный подход использовался в 73%, трансапикальный – в 18% случаев, реже – другие пути введения искусственного клапана. Процедура оказалась успешной у 97% больных. Смертность в течение 30 дней, 6 месяцев и 1 года составляла 9,5%, 18% и 24,1% соответственно, не зависела от модели клапана. Однако необходимость имплантации электрокардиостимулятора возникала в 12% случаев после внедрения клапана SAPIEN и 24% – CoreValve.

Больные с синдромом Марфана имеют повышенный риск опасного расширения и расслоения аорты. В открытом исследовании **COMPARE (2013 г.)** после рандомизации в течение 3 лет применяли лозартан в дозе 100 мг/сутки ($n=116$) или не назначали этот препарат ($n=117$) у оперированных и неоперированных взрослых пациентов с синдромом Марфана. По данным магнитно-резонансной томографии за время контролируемой терапии среднее расширение корня аорты составляло 0,77 против 1,35 мм ($p=0,014$) у неоперированных и 0,50 против 1,01 мм ($p=0,033$) - у ранее оперированных больных. Однако суммарная частота осложнений (расслоение аорты,

хирургическое лечение аорты, сердечно-сосудистая смерть) в сравнивавшихся группах существенно не различалась.

После операции на сердце выпот в перикард выявляется у 50-85% больных, а у 1-2% развивается тампонада перикарда. В рандомизированном исследовании **POPE 2 (2014 г.)** у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, операции на клапанах сердца или аорте, применяли колхицин в дозе 1 мг/сутки (n=98) или плацебо (n=99) в течение 14 дней, оценивая частоту развития экссудативного перикардита (первичная конечная точка) в течение 30 дней. Колхицин сопоставимо с плацебо влиял на тяжесть плеврального выпота по данным эхокардиографии (p=0,23), частоту тампонады перикарда (p=0,80) и необходимость дренирования его полости, то есть не оказывал желаемого терапевтического действия.

Постперикардиотомический синдром, послеоперационная ФП ухудшают показатели заболеваемости и повышают расходы на лечение больных, перенесших коронарное шунтирование или операцию на клапанах сердца. Таким пациентам с синусовым ритмом в проекте **COPPS-2 (2014 г.)** после рандомизации назначались колхицин (n=180) по 0,5 мг 2 раза в день или 0,5 мг 1 раз в день при массе тела <70 кг за 48-72 ч до операции и в течение 1 месяца после нее или плацебо (n=180). Постперикардиотомический синдром (первичная конечная точка) регистрировался у 19,4% больных, получавших колхицин и у 29,4% - плацебо. Однако частота развития послеоперационной ФП и значительного перикардиального выпота в сравнивавшихся группах существенно не различалась. Наблюдавшиеся побочные эффекты колхицина со стороны желудочно-кишечного тракта ограничивают его потенциальные преимущества при использовании в кардиохирургии.

Замедление дилатации аорты при синдроме Марфана является важной целью лечения, достигающейся с помощью БАБ, иАПФ и БРА II. В исследовании **AIMS (2018 г.)** участвовали пациенты в возрасте от 6 до 40 лет, которые получали БАБ 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 ежегодной 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.

В исследование **MITRA-FR (2019 г.)** включали пациентов с митральной регургитацией и симптомами ХСН на фоне медикаментозной терапии, которые госпитализировались минимум один раз в течение последних 12 месяцев. После рандомизации выполнялось чрескожное восстановление митрального клапана с помощью устройства MitraClip (группа вмешательства, n=152) или продолжалось только медикаментозное лечение (группа контроля, n=152). Через 24 месяца смерть от всех причин или незапланированная госпитализация по поводу ХСН (комбинированная первичная конечная точка) регистрировались у 63,8% пациентов в группе вмешательства и 67,1% – в контрольной группе (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,77 до 1,34). Смертность от всех причин отмечалась в 34,9% против 34,2% (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,70 до 1,50), а незапланированная госпитализация по поводу ХСН – в 55,9% против 61,8% случаев в группах вмешательства и в контроля (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,72 до 1,30) соответственно.

У пациентов с тяжелой вторичной митральной регургитацией чрескожное восстановление клапана в дополнение к медикаментозному лечению существенно не уменьшает риск смерти или госпитализации по поводу ХСН через 2 года по сравнению с только медикаментозным лечением. Напротив, подобное исследование COAPT показало пользу восстановления

митрального клапана с помощью устройства MitraClip – снижение частоты госпитализации по поводу ХСН в течение 24 месяцев. В MITRA-FR и COAPT значительно различалась смертность больных (34% и 46% за 2 года соответственно), что может быть связано как с большей тяжестью кардиальной патологии у участников COAPT, так и с более интенсивной фармакотерапией в MITRA-FR. Полагают, что получить пользу от применения MitraClip могут пациенты с тяжелой вторичной митральной регургитацией без чрезмерной дилатации ЛЖ и сохраняющейся симптоматикой, несмотря на максимально переносимую медикаментозную терапию. Исследователи COAPT и MITRA-FR планируют продолжать наблюдение за пациентами до 5 лет.

Влияние антитромбоцитарной монотерапии по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией на риск кровотечения и тромбоэмболий после транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов, не имеющих показаний для длительной антикоагулянтной терапии, изучено недостаточно.

В контролируемом исследовании **POPular TAVI (2020 г.)** пациентов с тяжелым аортальным стенозом, которые проходили транскатетерную имплантацию аортального клапана и не имели показаний для длительной антикоагуляции, рандомизировали для приема аспирина по 80-100 мг в день (n=331) или аспирина по 80-100 мг в день и клопидогрела по 75 мг в день, применявшегося в течение 3 месяцев (n=334).

За период лечения 12 месяцев одна первичная конечная точка – все кровотечения (включая незначительное, большое и опасное для жизни или инвалидизирующее кровотечение) регистрировалась реже в группе аспирина, чем в группе аспирина и клопидогрела (ОР 0,57 при 95% ДИ от 0,42 до 0,77; p=0,001), также как и другая первичная конечная точка – кровотечение, не связанное с процедурой транскатетерной имплантации аортального клапана (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,44 до 0,83; p=0,005). Комбинация событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, кровотечение, не связанное с процедурой,

инсульт или ИМ) встречалась реже у получавших только аспирин (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,57 до 0,95; p<0,001 для не меньшей эффективности, p=0,04 для превосходства), а другая комбинация осложнений (смерть от сердечно-сосудистых причин, ишемический инсульт или ИМ) – с сопоставимой частотой (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,62 до 1,55; p=0,004 для не меньшей эффективности, p=0,93 для превосходства) по сравнению с получавшими аспирин и клопидогрел. В ходе исследования пероральные антикоагулянты получали 13,3% и 9,6% пациентов в группах моно- и двойной антитромбоцитарной терапии соответственно.

Среди пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана, не имевших показаний для пероральной антикоагуляции, частота кровотечений и совокупность кровотечений или тромбоэмболических событий за 1 год лечения значительно меньше при приеме аспирина, чем аспирина плюс клопидогрела, применяющегося в течение 3 месяцев. По мнению авторов у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана, которые не получают пероральные антикоагулянты и недавно не подвергались коронарному стентированию, следует использовать монотерапию аспирином.

В исследовании **INVICTUS (2022 г.)** участвовал 4531 пациент с ФП и эхокардиографически подтвержденным ревматическим заболеванием сердца, с риском тромбоэмболии по шкале CHA_2DS_2-VASc не менее 2, площадью митрального клапана не более 2 $см^2$, спонтанным эхоконтрастированием левого предсердия или тромбом левого предсердия. Пациенты были рандомизированы для получения стандартных доз ривароксабана или антагониста витамина К с корректировкой его дозы. При среднем периоде наблюдения 3,1 года риск событий первичной конечной точки – комбинация инсульта, системной эмболии, ИМ или смерти от сосудистых (кардиальных или некардиальных) или неизвестных причин в группе ривароксабана оказался выше, чем в группе антагониста витамина К (ОР 1,25 при 95% ДИ от 1,10 до 1,41), в том числе в группе ривароксабана наблюдались более

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

БРА и БАБ широко используются в лечении синдрома Марфана, чтобы попытаться уменьшить скорость прогрессирования расширения корня аорты, характерного для этой патологии. В **метаанализ The Marfan Treatment Trialists' Collaboration (2022 г.)** включили 10 рандомизированных сравнений БРА с контролем или БРА с БАБ у пациентов с синдромом Марфана, у которых ранее не выполнялось хирургического вмешательства на аорте (n=1442). Первичной конечной точкой была годовая скорость изменения значения Z-критерия корня аорты (синусов Вальсальвы) с поправкой на площадь поверхности тела. При медиане наблюдения 3 года назначение БРА примерно вдвое снижало годовую скорость изменения значения Z-критерия корня аорты (среднегодовое увеличение 0,07 в группе БРА против 0,13 в контроле; p=0,012). Заранее заданный анализ в подгруппах показал, что эффекты БРА были особенно значительными у пациентов с патогенными вариантами фибриллина-1 по сравнению с не имевшими их и не было оснований предполагать, что эффект БРА изменялся в зависимости от применения БАБ (p=0,54 для гетерогенности). В трех исследованиях (n=766) у подходящих участников сравнивали БРА с БАБ. При медиане наблюдения 3 года ежегодные изменения значения Z-критерия корня аорты были одинаковыми в сопоставлявшихся группах (0,08 в группе БРА по сравнению с 0,11 в группе БАБ; p=0,48), тогда как разница в годовом изменении Z-критерия корня аорты между группой БАБ и контроля составляла 0,09 (p=0,042). У людей с синдромом Марфана и без предшествующих операций на аорте БРА уменьшают скорость увеличения Z-критерия корня аорты примерно наполовину, в том числе среди

принимавших БАБ. Позитивные эффекты БАБ и БРА сопоставимы, а применение их комбинации с момента установления диагноза обеспечит большее снижение скорости расширения аорты, чем монотерапия, что в течение нескольких лет терапии может задержать необходимость хирургического вмешательства на аорте.

RESHAPE-HF2 (2024 г.). Для выявления возможных преимуществ интервенционного лечения 505 пациентов с СН и умеренной или тяжелой функциональной митральной регургитацией рандомизировали в группы транскатетерной реконструкции митрального клапана на фоне рекомендованной медикаментозной терапии (группа устройства; n=250) или только медикаментозной терапии (контрольная группа; n=255). Суммарная частота первой/повторной госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти в течение 24 месяцев оказалась на 36% меньше (p=0,002), частота первой или повторной госпитализации по поводу СН в течение 24 месяцев – на 41% меньше (p=0,002), а показатель качества жизни по опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire существенно улучшался (p<0,001) в группе устройства против контрольной группы [6].

