

Редакционная статья

© Е.З. Голухова, 2020

УДК 616.1-07

Е.З. Голухова

Наиболее значимые исследования в кардиологии в 2020 г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой, и. о. директора НИИССХ им. А.Н. Бакулева, зам. главного редактора журнала, orcid.org/0000-0002-6252-0322

Несмотря на то что внимание врачей и исследователей в 2020 г. было приковано к новой коронавирусной инфекции COVID-19, сердечно-сосудистая смертность по сравнению с прошлым годом значительно увеличилась, в то время как частота обращений за помощью, наоборот, драматически снизилась в период локдауна. Статья посвящена наиболее значимым исследованиям 2020 г., сосредоточенным в том числе на тактике лечения у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов, новейших подходах в фармакотерапии заболеваний сердца.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; хроническая сердечная недостаточность; COVID-19.

Для цитирования: Голухова Е.З. Наиболее значимые исследования в кардиологии в 2020 г. *Креативная кардиология*. 2020; 14 (4): 307–12. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-4-307-312

Для корреспонденции: Голухова Елена Зеликовна, e-mail: egolukhova@yahoo.com

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.12.2020
Принята к печати 25.12.2020

E.Z. Golukhova

The most important trials in cardiology in 2020

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Elena Z. Golukhova, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief of Chair, Acting Head of Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Deputy Chief Editor of the Journal, orcid.org/0000-0002-6252-0322

2020 – was a year of COVID-19 pandemy, so the attention of medical and research world was focused on a new coronavirus infection. However cardiovascular mortality during this year increased significantly. While the health encounter, on the contrary, dramatically decreased during the lockdown period. The article is dedicated to the most important questions of 2020, including: treatment tactics in patients with chronic coronary heart disease, atrial fibrillation, anticoagulant therapy in patients with prosthetic valves, the latest approaches in the pharmacotherapy of heart diseases.

Keywords: atrial fibrillation; heart failure; COVID-19.

For citation: Golukhova E.Z. The most important trials in cardiology in 2020. *Creative Cardiology*. 2020; 14 (4): 307–12 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-4-307-312

For correspondence: Elena Z. Golukhova, e-mail: egolukhova@yahoo.com

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received December 21, 2020
Accepted December 25, 2020

2020 — год, который мы запоем на-долго. Мы не сможем его забыть прежде всего из-за пандемии, разнообразных политических событий и прочих потрясений. Многие потеряли своих родных и близких, большинство врачей посвятили этот период своей жизни героическим усилиям по борьбе с пандемией, часто — с риском для своей собственной жизни и жизни своих близких. Вот почему в лидеры исследований выходит COVID-19 и его разнообразные последствия.

Целый ряд исследований был сосредоточен на драматическом снижении объемов госпитализации больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в первой половине 2020 г. — до 40% по сравнению с цифрами за соответствующий период 2019 г. (по данным медицинской статистики клиник Великобритании) [1]. Возможно, это связано с опасениями пациентов заразиться COVID при госпитализации.

Анализ данных Национального центра статистики здравоохранения США позволил в определенной степени ответить на вопрос об изменениях показателей сердечно-сосудистой смертности после начала пандемии, а именно в период с середины марта по начало июня 2020 г. по сравнению с периодом, непосредственно предшествующим пандемии (начало января — середина марта 2020 г.) [2]. Изменения в показателях смертности были сопоставлены с аналогичными данными за тот же временной период 2019 г. Оказалось, что с начала января по начало июня 2020 г. было зарегистрировано всего 397 042 сердечно-сосудистых смертей. По сравнению с аналогичным периодом 2019 г. во время пандемии увеличилось число смертей от ишемической болезни сердца (ИБС) (коэффициент относительного изменения в расчете на 100 000 составил 1,11, доверительный интервал 1,04–1,18) и от причин, связанных с артериальной гипертензией (отношение рисков 1,17, доверительный интервал 1,09–1,26). Удивительно, но, по данным американских коллег, пандемия не привела

к повышению смертности от сердечной недостаточности (СН) и других болезней кровообращения. Наибольший прирост смертности наблюдался в городе Нью-Йорке от ИБС (2,39 (!), доверительный интервал 1,39–4,09) и последствий артериальной гипертензии (2,64, доверительный интервал 1,52–4,56), за ним следовали штаты Нью-Йорк, Нью-Джерси, Мичиган и Иллинойс [2].

Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ) провело по всему миру опрос о глобальных изменениях объемов процедур у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и особенностях функционирования медицинских практик в период пандемии. Всего в опросе участвовали 909 клиник и амбулаторий, выполняющих различные процедуры в 108 странах. Оказалось, что объемы выполняемых исследований снизились с марта 2019 г. по март 2020 г. на 49%, а при сравнении числа процедур, выполненных в марте 2019 г. по апрель 2020 г., разница составила уже 64%. Число ультразвуковых исследований уменьшилось на 59%, чреспищеводных эхокардиографических исследований (ЧПЭхоКГ) — на 76%, стресс-тестов — на 78%. Число коронароангиографий (включая компьютерную томографию (КТ) и инвазивные исследования) снизилось на 55%. Страны с низким доходом ассоциировались с еще более значимыми снижениями в числе выполняемых процедур (на 22%) [3].

Таким образом, *лечение неинфекционных заболеваний является в настоящее время ключевой задачей, имеющей приоритетное значение. Даже в период пандемии нельзя забывать, что сердечно-сосудистые заболевания были и остаются ведущей причиной смертности, а число смертей от болезней сердца и сосудов значительно превышает число летальных исходов от COVID-19.*

Цель этого небольшого пролога к последнему номеру нашего журнала уходящего года — короткий обзор наиболее значимых исследований по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний,

которые были завершены и опубликованы в 2020 г. несмотря на пандемию.

По мнению R.A. Harrington, C.M. Gibson, опубликовавших интервью с подобным названием в Medscape [4], возглавляет список лидеров исследование ISCHEMIA, главные результаты которого показали, что у больных стабильной ИБС с умеренно выраженной ишемией миокарда при отсутствии поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) инвазивная стратегия не улучшает выживаемость и не снижает риск развития инфаркта миокарда [5, 6]. В исследование были включены 5 179 больных из 37 стран, большинство из которых перенесли КТ-ангиографию для исключения поражения ствола ЛКА или необструктивного поражения коронарных артерий. Медиана наблюдений составила 3,2 года. Первичная композитная точка – смерть от сердечно-сосудистых причин, острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильная стенокардия, СН или реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца – развилась у 318 больных «инвазивной стратегии» и 352 пациентов консервативного ведения. Через 6 мес наблюдения кумулятивная частота неблагоприятных событий была значительно выше при инвазивном лечении, чем при медикаментозной терапии (5,3% против 3,4 соответственно), но через 5 лет соотношение изменилось в пользу некоторого снижения числа осложнений в группе инвазивных вмешательств (16,4% против 18,3). Перипроцедурный инфаркт миокарда явился основной причиной повышения наступления первичной точки в ранние сроки наблюдения; спонтанный ИМ обусловил более высокую частоту развития осложнений в отдаленные сроки при консервативном ведении. 4-летняя общая смертность составила около 6,4% в каждой группе. Изучение в этом исследовании подгруппы больных с хронической болезнью почек показало, что инвазивная стратегия также не имеет преимуществ в клинических исходах заболевания (напомним еще раз о критериях

включения и исключения больных в данном исследовании – см. выше). Отдельный анализ (J.A. Spertus et al.) ключевой вторичной конечной точки – симптомов стенокардии и качества жизни с помощью опросника SAQ у 4 617 больных – обнаружил лучшие показатели при выборе инвазивной стратегии [7].

В топ лидеров вошли также несколько исследований по фибрилляции предсердий (ФП). В исследование EAST-AFNET 4 включались пациенты с ФП (средний возраст около 70 лет) с минимальными симптомами заболевания, а также асимптомные больные [8]. Было показано, что стратегия раннего контроля ритма ассоциировалась с лучшими исходами, чем контроль частоты желудочковых сокращений. В это исследование вошло 2 789 больных, имеющих недавно диагностированную ФП (средние сроки с момента диагноза – 36 дней). Исследование было остановлено раньше планируемого срока (медиана наблюдений 5,1 года), поскольку частота наступления первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, прогрессирование СН или развитие ОКС) – было существенно ниже в группе контроля ритма – 3,9 событий (249 пациентов) против 5,0 событий (316 пациентов) на 100 человеко-лет. Синусовый ритм чаще регистрировался в группе контроля ритма (85, 82% через 1 и 2 года наблюдения) по сравнению с контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) (частота регистрации синусового ритма составила соответственно 66% – через год и 61% – через 2 года наблюдения). Отметим, что при этом до 20% больных ко второму году наблюдения перенесли аблацию. Возможное объяснение результатов исследования в пользу контроля ритма заключается в раннем вмешательстве – до наступления ремоделирования предсердий.

Исследования EARLY-AF (рандомизировано 303 больных) и STOP AF (рандомизировано 203 пациента) продемонстрировали, что раннее лечение с использованием

криоабляции у относительно молодых больных с сохранной фракцией выброса (ФВ) имеет лучшие результаты при краткосрочном наблюдении (эффективность оценивалась через 3 мес отмывочного периода) [9, 10]. Так, в исследовании EARLY-AF, в котором в качестве конечной точки использовали предсердную аритмию длительностью более 30 с, через год после процедуры синусовый ритм сохраняли 57% после абляции и 32% больных в группе ААТ. Наличие симптоматической терапии также указывало на преимущества абляции (соответственно 11% против 26). В исследовании STOP AF синусовый ритм сохраняли 75% больных после криоабляции и 45% – в группе ААТ. В обоих исследованиях выполнение интервенционной процедуры сопровождалось улучшением качества жизни при сопоставимом числе побочных эффектов. В комментариях авторы подчеркивают важность подбора «правильных» больных для получения хороших результатов.