MATTERHORN (2024 г). В рекомендациях по лечению пациентов с СН и вторичной митральной регургитацией упоминаются транскатетерная реконструкция «край в край» и хирургическая операция на митральном клапане, но данные рандомизированных исследований, сравнивавших эти методы лечения, отсутствуют. Всего 210 пациентов с такой патологией, получавших рекомендованное медикаментозное лечение, рандомизировали в группу транскатетерной (группа вмешательства) либо хирургической реконструкции или замены митрального клапана (группа хирургии). В течение 1 года наблюдения после процедуры события первичной конечной точки эффективности (совокупность смерти, госпитализации из-за СН, повторного вмешательства на митральном клапане, имплантации вспомогательного устройства в ЛЖ или инсульта) отмечалась у 16,7% против 22,5% пациентов (p<0,001 для не меньшей эффективности), а совокупность

основных нежелательных явлений в течение 30 дней после процедуры – у 14,9% против 54,8% больных в группе вмешательства и группе хирургии соответственно (p<0,001 для не меньшей эффективности). Среди пациентов с СН и вторичной митральной регургитацией транскатетерная реконструкция «край в край» не уступает хирургии митрального клапана в отношении неблагоприятных клинических исходов в течение 1 года [7].

Tri.Fr (2024 г). Пациентов с тяжелой симптомной трикуспидальной регургитацией рандомизировали в группу транскатетерной коррекции трикуспидального клапана и оптимальной медикаментозной терапии (n=152) или только оптимальной медикаментозной терапии (n=148). Через 1 год улучшение функционального класса ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации и общей оценки состояния отмечались у 74,1% пациентов в группе интервенционного и у 40,6% – в группе консервативного лечения. Средний общий балл по шкале Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire также оказался лучше в первой из групп (p<0,001). Массивная или выраженная трикуспидальная регургитация обнаруживалась у 6,8% пациентов в группе интервенционного и у 53,5% – в группе только медикаментозного лечения (p<0,001).

RHEIA (2024 г). Впервые больных только женского пола (n=443) с тяжёлым стенозом аортального клапана (с высоким или низким градиентом давления) рандомизировали в соотношении 1:1 в группу транскатетерной имплантации аортального клапана с использованием баллонной системы третьего поколения (Edwards Sapien, Sapien Ultra) с доступом через бедренную артерию или в группу хирургической замены аортального клапана (Edwards Magna Ease, Intuityn Livanova Perceval). В течение 1 года первичная конечная точка (совокупность смерти от всех причин, инсульта и повторной госпитализации из-за симптомов, связанных с клапаном или процедурой, или утяжеления СН) достигалась у 8,9% пациентов в группе транскатетерной имплантации аортального клапана против 15,6% в группе хирургической операции (p=0,03). Основными причинами этих различий

являлись снижение числа повторных госпитализаций из-за симптомов, связанных с клапаном или процедурой, или из-за утяжеления СН (4,8% против 11,4%; p=0,02), случаев возникновения ФП (3,3% против 28,8%; p<0,001) и более короткие сроки госпитализации (4 дня против 9) соответственно. Однако частота имплантации кардиостимуляторов была выше при катетерном (8,8%) против хирургического вмешательства (2,9%; p=0,01). Клапаны, имплантированные катетерным способом, имели более высокие средние градиенты давления (p<0,001) и меньшую эффективную площадь отверстия (p<0,001) через 1 месяц и 1 год, более высокую частоту легкой параваскулярной аортальной регургитации (15,5% против 2,4% случаев; p<0,001) по сравнению с клапанами, замененными с помощью хирургического вмешательства. Это первое исследование TAVI в сравнении с хирургической заменой аортального клапана у женщин. Поскольку женщины часто недостаточно представлены в кардиологических исследованиях, исследование RHEIA закладывает основу для специализированных исследований с участием женщин в области кардиохирургии.

DOUBLE-CHOICE (2025 г). В исследовании после рандомизации пациентам со средним возрастом 83 года проводили транскатетерную имплантацию аортального клапана с использованием малоинвазивного подхода под изолированной местной анестезией (n=377) или стандартного способа с применением седации при сохранении сознания (n=375). События первичной конечной точки (совокупность смертности от всех причин, сосудистых и геморрагических осложнений, инфекций, требовавших антибиотикотерапии, и неврологических нарушений в течение 30 дней) регистрировались у 22,9% пациентов в группе малоинвазивного подхода и у 25,8% – в группе стандартного лечения (p=0,003 для не меньшей эффективности). У пациентов в группе, в которой применялась местная анестезия, уровни тревожности, стресса, боли и дискомфорта во время процедуры были сравнительно выше.

COPPS (2010 г.) – 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 месяц 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).

Эффективность и безопасность колхицина в профилактике рецидивов перикардита доказана в исследовании **CORP (2011 г.).** Всего 120 пациентов рандомизировали для лечения колхицином (1,0-2,0 мг в 2 приема в первые сутки, затем 0,5-1,0 мг/сутки в 2 приема, n=60) или плацебо (n=60) в течение 6 месяцев. За период наблюдения 18 месяцев рецидивы перикардита отмечались в 24% случаев у получавших и в 55% (p<0,001) – у не получавших колхицин. Симптомы заболевания в первые 72 ч лечения сохранялись у 23,3% и 53,3% пациентов соответственно. Переносимость лечения в группах колхицина и плацебо оказалась сходной.

Туберкулезный перикардит связан с высокой заболеваемостью и смертностью, даже на фоне противотуберкулезной терапии. В исследовании **IMPI (2014 г.)**, используя 2x2-факторный дизайн, оценивали воздействие вспомогательной 6-недельной терапии преднизолоном (начальная доза 120 мг/сутки со снижением до 5 мг/сутки) и иммунотерапии Mycobacterium indicus pranii (5 инъекций в течение 3 месяцев) у 1400 больных с туберкулезным перикардитом. У двух третей участников работы выявлялся вирус иммунодефицита человека. Частота первичной конечной точки

(смерть, тампонада перикарда или стенозирующий перикардит) существенно не различалась у пациентов, принимавших преднизолон или плацебо (23,8% против 24,5%; p=0,66), а также у получавших иммунотерапию или плацебо (25,0% против 24,3%; p=0,81). Преднизолон, по сравнению с плацебо, значительно снижал заболеваемость констриктивным перикардитом (4,4% против 7,8%; p=0,009). Как лечение преднизолоном, так и иммунотерапия по сравнению с плацебо значительно увеличивали заболеваемость раком (1,8% против 0,6%; p=0,03, и 1,8% против 0,5%; p=0,03, соответственно), что объясняли влиянием ВИЧ-инфекции.

В исследовании **POET (2018 г.)** 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 внутрибольничного инфицирования. Для воспроизведения результатов POET в практике потребуется строгое соблюдение применявшихся в исследовании критериев отбора пациентов и их мониторинга.

ARAMIS (2023 г.). У госпитализированных пациентов с симптомами острого миокардита и повышенным уровнем сердечного тропонина на фоне стандартной терапии сопоставлялось подкожное введение антагониста рецепторов интерлейкина-1 анакинры в дозе 100 мг 1 раз в день (n=57) или плацебо (n=60) в период стационарного лечения. Первичная конечная точка эффективности – количество дней без любых осложнений миокардита после выписки составляло в среднем 30 дней в группе анакинры и 31 день в группе плацебо. Конечная точка безопасности – количество серьезных нежелательных явлений в течение 28 дней после выписки, наблюдалась у 12,1% пациентов, получавших анакинру, и у 10,2% – плацебо, также без существенных различий между группами.

КАРДИОМИОПАТИИ

Болезнь Чагаса, распространенная в Южной Америке, вызывается трипаносомой. В проспективном исследовании **BENEFIT (2015 г.)** пациентам с диагностированной кардиомиопатией Чагаса после рандомизации назначали бензнидазол (n=1431) или плацебо (n=1423) до 80 дней с последующим наблюдением в среднем 5,4 года. Композитная первичная конечная точка (смерть, реанимация при остановке сердца, устойчивая желудочковая тахикардия, имплантация ЭКС или дефибриллятора, трансплантация сердца, появление ХСН, инсульт или другие тромбоэмболические осложнения) регистрировалась в 27,5% случаев в группе бензнидазола и в 29,1% - в группе плацебо (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,81 до 1,07; p=0,31). Исходно полимеразная цепная реакция подтверждала наличие Trypanosoma cruzi в образцах крови у 60,5% пациентов. К концу лечения отрицательный результат этого исследования отмечался у 66,2% больных в группе бензнидазола и 33,5% группы плацебо в конце лечения, через 2 года - в 55,4% и 35,3% случаев, через 5 и более лет – в 46,7% и 33,1% случаев соответственно ($p<0,001$ для всех сравнений). Эффект лечения бензнидазолом существенно зависел от географического региона. Между тем устранение Trypanosoma cruzi по результатам полимеразной цепной реакции не оказывало замедляющего влияния на прогрессию и клинические исходы болезни Чагаса (p=0,16 для взаимодействия).

Чрезмерная сократительная способность кардиомиоцитов является ключевым патофизиологическим механизмом развития гипертрофической кардиомиопатии и основным фактором динамической обструкции выносящего тракта ЛЖ. Мавакамтен – первый в своем классе низкомолекулярный селективный аллостерический ингибитор сердечной миозин-аденозинтрифосфатазы, уменьшающий образование поперечных мостиков между актином и миозином.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **EXPLORER-HCM (2020 г.)** включали пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, градиентом давления в выносящем тракте ЛЖ 50 мм рт. ст. или выше и ХСН II или III ФК по NYHA, которых рандомизировали для приема мавакамтена (начиная с 5 мг) или плацебо в дополнение к лечению БАБ или блокаторами кальциевых каналов. Первичной конечной точкой стало увеличение пикового потребления кислорода на 1,5 мл/кг/минуту и больше с уменьшением тяжести симптомов ХСН по крайней мере на один ФК NYHA или увеличение пикового потребления кислорода на 3,0 мл/кг/минуту или больше без ухудшения функционального класса NYHA. Вторичными конечными точками были изменения градиента давления в выносящем тракте ЛЖ после физической нагрузки, пиковое потребление кислорода, класса NYHA, суммарного балла по опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire и балла по подшкале Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath.

В течение 30 недель в группе мавакамтена (n=123) по сравнению с группой плацебо (n=128) значительно чаще достигалась первичная конечная точка (37% против 17% случаев; p=0,0005), достоверно больше снижался градиент давления в выносящем тракте ЛЖ после физической нагрузки (-47 против -10 мм рт. ст.; p<0,0001), больше увеличивалось пиковое потребление кислорода (+1,4 против -0,1 мл/кг/минуту; p=0,0006) и улучшались показатели симптомов по данным опросников (p<0,0001). Существенно больше пациентов в группе мавакамтена (65% против 31% в группе плацебо) демонстрировали улучшение симптомов ХСН по крайней мере на один класс NYHA (p<0,00001). Безопасность и переносимость мавакамтена были аналогичны плацебо.

Применение мавакамтена открывает возможность эффективного лечения гипертрофической кардиомиопатии путем воздействия на патофизиологию этого заболевания.

ATTRibute-CM (2023 г.). Всего 421 пожилому пациенту с транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией назначали акорамидис по 800 мг 2 раза в день (n=421) или плацебо 2 раза в день (n=211) в течение 30 месяцев, причем после 12 месяцев по усмотрению врача допускалось дополнительное применение тафамидиса открытым способом. Реально 14,5% пациентов, получавших акорамидис, и 21,8% пациентов, принимавших плацебо, получали ранее доказавший свою эффективность в такой ситуации тафамидис. В группе акорамидиса отмечалось статистически значимое превосходство в риске первичной комбинированной конечной точки с коэффициентом побед 1,772 (p<0,0001) в иерархическом анализе, расставлявшем приоритеты в следующем порядке: смертность от всех причин, затем частота госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, затем изменение уровня, по сравнению с исходным, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, затем изменение от исходного показателя дистанции 6-минутной ходьбы. Кроме того, акорамидис ассоциировался со снижением относительного риска госпитализации по поводу ССЗ на 50 % (p<0,0001).

HELIOS-B (2024 г.). Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия является прогрессирующим заболеванием с неблагоприятным прогнозом жизни. В двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 655 пациентов назначались вутрисиран, малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, блокирующая синтез транстиретина в печени при подкожном введении, в дозе 25 мг подкожно (n=326) или плацебо (n=329) через каждые 12 недель 3 раза. В течение 42 месяцев наблюдения частота первичной конечной точки – совокупность смерти от любой причины, госпитализации по сердечно-сосудистой причине или срочного визита по поводу СН – снижалась на 28% (p=0,01) в группе вутрисирана при фоновом приеме тафамидиса и на 33% – при монотерапии вутрисираном (p=0,02), а риск смерти от любой причины уменьшался на 35% (p=0,01) по сравнению с плацебо. Лечение вутрисираном ассоциировалось с меньшим снижением

расстояния, пройденного в 6-минутном тесте ходьбы (p<0,001), и меньшим ухудшением показателя качества жизни по Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (p<0,001). Частота побочных эффектов в группах вутрисирана и плацебо существенно не различалась.

ODYSSEY-HCM (2025 г.). В исследовании ингибитор сердечного миозина мавакамтен, одобренный для лечения взрослых пациентов с симптомной обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, оценивался при необструктивной ее форме. После рандомизации 289 пациентов получали мавакамтен (начальная доза 5 мг/сутки с корректировкой до максимальной дозы 15 мг/сутки в зависимости от фракции выброса ЛЖ) и 291 – плацебо. За период наблюдения 48 недель значимых различий по двумя основным конечным точками не отмечалось: среднее изменение пикового потребления кислорода составляло 0,52 мл/кг/мин в группе мавакамтена и 0,05 мл/кг/мин в группе плацебо (p=0,07), а динамика качества жизни по 23-пунктному опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – 13,1 балла против 10,4 балла (p=0,06). У пациентов с необструктивной гипертрофической кардиомиопатией мавакамтен не приводил к значительно более выраженному улучшению пикового потребления кислорода или уменьшению симптомов по сравнению с плацебо.

MAPLE-HCM (2025 г.). В исследовании ингибитор сердечного миозина афикамтен сопоставлялся с метопрололом у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. После рандомизации 88 больных получали афикамтен в дозе от 5 до 20 мг/сутки плюс плацебо, а 87 – метопролол в дозе от 50 до 200 мг/сутки плюс плацебо. В течение 24 недель наблюдения изменение пикового потребления кислорода (первичная конечная точка) составляли 1,1 мл/кг/мин в группе афикамтена и -1,2 мл/кг/мин – в группе метопролола (p<0,001). У пациентов, получавших афикамтен, происходили значительные улучшения функционального класса СН по классификации New York Heart Association, качества жизни по опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, градиента давления в

выходном тракте левого желудочка, уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и индекса объема левого предсердия по сравнению с пациентами, получавшими метопролол. Существенных различий в индексе массы миокарда ЛЖ и частоте нежелательных явлений в двух группах лечения не наблюдалось.

КОМОРБИДНОСТЬ В КАРДИОЛОГИИ

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Пациенты с ХБП имеют высокий риск неблагоприятных почечных исходов и ССО, что указывает на актуальность поиска средств их предупреждения.

В исследовании **DAPA-CKD (2020 г.)** участвовали 4304 пациента с ХБП, 67,5% из них страдали СД 2 типа, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 25-75 мл/мин/1,73 м², соотношением альбумин/креатинин в моче от 200-5000 мг/г, которые уже получали максимально переносимую дозу иАПФ или БРА II в качестве фоновой терапии. Пациенты были рандомизированы для приема ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз в день или плацебо.

При среднем периоде наблюдения 2,4 года частота регистрации событий комбинированной первичной конечной точки (ухудшение функции почек, определяемое как стойкое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации на ≥50% или развитие терминальной стадии болезни почек, смерть от болезни почек или ССЗ) в группе дапаглифлозина оказалась на 39% меньше по сравнению с группой плацебо (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,51 до 0,72; p=0,000000028) без зависимости от наличия или отсутствия СД (ОР 0,64 и 0,50 соответственно; p=0,24 для взаимодействия). Дапаглифлозин снижал суммарный риск ухудшения функции почек или смерти от почечной недостаточности (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,45 до 0,68; p<0,0001), совокупный риск госпитализации по поводу СН или смерти от ССЗ (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,55 до 0,92; p=0,0089) и смертность от всех причин (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,53 до 0,88; p=0,0035) по сравнению с плацебо. В группах дапаглифлозина и плацебо регистрировалась аналогичная доля пациентов, прекративших участие в исследовании из-за нежелательного явления (5,5% и 5,7% соответственно) или испытала серьезное нежелательное явление (29,5% и 33,9% соответственно). Диабетический кетоацидоз развивался только в

группе плацебо у двух больных. Ни диабетический кетоацидоз, ни тяжелая гипогликемия не наблюдались у пациентов без СД 2 типа.

Способность ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина значительно снижать по сравнению с плацебо риск почечной недостаточности, смерти от ССЗ или госпитализации из-за декомпенсации ХСН, а также смертность от всех причин у пациентов с ХБП, как СД 2 типа, так и без него, позволяет рассматривать этот препарат в качестве нового эффективного средства лечения данной категории пациентов.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Влияние наличия **хронической обструктивной болезни легких на частоту развития важнейших заболеваний (2011 г.)** оценивалось у 7,4 миллиона жителей Дании. У пациентов с этой патологией органов дыхания чаще развивались ИМ (в 1,26 раза), рак легкого (в 2,05 раза), перелом шейки бедра (в 2,12 раза), депрессия (в 1,74 раза) и СД (в 1,21 раза). Однако указанные средние цифры существенно варьировали до и после первой госпитализации по поводу хронической обструктивной болезни легких. Авторы исследования полагают, что генетические факторы, образ жизни и неблагоприятная экология могут оказывать большее негативное воздействие на возникновение социально значимых болезней, чем хроническая обструктивная болезнь легких сама по себе.

RED-CVD (2023 г.). У 650 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и/или СД 2 типа в звене первичной медицинской помощи сопоставляли проведение диагностического вмешательства, состоявшего из трех этапов: 1) оценка симптомов с помощью опросника; 2) физикальный осмотр, определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и регистрация электрокардиограммы и 3) на усмотрение врача общей практики направление к кардиологу при выявлении нарушений (n=624), а также обычную помощь (n=592). Пациенты переходили к следующему этапу в случае набора количества баллов, превышавшего

определенный порог. Через 1 год частота новых диагнозов ССЗ (8,0% против 3,0%), СН (4,5% против 1,5%), ФП (2,1% против 0,8%) и ИБС (2,6% против 1,4%) оказалась выше в группе вмешательства по сравнению с группой обычной медицинской помощи. Простая в использовании активная диагностическая стратегия более чем удвоила количество новых диагнозов СН, ФП и ИБС у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и/или СД 2 типа в рамках первичной медико-санитарной помощи по сравнению с обычной практикой, что может способствовать своевременному началу лечения возникающих ССЗ.

АМИЛОИДОЗ

THAOS (2012 г.) – международный регистр случаев амилоидоза, инициированный с целью изучения различий в течении болезни, географическом распределении групп пациентов, оценки эффективности и безопасности методов лечения. По состоянию на июнь 2012 года 1366 человек из 19 стран, преимущественно Португалии, США, Италии, Франции, Бразилии и Японии, включено в THAOS. Наиболее часто у обследованных выявлялись мутации Val30Met (75%), byVal122Ile (4,4%) и Gln89Glu (2,1%). У симптоматических пациентов отмечались следующие фенотипы – «главным образом неврологический» (49,7%), «кардиальный» (25,5%) и «смешанный» (24,8%). Кардиальный фенотип имел разнородный генотип и включал симметричную гипертрофию ЛЖ без его дилатации, но с умеренным снижением фракции выброса, обычно встречался у мужчин старше 60 лет. Амилоидоз с поражением сердца способен имитировать гипертрофическую кардиомиопатию, поскольку сопровождается гипертрофией ЛЖ неясного происхождения.

В исследовании **ATTR-ACT (2018 г.)** 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 ССЗ (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 ССЗ (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 обратимой стадии заболевания с I или II функциональным классом хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

В исследование **SCOT (2015 г.)** включили 7297 пациентов без ССЗ, получавших селективный ингибитор циклооксигеназы-2 целекоксиб или неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, ибупрофен) для лечения остеоартроза или ревматоидного артрита. Композитная первичная конечная точка включала госпитализацию по поводу нефатального ОКС с повышенным уровнем биомаркеров некроза миокарда, нефатального инсульта, смерть от сердечно-сосудистых причин и регистрировалась на протяжении в среднем 3,2 года в 1,8% и 2,2% случаев в группах терапии целекоксибом или другими нестероидными противовоспалительными препаратами соответственно (ОР 1,12; p=0,50). Недостоверными оказались и различия в частоте серьезных побочных реакций (5,2% в группе целекоксиба против 5,8% в группе других нестероидных противовоспалительных препаратов). Однако общее число побочных эффектов было выше у получавших целекоксиб (22% против 16,1% случаев; p<0,001), его отмена также отмечалась чаще, чем других нестероидных противовоспалительных препаратов (50,9% против 30,2%; p < 0,0001). В целом у больных без серьезных ССЗ применение нестероидных противовоспалительных препаратов ассоциировалось с невысоким риском кардиоваскулярных осложнений.

В проекте **PRECISION-ABPM (2017 г.)** у 444 пациентов с остеоартритом (92%) или ревматоидным артритом (8%) после рандомизации двойным слепым методом проводили лечение селективным ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом по 100-200 мг 2 раза в день (n=146) или неселективными ибупрофеном по 600-800 мг 3 раза в день (n=151), а также напроксеном по 375-500 мг 2 раза в день (n=147). Через 4 месяца терапии по данным 24-часового амбулаторного мониторирования среднесуточное САД снижалось на 0,3 мм рт. ст. у принимавших целекоксиб, повышалось на 3,7 (p=0,0009) и 1,6 мм рт. ст. у получавших ибупрофен или напроксен соответственно. Среди обследованных с исходно нормальным уровнем

артериального давления развитие артериальной гипертензии (среднесуточное САД ≥130 и/или ДАД ≥80 мм рт. ст.) отмечалось у 23,2% получавших ибупрофен, 19,0% - напроксен и 10,3% - целекоксиб (ОР 0,39 против ибупрофена; p=0,004 и ОР 0,49 против напроксена; p=0,03). Лечение артрита ибупрофеном связано со значительным повышением САД и более частым развитием АГ по сравнению с терапией целекоксибом.