Наконец, в исследовании RIVER было показано, что ривароксабан является безопасной и эффективной альтернативой варфарину у больных с ФП и биопротезом митрального клапана [11]. Рандомизированное исследование включало 1005 больных; первичная конечная точка – сочетание летального исхода, больших сердечно-сосудистых событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака, системные эмболии, тромбоз клапана, госпитализация из-за сердечной недостаточности) или большое кровотечение в течение 12 мес. Средние значения CHA₂DS₂-VASc составили 2,6, время в терапевтическом окне международного нормализованного отношения (МНО) в группе варфарина составило 65,5 дня. Среднее время до развития первичной точки в группе ривароксабана составило 347,5 дня и 340,1 дня – в группе варфарина. Летальные исходы в результате сердечно-сосудистых осложнений или тромбоэмболических осложнений развились у 3,4% в группе ривароксабана

и 5,1% – в группе варфарина; большие кровотечения наблюдались у 1,4 и 2,6% больных обеих групп соответственно.

Исследование POPular TAVI показало, что изолированный прием аспирина оказался лучше для больных после транскатетерной имплантации аортального клапана по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ) [12]. Согласно рекомендациям 2017 г., ДАТТ была рекомендована на сроки от 3 до 6 мес после процедуры. Мнение было основано на позиции экспертов, поскольку крупные рандомизированные исследования по данной теме не проводились. В цитируемое рандомизированное исследование были включены больные, не имеющие до операции показаний к назначению оральных антикоагулянтов. TAVI было выполнено у 665 пациентов (средний возраст 80 лет. Медиана STS 2,5%), которым назначался аспирин или аспирин в сочетании с клопидогрелом. Антитромботическую терапию продолжали в течение 3 мес после TAVI, после чего в любом случае переходили на изолированный прием аспирина. Пациенты, получающие аспирин, имели меньшую частоту кровотечений (15,1% против 26,6 соответственно) при сопоставимой частоте тромботических осложнений [12].

Новая глава в фармакотерапии заболеваний сердца связана с использованием ингибитора АТФазы миозина mavacamten для лечения симптоматичной обструктивной кардиомиопатии. Mavacamten существенно улучшал переносимость физических нагрузок, облегчал симптоматику и повышал качество жизни данной категории больных – логично ожидать его одобрения для широкого клинического использования; с этой целью планируются следующие более крупные исследования. В относительно небольшом исследовании EXPLORER-HCM, включавшем 251 больного с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМП) и обструкций выводного отдела левого желудочка (ЛЖ) более 50 мм рт. ст., использование препа-

рата приводило к существенному снижению градиента [13]. Через 30 нед лечения препаратом первичная конечная точка — улучшение показателей пикового потребления кислорода более 1,5 мл/кг/мин и снижение СН по крайней мере на 1 класс по NYHA — существенно чаще достигалась на фоне приема препарата по сравнению с плацебо (37% против 17), эффект был особенно значим у больных, исходно не принимавших бета-блокаторы. К тому же препарат существенно превзошел плацебо в снижении постнагрузочного градиента в выводном отделе ЛЖ (разница составила около 36 мм) и улучшении качества жизни.

В последние годы расширился перечень препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности — мы получили в свой арсенал ингибиторы глюкозо-натриевого транспортера 2 (SGLT2). Активно разрабатываются новые классы препаратов — ингибиторы гуанинциклазы. Сразу две компании активно рассматривают регистрацию нового препарата для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) для больных со сниженной ФВ ЛЖ, мышечно-активного препарата — первого в своем роде низкомолекулярного перорального селективного активатора кардиомиозина — омекаптив мекарбил. Препарат, относящийся к новому классу лекарственных средств, активирует белок, ответственный за превращение химической энергии в механическое движение, приводящее к сокращению сердца; улучшение систолической функции осуществляется за счет продления систолического выброса и увеличения ударного объема, причем в отличие от других инотропных средств данный процесс происходит без потребления дополнительной АТФ-энергии и кислорода и не опосредуется изменениями внутриклеточной концентрации кальция в кардиомиоцитах. Омекаптив мекарбил стабилизирует предшаговую конформацию миозина, предоставляя большему количеству его головок участвовать в сокращении в период систолы (по аналогии с тем, как

если бы большее число рук тянуло веревку). Препарат проходит III фазу клинических испытаний — GALACTIC-HF (8 256 больных) и METEORIC-HF (n = 270) у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), которым его назначали в дополнение к стандартной терапии ХСН. Первое исследование рассматривает гипотезу увеличения сроков наступления сердечно-сосудистой смерти или первого усугубления сердечной недостаточности. Второе — изучает изменение физической работоспособности и динамику пикового потребления кислорода при проведении кардиореспираторного тестирования. Промежуточные результаты показывают, что применение омекаптива мекарбила может быть эффективно у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ без нежелательного взаимодействия с базовой терапией ХСН [14].