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Обструктивное апноэ сна, которым страдает 40-60% пациентов с ССЗ, связано с повышенным риском сосудистых осложнений. Возможность снижения этого риска с помощью создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) еще не доказана. В рандомизированном исследовании **SAVE (2016 г.)** 2717 пациентов с умеренным/тяжелым обструктивным апноэ сна, но без выраженной дневной сонливости, и ИБС или цереброваскулярной патологией получали обычное лечение совместно с CPAP-терапией (n=1346) или без нее (n=1341). В группе CPAP-терапии средняя ее продолжительность в сутки составляла только 3,3 часа, но средний индекс апноэ-гипопноэ уменьшался с 29,0 до 3,7 событий в час. При среднем периоде наблюдения первичная комбинированная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или транзиторной ишемической атаки) отмечалась у 17,0% больных в группе CPAP-терапии и 15,4% - в группе обычного лечения (ОР 1,10 при 95% ДИ от 0,91 до 1,32; p=0,34). Не выявлялось существенного влияния CPAP-терапии на какое-либо отдельное осложнение в составе первичной конечной точки. При этом CPAP-терапия значительно уменьшала храп, сонливость в дневное время, число дней временной нетрудоспособности, риск развития депрессии, улучшала качество жизни пациентов. Согласно результатам данного исследования CPAP-терапия не предупреждает ССО у пациентов с умеренным/тяжелым обструктивным апноэ сна и диагностированным ССЗ.

COVID-19

После начала быстрого распространения по всему миру вируса SARS-CoV-2 накапливались противоречивые данные наблюдений, формировавшие точки зрения, как об опасности, так и о пользе ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в период пандемии COVID-19. Аргументами в дискуссии служили, с одной стороны, теоретически существующий риск того, что иАПФ и БРА II могут увеличить экспрессию на клеточных мембранах АПФ 2, с которыми связывается вирус SARS-CoV-2, усиливая его проникновение в клетки с ухдшением исходов; с другой стороны – возможность уменьшения острого повреждения и воспаления легких, опосредованного ангиотензином II, при лечении иАПФ и БРА II. Учитывая широкое использование иАПФ и БРА II в клинической практике, необходимы убедительные доказательства, исключающие потенциальные негативные эффекты их применения у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Исследование **BRACE CORONA (2020 г.)** – первое рандомизированное исследование, проведенное с участием 659 больных, постоянно принимавших иАПФ или БРА II, госпитализированных с COVID-19 в 29 центров Бразилии. Пациенты, в течение последних 12 месяцев госпитализировавшиеся из-за декомпенсации ХСН, принимавшие более трех антигипертензивных препаратов или сакубитрил/валсартан, поступавшие с нестабильной гемодинамикой, не включались в работу. Больных рандомизировали для временной отмены иАПФ/БРА II на 30 дней или продолжения приема иАПФ/БРА II.

Показатель первичной конечной точки (среднее количество дней, в течение которых пациенты были живы и находились вне больницы за 30 дней наблюдения) оказался сходным в группе прекращения и продолжения лечения иАПФ/БРА II – 21,9±8,0 против 22,9±7,1 соответственно (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,90 до 1,01; p=0,09), также как доля выживших и

выписанных из больницы к 30 дню (91,8% против 95,0% соответственно) и частота смертельного исхода за 30 дней – 2,7% против 2,8% соответственно (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,38 до 2,52).

Отсутствие доказательств клинической пользы от прекращения на 30 дней регулярного лечения иАПФ/БРА II у госпитализированных пациентов с COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести указывает на безопасность и целесообразность продолжения их приема при наличии показаний.

Эффективность и безопасность профилактического применения полной дозы антикоагулянтов и антитромбоцитарной терапии у пациентов с критически тяжелым COVID-19 оставались неопределенными. В открытом контролируемом исследовании **COVID-PACT (2022 г.)** с факториальным дизайном 2×2 и слепым определением конечной точки 390 пациентов с COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии, рандомизировали для лечения полной или стандартной профилактической дозой антикоагулянтов. При отсутствии показаний к антитромбоцитарной терапии пациентов дополнительно рандомизировали для приема клопидогрела или отсутствия антитромбоцитарной терапии. Первичная конечная точка эффективности (комбинация смерти, связанной с венозным или артериальным тромбозом, легочной эмболией, клинически очевидным тромбозом глубоких вен, ИМ 1 типа, ишемическим инсультом, системной эмболией или острой ишемией конечностей, а также клинически бессимптомного тромбоза глубоких вен до выписки из стационара или за 28 дней) отмечалась реже в группе полной дозы антикоагулянтов по сравнению со стандартной дозой – 9,9% против 15,2% случаев (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,32 до 0,99; p=0,046). Первичная конечная точка безопасности – фатальные или опасные для жизни кровотечения возникла у 2,1% пациентов, получавших полную дозу, и у 0,5% – стандартную дозу антикоагулянтов (p=0,19); вторичная конечная точка безопасности (умеренные/тяжелые кровотечения) наблюдалась у 7,9% и 0,5% больных (p=0,002) соответственно. Не отмечалось различий в смертности от всех причин между группами

полной и стандартной доз антикоагулянтов (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,56 до 1,48; p=0,70). Не было различий в частоте первичных конечных точек эффективности или безопасности при применении клопидогрела по сравнению с отсутствием антитромбоцитарной терапии. У пациентов с критически тяжелым COVID-19 полная доза антикоагулянтов, но не клопидогрел, уменьшала риск тромботических осложнений с увеличением частоты кровотечения и без явного влияния на смертность. Набор больных в исследование был остановлен в начале марта 2022 года (выполнено ≈50% запланированного набора) из-за снижения поступлений с диагнозом COVID-19 в отделения интенсивной терапии.

COVID-19 сопровождается нарушением регуляции иммунного ответа и гиперкоагуляцией. В открытом контролируемом исследовании **ACT (2022 г.)** с факториальным дизайном 2×2 участвовали 2749 пациентов из 62 центров 11 стран, **госпитализированных** с симптомами лабораторно подтвержденного COVID-19, которых рандомизировали (1:1) для получения противовоспалительной терапии колхицином в дозе 1,2 мг, затем 0,6 мг через 2 часа и далее по 0,6 мг 2 раза в день в течение 28 дней (n=1304) или обычного лечения (n=1307). Второй раз пациентов рандомизировали (1:1) для применения антитромботической терапии комбинацией ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день и аспирина 100 мг 1 раз в день в течение 28 дней (n=1063) или обычного ведения (n=1056). Через 45 дней наблюдения события первичной конечной точки (необходимость высокопоточной оксигенотерапии, искусственная вентиляция легких или смерть) регистрировались у 28,2% пациентов в группе колхицина против 27,2% – в группе контроля (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,90 до 1,21; p=0,58), а другой первичной конечной точки (ИМ, инсульт, острая ишемия конечности или легочная эмболия) – у 26,4% больных в группе ривароксабана + аспирина против 28,4% в группе контроля (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,78 до 1,09; p=0,32). Полученные результаты подтверждались анализом в подгруппах, не зависели от статуса вакцинации, исходной тяжести заболевания и срока рандомизации от начала симптомов.

Неблагоприятные реакции, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, которые приводили к прекращению приема исследуемого препарата, отмечались у 0,61% пациентов в группе колхицина. Кровотечения наблюдались у 1,6% больных в группе комбинации ривароксабана и аспирина против 0,66% в группе контроля (p=0,042), но частота больших кровотечений существенно не различалась – 0,19% против 0,57% случаев соответственно (p=0,18). Кроме того, в группе ривароксабана и аспирина не было серьезных побочных эффектов, которые приводили к отказу от приема исследуемой терапии. У пациентов, госпитализированных с COVID-19, ни колхицин, ни комбинация ривароксабана и аспирина не предотвращают прогрессирование заболевания или смертельный исход.

В открытом контролируемом исследовании **ACT (2022 г.)** с факториальным дизайном 2×2 участвовали 3917 **амбулаторных** пациентов из 48 центров 11 стран с симптомами лабораторно подтвержденного COVID-19 с высоким риском прогрессирования заболевания, которых в период до 7 дней от постановки диагноза рандомизировали (1:1) для проведения противовоспалительной терапии колхицином по 0,6 мг 2 раза в день в течение 3 дней, а затем по 0,6 мг 1 раз в день 25 дней (n=1939) или обычного лечения (n=1942); Второй раз пациентов рандомизировали (1:1) для применения антитромботической терапии аспирином по 100 мг 1 раз в день в течение 28 дней (n=1945) или обычного ведения (n=1936). Через 45 дней наблюдения события первичной конечной точки (госпитализация или смертельный исход) наступали у 3,4% пациентов в группе колхицина и у 3,3% – в группе контроля (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,72 до 1,43; p=0,93), а другой первичной конечной точки (крупный тромбоз, госпитализация или смерть) – у 3,0% больных из группы аспирина и у 3,8% – группы контроля (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,57 до 1,13; p=0,21). Полученные результаты оказались последовательными во всех заранее определенных подгруппах, в том числе не зависели от статуса вакцинации, сроков рандомизации от начала симптомов и сроков регистрации в соответствии с фазой пандемии.

Серьезные побочные эффекты развивались у 1,8% пациентов в группе колхицина против 1,4% в группе контроля и у 1,6% больных в группе аспирина против 1,6% в группе контроля, но они ни в одном случае не приводили к прекращению приема исследовавшихся препаратов. Полученные результаты не поддерживают использование колхицина или аспирина для предотвращения прогрессирования COVID-19 или наступления смертельного исхода у амбулаторных пациентов.

Метаанализ исследований **DARE-19, RECOVERY** и **ACTIV-4A (2023 г.)**. Участники трех исследований, госпитализированные по поводу COVID-19, после рандомизации дополнительно получали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (n=3025) или только обычное лечение/плацебо (n=3071). Первичная конечная точка – смерть от всех причин в течение 28 дней – наступала в 11,7% и в 12,4% случаев (p=0,33) в группах ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и обычного лечения или плацебо соответственно. Также не было значимых различий риска прогрессирования острого повреждения почек, необходимости диализа, перехода к инвазивной механической вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации в течение 28 дней, госпитальной летальности (p=0,37) и 90-дневной смертности (p=0,18). Эти результаты не подтверждают использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в качестве стандартного лечения в данной клинической ситуации, однако и рутинная отмена этих препаратов, назначенных по другим показаниям (сердечная недостаточность, хроническое заболевание почек или сахарный диабет 2 типа), во время COVID-19 не представляется оправданной.