Как и в прошлые годы, внимание кардиологов привлек колхицин. Интерес к препарату понятен — это потенциальная возможность противовоспалительного эффекта, что было ранее продемонстрировано в исследовании COLCOT у больных с недавним инфарктом миокарда [15]. T.S.J. Opstal et al. выполнили протеомный анализ плазмы крови пациентов до и через 30 дней назначения колхицина [16]. Применение колхицина было ассоциировано со значительным ослаблением инфламмосомы NLRP3 и снижением интерлейкинов 18, 6 и агонистов рецепторов IL-1. S.M. Nidorf et al. изучали использование колхицина против плацебо у 5 522 больных стабильной ИБС (средний возраст 66 лет, женщины составили 15%) [17]. При медиане наблюдения 29 мес первичная конечная точка (сердечная сосудистая смерть, ОИМ, ишемический инсульт или реваскуляризация) была существенно ниже в группе колхицина по сравнению с плацебо (6,8% против 9,6). Вторичная точка (комбинация сердечно-сосудистой смертности, ОИМ, ишемического инсульта) — также была снижена в группе колхицина (4,2% против 5,7). При этом именно

в этой группе общая и не сердечная смертность оказалась выше по сравнению с контрольной группой, что требует дополнительного анализа и комментария.

В заключение этого короткого обзора хочу поблагодарить всех медиков за их героический труд и пожелать здоровья и успехов всему нашему врачебному сообществу, а также нашим пациентам. Пусть Новый год принесет новые возможности и перспективы в нашей каждодневной врачебной и исследовательской практике.

Литература/References

1. Mafham M.M., Spata E., Goldacre R. et al. COVID 19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet*. 2020; 396 (10248): 381–9.
2. Wadhwa R., Shen Ch., Gondi S. et al. Cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021; 77 (2): 159–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.055
3. Einstein A., Shaw L., Hirschfeld C. et al. International impact of COVID-19 on the diagnosis of heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021; 77 (2): 173–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.054
4. Harrington R.A., Gibson C.M. Top cardiology trials of 2020 in review. *Medscape*. December 15, 2020.
5. Krumholz H.M. What can we learn from the ISCHEMIA Trial? 2020. *Thebmj* opinion.
6. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R. et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382: 1395–407.
7. Spertus J.A., Jones P.G., Maron D.J., O'Brien S.M., Reynolds H.R., Rosenberg I. et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382: 1408–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1916370
8. Kirchhof P., Camm A.J., Goette A., Brandes A., Eckardt L., Elvan A. et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383: 1305–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422
9. Andrade J.G., Wells G.A., Deyell M.W., Bennett M., Essebag V., Champagne J. et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2021; 384: 305–15. DOI: 10.1056/NEJMoa2029980
10. Wazni O.M., Dandamudi G., Sood N., Hoyt R., Tyler J. et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2021; 384: 316–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2029554
11. Guimarães H.P., Lopes R.D., de Barros e Silva P.G.M., Liporace I.L., Sampaio R.O., Tarasoutchi F. et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N. Engl. J. Med*. 2020. 383: 2117–26. DOI: 10.1056/NEJMoa2029603
12. Brouwer J., Nijenhuis V.J., Delewi R., Hermanides R.S., Holvoet W., Dubois C.L.F. et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383: 1447–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2017815
13. Olivotto I., Oreziak A., Barriales-Villa R., Abraham T.P., Masri A., Garcia-Pavia P. et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 396: 759–69. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X
14. Teerlink J.R., Diaz R., Felker G.M., McMurray J.J.V., Metra M., Solomon S.D. et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC-HF. *J. Am. Coll. Cardiol. Heart Fail*. 2020; 8 (4): 329–40.
15. Tardif J.-C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381: 2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
16. Opstal T.S.J., Hoogeveen R.M., Fiolet A.T.L., Silvis M.J.M., Salem S.H.K., Bax W.A. et al. Colchicine attenuates inflammation beyond the inflammasome in chronic coronary artery disease. A LoDoCo2 Proteomic Substudy. *Circulation*. 2020; 142: 1996–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050560
17. Nidorf S.M., Fiolet A.T., Eikelboom J.W. et al. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *Am. Heart J*. 2019; 218: 46–56.