ВАКЦИНАЦИЯ И ССЗ

Наблюдательные и небольшие рандомизированные исследования показывают, что вакцина против гриппа может уменьшить частоту будущих сердечно-сосудистых событий у пациентов с ССЗ. В исследовании **IAMI**

(2021 г) сравнили влияние инактивированной противогриппозной вакцины (n=1290) с плацебо (n=1281), вводившимися вскоре после ИМ (99,7% пациентов) или при стабильной ИБС высокого риска (0,3%). В течение 12 месяцев наблюдения первичная конечная точка (комбинация смерти от всех причин, ИМ или тромбоза стента) отмечалась у 5,3% участников в группе назначения вакцины и у 7,2% в группе плацебо (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,52 до 0,99; p=0,040). Частота смерти от всех причин составляла 2,9% и 4,9% (ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,39 до 0,89; p=0,010), сердечно-сосудистой смерти – 2,7% и 4,5% (ОР 0,59 при 95% ДИ от 0,39 до 0,90; p=0,014), ИМ – 2,0% и 2,4% случаев (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,50 до 1,46, p=0,57) в группах вакцины против гриппа и плацебо соответственно. Вакцинация против гриппа в ранние сроки после ИМ или при ИБС с высоким риском в ближайшие 12 месяцев снижает риск смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и тромбоза стента по сравнению с плацебо.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ССЗ

В исследовании **PRONOUNCE (2021 г.)** 545 пациентов с раком предстательной железы (локализованный рак 49,8% случаев, местно-распространенный рак 26,3% и рак с метастазами 20,4% случаев) и известным атеросклеротическим ССЗ после рандомизации получали антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона дегареликс или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона леупролид. Исследование было прекращено досрочно из-за меньших, чем планировалось, количества участников и частоты регистрировавшихся неблагоприятных исходов через 1 год. В течение 12 месяцев наблюдения события комбинированной первичной конечной точки (смерть, ИМ или инсульт) развивались у 5,5% пациентов, получавших дегареликс, и у 4,1% – лейпролид (ОР 1,28 при 95% ДИ от 0,59 до 2,79; p=0,53). Результаты этого первого международного рандомизированного клинического исследования сравнения сердечно-сосудистой безопасности антагониста и агониста гонадотропин-рилизинг-

гормона не прояснили соотношения безопасности дегареликса или лейпролида, которая остается неопределенной.

ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

STOP-or-NOT (2024 г). Наилучшая стратегия предоперационного ведения пациентов, принимающих иАПФ или БРА, неизвестна, что приводит к противоречивым рекомендациям. Пациентов, получавших иАПФ (46%) или БРА (54% случаев) в течение как минимум 3 месяцев, которым планировалось проведение серьезной не кардиохирургической операции, рандомизировали для продолжения их приема до дня операции (n=1107) или прекращения приема за 48 часов до операции (n=1115). Первичная конечная точка – совокупность случаев смерти от всех причин и серьезных послеоперационных осложнений в течение 28 дней после операции встречалась с равной частотой в группах продолжения и прекращения приема иАПФ или БРА (p=0,85). Эпизоды гипотонии во время операции наблюдались на 31% чаще в группе продолжения лечения, а частота острого повреждения почек, послеоперационной органной недостаточности, продолжительность пребывания в больнице и отделении интенсивной терапии в течение 28 дней после операции существенно не различались. Следовательно, среди пациентов, перенесших обширные не кардиологические операции, стратегия продолжения приема иАПФ или БРА до операции не была связана с более высоким уровнем послеоперационных осложнений по сравнению со стратегией прекращения приема препаратов эти классов.

PERI-CRIT (2025 г). Периоперационная бета-блокада снижает частоту сердечных сокращений и риск ИМ, но повышает риск гипотензии, смерти и инсульта. Предполагалось, что ивабрадин, селективно уменьшающий ЧСС, может предотвратить прогностически значимое повреждение миокарда после некардиохирургических операций, не вызывая гемодинамической нестабильности. В исследовании пациентов в возрасте ≥45 лет с

атеросклеротическим заболеванием или риском его развития, которым предстояло некардиальное хирургическое вмешательство на органах, рандомизировали для приема ивабрадина (n=1050) по 5 мг 2 раза в день за 1 час до операции и в течение 7 дней или плацебо (n=1051). Средняя частота сердечных сокращений во время операции в группе ивабрадина была ниже на 3,2 удара в минуту, чем в группе плацебо, а среднее АД во время операций в группах сравнения не различалось. Однако повышенный послеоперационный уровень сердечного тропонина в ≥1 анализе выше 99-го процентиля верхнего предела в течение 30 дней после рандомизации (первичная конечная точка) наблюдался у 17,0% пациентов в группе ивабрадина и у 15,1% – в группе плацебо (p=0,25).

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТО-ПОЧЕЧНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

FINE-HEART (2024 г). Сердечно-сосудисто-почечно-метаболический синдром – новая категория, которая связывает ССЗ, ХБП и СД. Нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон изучался в трех рандомизированных проспективных клинических исследованиях у пациентов с сердечно-сосудисто-почечно-метаболическим синдромом: FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD и FINEARTS-HF с участием всего 18 991 больных. За 2,9 года наблюдения первичная конечная точка метаанализа – сердечно-сосудистая смерть наступала у 4,4% пациентов, получавших финеренон, и у 5,0%, принимавших плацебо (p=0,076). Смерть от любой причины наступала у 11,0% пациентов группы, принимавших финеренон, и у 12,0% участников группы, принимавших плацебо (p=0,027). Финеренон дополнительно снижал риск госпитализации по поводу СН на 17% (p<0,001) и комбинированного почечного исхода на 20% (p<0,001). Хотя этот объединенный анализ не продемонстрировал существенного снижения сердечно-сосудистой смертности, лечение финереноном ассоциировалось со

значительно более низким риском смерти от любой причины, неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов.

При выполнении ручного непрямого массажа сердца усталость, вызывающая нарушения техники, и паузы для проведения дефибрилляции могут способствовать безуспешности реанимационных мероприятий. В исследовании **LINC (2013 г.)** 2589 пациентов с внебольничной остановкой сердца рандомизировали для механической компрессии грудной клетки и дефибрилляции без прекращения сдавлений с помощью устройства LUCAS (n=1300) или традиционной сердечно-легочной реанимации (n=1289). Доля выживших через 4 часа составляла 23,6% и 23,7% (p=1,00) при аппаратной и ручной реанимации, выживших с хорошим неврологическим исходом при выписке из больницы - 8,3% против 7,8% (p=0,61), через месяц - 8,1% против 7,3% (p=0,46), через 6 месяцев - 8,5% против 7,6% (p=0,43) соответственно. По-видимому, различий выживаемости и неврологического исхода не удалось получить благодаря эффективной работе при проведении ручной реанимации.

В проспективное контролируемое исследование **CAAM (2017 г.)** включали больных с внезапной внебольничной остановкой сердца, которым после рандомизации проводили реанимационные мероприятия с искусственной вентиляцией легких масочным методом (n=1018) или с применением интубации трахеи (n=1022). Первичная конечная точка (выживание до 28 дней с хорошим неврологическим исходом) отмечалось в 4,2% случаев при масочной вентиляции легких против 4,3% (p=0,11) случаев при использовании интубации трахеи. Между тем вентиляция легких оказалась неэффективной у 6,3% пациентов в группе применения масочного метода и только в 2,5% случаев в группе интубации трахеи (p<0,0001), а желудочная регургитация/аспирация встречалась в 14,9% и 7,7% (p<0,0001) случаев соответственно. По мнению авторов работы, несмотря на простоту масочной вентиляции легких, ее не следует рекомендовать в качестве

стандартного метода во время сердечно-легочной реанимации при внебольничной остановке сердца.

Лечение больных с тромбоэмболией легочной артерии и низким риском неблагоприятного исхода возможно вне стационара при условии надлежащей амбулаторной помощи, включающей антикоагулянтную терапию. Для определения безопасности амбулаторного лечения тромбоэмболии легочной артерии эксперты The Европейского общества кардиологов рекомендуют использовать оценку риска смерти от всех причин с использованием упрощенного балла PESI, а эксперты Американского колледжа кардиологии не рекомендуют заранее заданную систему баллов и предлагают применять список прагматических критериев – правило HESTIA.

В контролируемом исследовании **HOME-PE (2020 г.)** с участием 1974 больных с тромбоэмболией легочной артерии, госпитализированных в течение 24 часов после постановки диагноза, сравнивались две стратегии сортировки обследованных для амбулаторного лечения с заслепленной оценкой конечных точек. Пациентов рандомизировали для сортировки на основе правила HESTIA (содержит 11 критериев, при 0 критериев пациент имеет право на лечение дома) или стратегии PESI (содержит 6 критериев, при 0 баллов пациент имеет право на амбулаторное лечение). В работе оценивалось предположение о том, что стратегия на основе HESTIA не хуже по сравнению со стратегией на основе PESI в отношении риска событий комбинированной первичной конечной точки (рецидив венозной тромбоэмболии, большое кровотечение или смерть), что и удалось продемонстрировать (3,8% случаев для группы HESTIA против 3,6% для группы PESI соответственно; p=0,005 для не хуже). Оценка по HESTIA реже допускала возможность амбулаторного лечения тромбоэмболии легочной артерии по сравнению с оценкой по PESI (39% против 48% пациентов с низким риском). В группе сортировки больных по HESTIA было меньше отклонений ранней выписки от лечащего врача по сравнению с группой PESI (3% против 29% случаев соответственно). В итоге одинаковые доли

пациентов обеих групп (38% из общей группы HESTIA и 37% из группы PESI) выписывались на амбулаторное лечение в течение 24 часов.

По мнению авторов работы, стратегия сортировки пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, основанная на прагматическом правиле HESTIA, не уступает стратегии, основанной на шкале оценки риска PESI, и выбор амбулаторного лечения может быть безопасным в обоих случаях при обязательном учете мнения лечащего врача.

Антитромботическая терапия, используемая для лечения ИМ, увеличивает риск кровотечения, развития анемии, которая встречается у 5-10% больных и может приводить к повышению смертности. Однако оптимальная стратегия переливания крови у этих пациентов остается неясной. Гемотрансфузия требует больших затрат, сопровождается побочными эффектами и затруднительна с точки зрения логистики.

Для проведения исследования **REALITY (2020 г.)** в 35 больницах Франции и Испании были набраны 668 пациентов с острым ИМ и анемией (уровень гемоглобина 7-10 г/дл) в любое время в течение госпитализации. Больных рандомизировали для ограничительной или либеральной стратегии переливания крови со сроком последующего наблюдения 30 дней. При ограничительной стратегии гемотрансфузия прекращалось, если уровень гемоглобина не снижался до 8 г/дл. Согласно либеральной стратегии переливание крови проводилось, как только уровень гемоглобина снижался до 10 г/дл и менее.

Частота событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, инсульт и экстренное ЧКВ, обусловленное ишемией миокарда) за 30 дней составляла 11,0% в группе ограничительной и 14,0% в группе либеральной стратегии – ОР 0,79 (различие -3,0% при 95% ДИ от -8,4% до +2,4%). При ограничительной стратегии переливания крови, по сравнению с либеральной, меньшая доля больных получала донорские эритроциты (35,7% против 86,7% соответственно; $p<0,0001$), у них наблюдались более низкий минимальный уровень гемоглобина во время

пребывания в больнице (8,3 против 8,8 г/дл соответственно; p<0,0001) и при выписке (9,7 против 11,1 г/дл соответственно; p<0,0001). Анализ экономической эффективности показал, что ограничительная стратегия снижала затраты на лечение на 84%. У пациентов, включенных в группу ограничительной стратегии гемотрансфузии, отмечались уменьшение вероятности развития инфекции, (0,0% против 1,5% соответственно; p=0,03) или острого повреждения легких (0,3% против 2,2% соответственно; p=0,03) по сравнению с больными из группы либеральной стратегии.

Ограничительная стратегия гемотрансфузии при анемии у больных с ИМ не хуже либеральной в отношении 30-дневной частоты тяжелых ишемических осложнений и является более рентабельной по сравнению с либеральной стратегией.

В исследование **BOX (2022 г.)** включили 789 пациентов, находившихся в коме после успешной реанимации при внебольничной остановке сердца, которых рандомизировали в соответствии с факториальным дизайном 2×2 для оксигенотерапии с целью достижения парциального давления кислорода в артериальной крови 9-10 кПа (68-75 мм рт. ст.) или 13-14 кПа (98-105 мм рт. ст.) и вазопрессорной/инотропной терапии для достижения среднего АД 63 мм рт. ст. или с 77 мм рт. ст. Первичная конечная точка – смерть от любой причины или выписка из больницы с тяжелой инвалидностью/комой отмечалась у 32,0% против 33,9% пациентов в группах с более низким или более высоким целевым уровнем парциального давления кислорода в артериальной крови (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,75 до 1,21; p=0,69), а также у 34% против 32% больных в группах с более низким или более высоким целевым уровнем среднего АД (ОР 1,08 при 95% ДИ от 0,84 до 1,37; p=0,56) соответственно. Сопоставлявшиеся варианты интенсивности оксигенотерапии и применения вазопрессорной/инотропной терапии не выявили существенных различий исходов (смерть от любой причины или выписка из больницы с тяжелой инвалидностью/комой) в течение 90 дней после успешной реанимации при внебольничной остановке сердца.

ARREST (2023 г.). Пациенты с восстановлением спонтанного кровообращения после внебольничной остановки сердца без подъема сегмента ST доставлялись сотрудниками службы скорой помощи Лондона в один из 7 центров остановки сердца (n=431) или в географически ближайшее из 32 больниц Лондона отделение неотложной помощи (n=431). Первичная конечная точка – общая смертность за 30 дней, составляла 63% в группе центров остановки сердца и 63% в группе стандартной помощи (нескорректированный коэффициент риска выживаемости 1,00; p=0,96). Лишь у 2% пациентов из группы доставки в центры остановки сердца и у 1% – из группы стандартного лечения отмечались серьезные нежелательные явления, ни одно из которых не было расценено как связанное с медицинским вмешательством. Следовательно, у пациентов без подъема сегмента ST после успешной реанимации при внебольничной остановке сердца доставка в специализированный центр остановки сердца не приводит к снижению смертности.

КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ

В рандомизированное исследование **OPTICARE (2016 г)** включили 914 пациентов, перенесших ОКС и, более чем 90% случаев, – реваскуляризацию миокарда. Кардиологическую реабилитацию начинали через 6 недель и проводили в виде трех вариантов: 1) стандартно (групповое консультирование по коррекции образа жизни 2 раза в неделю в течение 3 месяцев, всего 90 минут) (n=306); 2) стандартно + 3 очных консультации по физической активности в течение 9 месяцев (n=309); 3) стандартно + 5-6 сеансов телефонного консультирования по образу жизни в течение 9 месяцев (n=299). Стандартную программу завершили в среднем 83% пациентов в каждой из трех групп, но только 61% больных полностью выполнили очные и 57% - телефонные консультации. В результате первичная конечная точка (риск смерти по SCORE) через 18 месяцев существенно не различалась при трех способах реабилитации. Обе более интенсивные программы реабилитации приводили к снижению доли курящих ($p<0,05$) и уменьшению уровня общего холестерина в крови ($p<0,001$), но не изменяли средние показатели артериального давления, окружности талии. У больных, прошедших расширенную очную программу реабилитации, снижался уровень тревоги, улучшалось качество жизни, увеличивалось количество пройденных шагов в день по сравнению с группой стандартной реабилитации. Обе более интенсивные программы реабилитации, вероятно, из-за низкой приверженности не улучшали клинические исходы (смерть, повторная госпитализация с ОКС, повторная реваскуляризация миокарда).

PROTEUS (2024 г.). Использование искусственного интеллекта в сердечно-сосудистой визуализации может потенциально улучшить принятие клинических решений при лечении заболеваний, но ни одно проспективное рандомизированное контролируемое исследование ранее не оценивало его влияние на сердечно-сосудистые исходы. В этом исследовании оценивалось, является ли принятие решений с использованием искусственного интеллекта не менее эффективным, чем стандартное принятие решений при отборе участников для инвазивной коронарной ангиографии после стресс-эхокардиографии. В рандомизированном проекте участвовал 2341 пациент, прошедший стресс-эхокардиографию, а принятие клинических решений о дальнейшем ведении больных проводилось с использованием искусственного интеллекта (вмешательство) или стандартным образом (контроль). Первичной конечной точкой было соответствующее направление на коронарографию, при этом истинно положительные результаты определялись как тяжелое ишемическое заболевание, требующее реваскуляризации, у участников, направленных на инвазивную ангиографию, а ложноотрицательные – как острое коронарное событие в течение 6 месяцев. Принятие решений с помощью искусственного интеллекта не давало превосходства в сравнении с клиническим подходом к принятию решений по отбору пациентов для коронарной ангиографии. Из направлений на ангиографию оказались верными 34 из 49 в группе вмешательства и 27 из 36 – в контрольной группе. Из пациентов, которых должны были направить на ангиографию и у которых впоследствии происходило ишемическое событие, 19 были в группе искусственного интеллекта и 22 – в контрольной группе, различие не значимо статистически. Предсказующая точность логистической модели (AUROC) для вмешательства не достигала критерия «не хуже» в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой. Поскольку принятие решений с использованием искусственного интеллекта при стресс-

эхокардиографии не достигло конечной точки не меньшей эффективности, оно еще не может рассматриваться в качестве основного.

RAPIDxAI (2024 г.). В рандомизированном исследовании оценивалось улучшает ли поддержка принятия решений на основе искусственного интеллекта (группа вмешательства) результаты лечения ССЗ по сравнению с обычным лечением (контрольная группа) в течение 12 месяцев у 14 131 пациентов с предположительно кардиальной болью и повреждением миокарда в отделении неотложной помощи. Через 6 месяцев использование в отделении неотложной помощи поддержки принятия решений на основе искусственного интеллекта для помощи в диагностической и прогностической оценке не оказало существенного влияния на лечение для улучшения сердечно-сосудистых исходов. Не отмечалось существенных различий в отношении частоты событий первичной конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ и незапланированная повторная госпитализация в связи с ССЗ) – 26,0% в группе вмешательства и 26,4% в контрольной группе (p=0,606). У пациентов, которых сразу после поступления в отделение неотложной помощи выписывали с помощью системы поддержки принятия решений на основе искусственного интеллекта, вероятность смерти или ИМ в течение 30 дней была несколько ниже, чем у тех, кто получал обычное лечение (0,86% против 1,1%; p<0,001 для не меньшей эффективности). Исследование не выявило повышенных рисков при внедрении поддержки принятия клинических решений на основе искусственного интеллекта, что подтверждает ее безопасность.

СПИСОК
РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ali Z.A., Landmesser U., Maehara A., et al.; ILUMIEN IV Investigators. Optical Coherence Tomography–Guided versus Angiography-Guided PCI. N Engl J Med. 2023;389(16):1466-1476. DOI: 10.1056/NEJMoa2305861
2. Anker S.D., Friede T., von Bardeleben R.S., et al.; RESHAPE-HF2 Investigators. Transcatheter Valve Repair in Heart Failure with Moderate to Severe Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2024;391(19):1799-1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2314328
3. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018;379(16):1529-1539.
4. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018;379(16):1540-1550.
5. Baldus S., Doenst T., Pfister R., et al.; MATTERHORN Investigators. Transcatheter Repair versus Mitral-Valve Surgery for Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2024;391(19):1787-1798. DOI: 10.1056/NEJMoa2408739
6. Bavendiek U, Großhennig A, Schwab J, et al.; DIGIT-HF Study Group. Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2025;393(12):1155-1165. DOI: 10.1056/NEJMoa2415471
7. Beirne A.M., Mitchelmore O., Palma S., et al. NITRATE-CIN Study: Protocol of a Randomized (1:1) Single-Center, UK, Double-Blind Placebo-Controlled Trial Testing the Effect of Inorganic Nitrate on Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography for Acute Coronary Syndromes. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2021;26(4):303-309. DOI: 10.1177/1074248421000520

8. Berg DD, Patel SM, Haller PM, et al.; DAPA ACT HF-TIMI 68 Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients Hospitalized for Heart Failure: Primary Results of the DAPA ACT HF-TIMI 68 Randomized Clinical Trial and Meta-Analysis of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients Hospitalized for Heart Failure. Circulation. 2025;152(20):1411-1422. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.076575
9. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al.; Essence–TIMI 73b Investigators. Targeting *APOC3* with Olezarsen in Moderate Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2025;393(13):1279-1291. DOI: 10.1056/NEJMoa2507227
10. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2016;67(16):1917-1927.
11. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2019;394(10204):1169-1180.
12. Biscaglia S., Guiducci V., Escaned J., et al.; FIRE Trial Investigators. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. N Engl J Med 2023;389(10):889-898. DOI: 10.1056/NEJMoa2300468
13. Björklund E, Nielsen SJ, Hansson EC et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. Eur Heart J. 2020;41(17):1653-1661.
14. 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):1107-1117.
15. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2016;375(13):1242-1252.

16. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. N Engl J Med. 2020;383(15):1447-1457.
17. Bularga A, Lee KK, Stewart S et al. High-Sensitivity Troponin and the Application of Risk Stratification Thresholds in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. Circulation. 2019;140(19):1557-1568.
18. Campo G., Böhm F., Engstrøm T., et al. Complete Versus Culprit-Only Revascularization in Older Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Meta-Analysis. Circulation. 2024;150(19):1508-1516. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071493
19. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014;35(47):3346-3355.
20. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. N Engl J Med. 2022;387(11): 967-977.
21. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. Lancet. 2016;388(10055):2015-2022.
22. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A et al. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible ACS In the Emergency Department with High Sensitivity Troponin T (RAPID-TnT) Study. Circulation. 2019;140(19):1543-1556.

23. Cho M.S., Kang D.Y., Ahn J.M., et al.; EPIC-CAD Investigators. Edoxaban Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2024 Sep 1. DOI: 10.1056/NEJMoa2407362. Online ahead of print.
24. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral $P2Y_{12}$ Inhibitors in Primary PCI. N Engl J Med. 2019;381(17):1621-1631.
25. Conen D., Ke Wang M., Popova E., et al.; COP-AF Investigators. Effect of colchicine on perioperative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): an international randomised trial. Lancet 2023;402(10413):1627-1635. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01689-6
26. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease–Associated Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2022;387(11): 978-988.
27. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2015;373(12):1095-1105.
28. Cox Z.L., Collins S.P., Aaron M., et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. Am Heart J 2021;232:116-124. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.10.071
29. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10226):785-794.
30. D'Ascenzo F, Cerrato E, De Filippo O, et al. Computed Tomography Angiography or Standard Care After Left Main PCI? J Am Coll Cardiol. 2025;86(19):1724-1734. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.07.060
31. Desai MY, Owens AT, Abraham T, et al.; ODYSSEY-HCM Investigators. Mavacamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic

Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025;393(10):961-972. DOI: 10.1056/NEJMoa2505927

32. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2013;381(9872):1107-1115.
33. Donal E., Dreyfus J., Leurent G., et al.; Tri-Fr Investigators. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Isolated Tricuspid Regurgitation: The Tri.Fr Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024 Nov 27. DOI: 10.1001/jama.2024.21189. Online ahead of print.
34. Dulai R., Sulke N., Freemantle N., et al. Pulmonary Vein Isolation vs Sham Intervention in Symptomatic Atrial Fibrillation: The SHAM-PVI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;332(14):1165-73. DOI: 10.1001/jama.2024.17921
35. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;377(14):1319-1330.
36. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369(13):1206-1214.
37. Eikelboom JW, Jolly SS, Belley-Cote EP et al. Colchicine and aspirin in community patients with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial. Lancet Respir Med. 2022;10(12): 1160-1168.
38. Eikelboom JW, Jolly SS, Belley-Cote EP et al. Colchicine and the combination of rivaroxaban and aspirin in patients hospitalised with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial. Lancet Respir Med. 2022;10(12): 1169-1177.
39. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-2510.

40. Erlinge D., Andersson J., Fröbert O., et al. Bioadaptor implant versus contemporary drug-eluting stent in percutaneous coronary interventions in Sweden (INFINITY-SWEDEHEART): a single-blind, non-inferiority, registry-based, randomised controlled trial. Lancet. 2024;404(10464):1750-1759. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02227-X

41. Falkenberg M, James S, Andersson M, et al.; SWEDEPAD trial investigators. Paclitaxel-coated versus uncoated devices for infrainguinal endovascular revascularisation in chronic limb-threatening ischaemia (SWEDEPAD 1): a multicentre, participant-masked, registry-based, randomised controlled trial. Lancet. 2025;406(10508):1103-1114. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01585-5

42. Feistritzer HJ, Ender J, Lauten P, et al.; DOUBLE-CHOICE Investigators. Peri-Interventional Anesthesia Strategies for Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Multicenter, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. Circulation. 2025;152(22):1526-1537. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.076557

43. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. JAMA. 2019;322(14):1381-1391.

44. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, et al. Association of Genetic Variants Related to CETP Inhibitors and Statins With Lipoprotein Levels and Cardiovascular Risk. JAMA 2017;318(10):947-956.

45. Ferreira D., Hardy J., Meere W., et al. Fasting vs. no fasting prior to catheterization laboratory procedures: the SCOFF trial. Eur Heart J. 2024;45(47):4990-4998. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae573

46. Flack JM, Azizi M, Brown JM, et al.; BaxHTN Investigators. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. N Engl J Med. 2025;393(14):1363-1374. DOI: 10.1056/NEJMoa2507109

47. Fontana M., Berk J.L., Gillmore J.D., et al.; HELIOS-B Trial Investigators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025;392:33-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2409134
48. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med. 2014;371(12):1091-1099.
49. FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. JAMA. 2010;304(12):1339-1349.
50. Gao C., He X., Ouyang F., et al.; REC-CAGEFREE I Investigators. Drug-coated balloon angioplasty with rescue stenting versus intended stenting for the treatment of patients with de novo coronary artery lesions (REC-CAGEFREE I): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2024;404(10457):1040-1050. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01594-0
51. Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A, et al.; MAPLE-HCM Investigators. Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025;393(10):949-960. DOI: 10.1056/NEJMoa2504654
52. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, 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(10152):1036-1046.
53. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. JAMA. 2013;309(11):1125-1135.
54. Gillmore J.D., Judge D.P., Cappelli F., et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2024;390(2):132-142. DOI: 10.1056/NEJMoa2305434

55. Goette A, Schön N, Kirchhof P, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(1):43-51.
56. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992.
57. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-242.
58. Groenewegen A., Zwartkruis V.W., Rienstra M., et al. Diagnostic yield of a proactive strategy for early detection of cardiovascular disease versus usual care in adults with type 2 diabetes or chronic obstructive pulmonary disease in primary care in the Netherlands (RED-CVD): a multicentre, pragmatic, cluster-randomised, controlled trial. Lancet Public Health 2023 Dec 19:S2468-2667(23)00269-4. DOI: 10.1016/S2468-2667(23)00269-4. Online ahead of print
59. Guimarães PO, Franken M, Tavares CAM, et al.; NEO-MINDSET Trial Investigators. Early Withdrawal of Aspirin after PCI in Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2025;393(21):2095-2106. DOI: 10.1056/NEJMoa2507980
60. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. Circulation 2017;136(19):1784-1794.
61. Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Møller UK, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2019;394(10207):1415-1424.
62. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. Eur Heart J. 2016;37(4):365-74.

63. Hofmann R, James S, Sundqvist MO, et al. Helicobacter pylori Screening After Acute Myocardial Infarction: The Cluster Randomized Crossover HELP-MI SWEDEHEART Trial. JAMA. 2025;334(13):1160-1169. DOI: 10.1001/jama.2025.15047

64. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2017;377(13):1240-1249.

65. Holm N.R., Andreasen L.N., Neghabat O., et al.; OCTOBER Trial Group. OCT or Angiography Guidance for PCI in Complex Bifurcation Lesions. N Engl J Med 2023;389(16):1477-1487. DOI: 10.1056/NEJMoa2307770

66. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J. 2013;34(17):1279-1291.

67. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. N Engl J Med 2017; 377(13):1217-1227.

68. Ibanez B, Latini R, Rossello X, et al.; REBOOT-CNIC Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction without Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2025;393(19):1889-1900. DOI: 10.1056/NEJMoa2504735

69. Iung B, Armoiry X, Vahanian A et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. Eur J Heart Fail. 2019;21(12):1619-1627.

70. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. N Engl J Med 2019;380(5):415-424.

71. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. Lancet. 2018;392(10150):849-856.

72. Jeppsson A, James S, Moller CH, et al.; TACSI Trial Group. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone after Coronary Surgery for Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2025;393(23):2313-2323. DOI: 10.1056/NEJMoa2508026

73. Jhund P.S., Talebi A., Henderson A.D., et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis. Lancet. 2024;404(10458):1119-1131. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01733-1

74. Jhund PS, Kondo T, Butt JH et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. Nat Med. 2022;28(9): 1956-1964.

75. Jøns C, Zheng C, Winsløw UCG, et al.; POTCAST Study Group. Increasing the Potassium Level in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias. N Engl J Med. 2025;393(20):1979-1989. DOI: 10.1056/NEJMoa2509542

76. Joosten L.P.T., van Doorn S., van de Ven P.M., et al. Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. Circulation 2023 Aug 27. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485. Online ahead of print

77. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. Eur Heart J. 2016;37(7):610-618.

78. Kang D.Y., Ahn J.M., Yun S.C., et al.; OCTIVUS Investigators. Optical Coherence Tomography-Guided or Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention: The OCTIVUS Randomized Clinical Trial. Circulation 2023;148(16):1195-1206. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066429

79. Kang D.Y., Lee S.H., Lee S.W., et al.; ASSURE DES Investigators. Aspirin Monotherapy vs No Antiplatelet Therapy in Stable Patients With Coronary Stents Undergoing Low-to-Intermediate Risk Noncardiac Surgery. J Am Coll Cardiol. 2024;84(24):2380-2389. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.08.024

80. Kang DY, Wee SB, Ahn JM, et al. Temporal modulation of antiplatelet therapy in high-risk patients undergoing complex percutaneous coronary intervention: the TAILORED-CHIP randomized clinical trial. Eur Heart J. 2025 Aug 31:ehaf652. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf652. Online ahead of print.

81. Kerneis M., Cohen F., Combes A., et al.; ACTION Study Group. Rationale and design of the ARAMIS trial: Anakinra versus placebo, a double blind randomized controlled trial for the treatment of acute myocarditis. Arch Cardiovasc Dis 2023;116(10):460-466. DOI: 10.1016/j.acvd.2023.07.004

82. Kim D, Shim J, Choi EK, et al.; ALONE-AF Investigators. Long-Term Anticoagulation Discontinuation After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: The ALONE-AF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025;334(14):1246-1254. DOI: 10.1001/jama.2025.14679

83. Kim MC, Ahn JH, Hyun DY, et al.; OPTION–STEMI Investigators. Immediate versus staged complete revascularisation during index admission in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (OPTION–STEMI): a multicentre, non-inferiority, open-label, randomised trial. Lancet. 2025;406(10507):1032-1043. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01529-6

84. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020;383(14):1305-1316.

85. Kirchhof P., Toennis T., Goette A., et al.; NOAH-AFNET 6 Investigators. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. N Engl J Med 2023;389(13):1167-1179. DOI: 10.1056/NEJMoa2303062

86. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2016;375(13):1221-1230.
87. Kosiborod M.N., Abildstrøm S.Z., Borlaug B.A., et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. JACC Heart Fail 2023;11(8 Pt 1):1000-1010. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.05.010
88. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, et al. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2019;74(23):2893-2904.
89. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(23):2292-2302.
90. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med. 2010;363(21):2015-2026.
91. Kronborg M.B., Frausing M.H.J.P., Malczynski J., et al.; DANPACE II Investigators. Atrial pacing minimization in sinus node dysfunction and risk of incident atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J 2023;44(40):4246-4255. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad564
92. Kunadian V., Mossop H., Shields C., et al.; British Heart Foundation SENIOR-RITA Trial Team and Investigators. Invasive Treatment Strategy for Older Patients with Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2024;391(18):1673-1684. DOI: 10.1056/NEJMoa2407791
93. Landmesser U, Laufs U, Schatz U, et al. Inclisiran-based treatment strategy in hypercholesterolaemia: the VICTORION-Difference trial. Eur Heart J. 2025 Aug 30:ehaf685. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf685. Online ahead of print.

94. Legrand M., Falcone J., Cholley B., et al.; Stop-or-Not Trial Group. Continuation vs Discontinuation of Renin-Angiotensin System Inhibitors Before Major Noncardiac Surgery: The Stop-or-Not Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;332(12):970-978. DOI: 10.1001/jama.2024.17123

95. Lemesle G, Didier R, Steg PG, et al.; AQUATIC Trial Investigators. Aspirin in Patients with Chronic Coronary Syndrome Receiving Oral Anticoagulation. N Engl J Med. 2025;393(16):1578-1588. DOI: 10.1056/NEJMoa2507532

96. Li Y., Jing Q., Wang B., et al. Extended antiplatelet therapy with clopidogrel alone versus clopidogrel plus aspirin after completion of 9- to 12-month dual antiplatelet therapy for acute coronary syndrome patients with both high bleeding and ischemic risk. Rationale and design of the OPT-BIRISK double-blinded, placebo-controlled randomized trial. Am Heart J 2020;228:1-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.07.005

97. Lindholt JS, Mejldal A, Rasmussen LM, et al. Outcomes of cardiovascular screening in men aged 60-64 years: the DANCAVAS II trial. Eur Heart J. 2025 Aug 30:ehaf704. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf704. Online ahead of print.

98. Lindholt JS, Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10109):2256-2265.

99. Lønborg J., Jabbari R., Sabbah M., et al.; NOTION-3 Study Group. PCI in Patients Undergoing Transcatheter Aortic-Valve Implantation. N Engl J Med. 2024;391(23):2189-2200. DOI: 10.1056/NEJMoa2401513

100. Lopes RD, Bocchi EA, Echeverría LE, et al.; Prevention and Reduction of Adverse Outcomes in Chagasic Heart Failure Trial Evaluation (PARACHUTE-HF) Investigators. Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in Heart Failure Due to Chagas Disease: An Open-Label, Multicenter Randomized

Clinical Trial. JAMA. 2025:e2519808. DOI: 10.1001/jama.2025.19808. Online ahead of print.

101. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. JAMA. 2021;325(3):254-264.

102. Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet. 2022;400(10359): 1195-1205.

103. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet. 2022;400(10361): 1417-1425.

104. 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):1007-1016.

105. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med. 2016;375(10):919-931.

106. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.

107. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

108. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. N Engl J Med. 2018;379(16):1519-1528.

109. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med. 2018;379(16):1509-1518.

110. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. N Engl J Med. 2018;379(16):1499-1508.

111. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;366(1):9-19.

112. Mehta SR, Wood DA, Storey RF et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019; 381(15):1411-1421.

113. Mentz R.J., Garg J., Rockhold F.W., et al.; HEART-FID Investigators. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. N Engl J Med 2023;389(11):975-986. DOI: 10.1056/NEJMoa2304968.

114. Merkely B., Hatala R., Wranicz J.K., et al. Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a randomized trial. Eur Heart J 2023;44(40):4259-4269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad591

115. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2014;371(11):1016-1027.

116. Mullens W, Dauw J, Martens P et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. N Engl J Med. 2022;387(13): 1185-1195.

117. Munkhaugen J, Kristensen AMD, Halvorsen S, et al.; BETAMI–DANBLOCK Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction in Patients without Heart Failure. N Engl J Med. 2025;393(19):1901-1911. DOI: 10.1056/NEJMoa2505985

118. Natsuaki M., Watanabe H., Morimoto T., et al. An Aspirin-Free Versus Dual Antiplatelet Strategy for Coronary Stenting: STOPDAPT-3

Randomized Trial. Circulation 2023 Nov 23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066720. Online ahead of print

119. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. N Engl J Med. 2020;383(19):1838-1847.

120. Nordanstig J, James S, Andersson M, et al.; SWEDEPAD trial investigators. Paclitaxel-coated versus uncoated devices for infrainguinal endovascular revascularisation in patients with intermittent claudication (SWEDEPAD 2): a multicentre, participant-masked, registry-based, randomised controlled trial. Lancet. 2025;406(10508):1115-1127. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01584-3

121. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2018;379(24):2297-2306.

122. O'Brien B., Campbell N.G., Allen E., et al.; TIGHT K investigators. Potassium Supplementation and Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: The TIGHT K Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;332(12):979-988. DOI: 10.1001/jama.2024.17888

123. Ojji D.B., Salam A., Sani M.U., et al. Low-Dose Triple-Pill vs Standard-Care Protocols for Hypertension Treatment in Nigeria: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;332(13):1070-1079. DOI: 10.1001/jama.2024.18080

124. Oldgren J, Hijazi Z, Arheden H, et al. Biomarker-based ABC-AF Risk Scores for Personalized Treatment to Reduce Stroke or Death in Atrial Fibrillation - a Registry-based Multicenter Randomized Controlled Study. Circulation. 2025;152(21):1457-1469. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.076725

125. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424.

126. Packer M. Qiliqiangxin: A multifaceted holistic treatment for heart failure or a pharmacological probe for the identification of cardioprotective mechanisms? Eur J Heart Fail 2023 Oct 25. DOI: 10.1002/ejhf.3068. Online ahead of print

127. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367(23):2204-2213.

128. Patterson T., Perkins G.D., Perkins A., et al.; ARREST trial collaborators. Expedited transfer to a cardiac arrest centre for non-ST-elevation out-of-hospital cardiac arrest (ARREST): a UK prospective, multicentre, parallel, randomised clinical trial. Lancet 2023;402(10410):1329-1337. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01351-X

129. Piazza G, Bikdeli B, Pandey AK, et al.; HI-PRO Trial Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Provoked Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2025;393(12):1166-1176. DOI: 10.1056/NEJMoa2509426

130. Piccini J.P., Patel M.R., Steffel J., et al.; OCEANIC-AF Steering Committee and Investigators. Asundexian versus Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2024 Sep 1. DOI: 10.1056/NEJMoa2407105. Online ahead of print.

131. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med 2017;376(15):1430-1440.

132. Reddy V.Y., Gerstenfeld E.P., Natale A., et al.; ADVENT Investigators. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2023;389(18):1660-1671. DOI: 10.1056/NEJMoa2307291

133. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119-1131.

134. Rizas KD, Freyer L, Sappler N et al. Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. Nat Med. 2022;28(9): 1823-1830.

135. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1489-1499.

136. Rodgers A., Salam A., Schutte A.E., et al. Efficacy and Safety of a Novel Low-Dose Triple Single-Pill Combination Compared With Placebo for Initial Treatment of Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2024;84(24):2393-2403. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.08.025

137. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med. 2012;367(14):1297-1309.

138. Rossello X, Prescott EIB, Kristensen AMD, et al. β blockers after myocardial infarction with mildly reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2025;406(10508):1128-1137. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01592-2

139. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med. 2013;369(15):1395-1405.

140. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, et al. Differential Blood Pressure Effects of Ibuprofen, Naproxen, and Celecoxib in Patients With Arthritis. Eur Heart J. 2017;38(44):3282-3292.

141. Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. Eur Heart J. 2016;37(3):229-240.

142. Schrage B, Uijl A, Benson L, et al. Association Between Use of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators and Mortality in

Patients with Heart Failure: A Prospective Propensity-Score Matched Analysis from the Swedish Heart Failure Registry. Circulation. 2019;140(19):1530-1539.

143. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2019;381(16):1524-1534.

144. Schwalm JD, McCready T, Lopez-Jaramillo P, et al. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2019;394(10205):1231-1242.

145. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317-1326.

146. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, 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(10151):919-928.

147. Silvain J., Cayla G., Ferrari E., et al.; ABYSS Investigators of the ACTION Study Group. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2024;391(14):1277-1286. DOI: 10.1056/NEJMoa2404204

148. Sohns C., Fox H., Marrouche N.F., et al.; CASTLE HTx Investigators. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2023;389(15):1380-1389. DOI: 10.1056/NEJMoa2306037

149. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Vaduganathan M., et al.; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2024;391(16):1475-1485. DOI: 10.1056/NEJMoa2407107

150. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-1620.

151. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022;387(12): 1089-1098.

152. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. Eur Heart J. 2020;41(3):347-356.

153. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. N Engl J Med. 2018;379(12):1118-1127.

154. Stähli B.E., Varbella F., Linke A., et al.; MULTISTARS AMI Investigators. Timing of Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. N Engl J Med 2023;389(15):1368-1379. doi: 10.1056/NEJMoa2307823

155. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(14):1309-1320.

156. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85.

157. Szczeklik W, Fronczek J, Putowski Z, et al.; PERI-CRIT Investigators. Ivabradine in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. Circulation. 2025;152(16):1126-1135. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.076704

158. Tarantini G, Honton B, Paradies V, et al.; TARGET-FIRST Investigators. Early Discontinuation of Aspirin after PCI in Low-Risk Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2025;393(21):2083-2094. DOI: 10.1056/NEJMoa2508808

159. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;381(9860):29-39.

160. Ter Maaten J.M., Beldhuis I.E., van der Meer P., et al. Natriuresis-guided therapy in acute heart failure: rationale and design of the Pragmatic Urinary Sodium-based treatment algoritHm in Acute Heart Failure (PUSH-AHF) trial. Eur J Heart Fail 2022;24(2):385-392. DOI: 10.1002/ejhf.2385

161. Thiele H., Zeymer U., Akin I., et al.; ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. N Engl J Med 2023;389(14):1286-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa2307227

162. Thrane PG, Kristensen SD, Olesen KKW, et al. 16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) trial: primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2020;41(7):847-854.

163. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. Lancet. 2019;394(10206):1325-1334.

164. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. Lancet. 2017;390(10108):2160-2170.

165. Upton R., Akerman A.P., Marwick T.H. et al.; for the PROTEUS Investigators. PROTEUS: A Prospective RCT Evaluating Use of AI in

Stress Echocardiography. NEJM AI 2024;1(11) Oct 18 DOI: 10.1056/AIoa2400865. Online ahead of print.

166. Vaduganathan M., Filippatos G., Claggett B.L., et al. Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2 diabetes: FINE-HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. Nat Med. 2024;30(12):3758-3764. DOI: 10.1038/s41591-024-03264-4

167. van Ginkel D.J., Bor W.L., Aarts H.M., et al.; POPular PAUSE TAVI Investigators. Continuation versus Interruption of Oral Anticoagulation during TAVI. N Engl J Med. 2024 Aug 31. DOI: 10.1056/NEJMoa2407794. Online ahead of print.

168. Verma S, Leiter LA, Teoh H, et al. Effect of evolocumab on saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery (NEWTON-CABG CardioLink-5): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2025;406(10509):1223-1234. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01633-2

169. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. Lancet. 2017;390(10104):1737-1746.

170. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet. 2019;394(10206):1335-1343.

171. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, 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(10151):940-949.

172. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med. 2018;378(13):1200-1210.

173. Wijesurendra R, Pessoa-Amorim G, Buck G, et al. Remote Screening for Asymptomatic Atrial Fibrillation. The AMALFI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025;334(15):1349-1357. DOI: 10.1001/jama.2025.15440

174. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386(10008):2059-2068.

175. Yamashita Y., Morimoto T., Muraoka N., et al.; ONCO DVT Study Investigators. Edoxaban for 12 Months Versus 3 Months in Patients With Cancer With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis (ONCO DVT Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized Clinical Trial. Circulation 2023;148(21):1665-1676. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066360

176. Yan Y., Wang X., Guo J., et al. Rationale and design of the RIGHT trial: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anticoagulation prolongation versus no anticoagulation after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Am Heart J 2020;227:19-30. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.06.005

177. Yasuda S, Kaikita K, Akao M**,** et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2019;381(12):1103-1113.

178. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet. 2011;378(9798):1231-1243.

179. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-

income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10226):795-808.

180. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. N Engl J Med. 2014;371(9):818-827.

181. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. N Engl J Med 2018;379(14):1332-1342.

182. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21.

183. Zannad F, O'Connor CM, Butler J, et al.; VICTORIA and VICTOR Study Groups. Vericiguat for patients with heart failure and reduced ejection fraction across the risk spectrum: an individual participant data analysis of the VICTORIA and VICTOR trials. Lancet. 2025;406(10510):1351-1362. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01682-4