

ТОП-5 РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, представленных на конгрессе ESC 2020 года

1. **EMPEROR-Reduced.** Исследование исходов эмпаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса.

Описание:

Целью исследования было оценить безопасность и эффективность эмпаглифлозина у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF), независимо от статуса диабета.

Дизайн исследования

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1: 1 либо к эмпаглифлозину 10 мг (n = 1863), либо к плацебо (n = 1867). Все пациенты получали соответствующее лечение сердечной недостаточности.

- Общее количество участников: 3730
- Продолжительность наблюдения: 16 месяцев (медиана)
- Средний возраст пациента: 67 лет.
- Доля женщин: 24%

Критерии включения:

- Возраст ≥ 18 лет
- Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс II / III / IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)
- ФВ левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$
- Госпитализация на СН в течение 12 месяцев
- N-концевой натрийуретический пептид про – В-типа (NT-proBNP ≥ 600 пг / мл, если EF $\leq 30\%$; ≥ 1000 пг / мл, если EF 31-35%; ≥ 2500 пг / мл, если EF $> 35\%$)
- При сопутствующей фибрилляции предсердий пороговые значения удваивались

Критерий исключения:

- Острый коронарный синдром, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение 90 дней.
- Кандидат для ортотопической трансплантации сердца, в настоящее время имплантировано вспомогательное устройство ЛЖ
- Кардиомиопатия (инфильтративная, ГКМП, болезни накопления, болезни перикарда, на фоне химиотерапии в течение 12 месяцев).
- Тяжелая болезнь клапанов сердца.
- Острая декомпенсированная СН
- Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) или сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) в течение 3 месяцев

Другие характерные особенности / характеристики:

- Белые 70%, азиаты 18%
- Северная Америка: 11%, Европа: 36%, Азия: 13%, Латинская Америка: 34%
- Функциональный класс II по NYHA: 75%
- Средняя ФВЛЖ: 27%
- Диабет 2 типа: 50%
- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 60 : 48%

- Лекарства: ИАПФ/БРА: 70%, ингибитор рецептора ангиотензина-неприлизина: 19%, антагонист рецептора минералокортикоидов: 71%, бета-блокатор: 94%
- ИКД: 31%, СРТ 12%

Основные выводы:

Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация при сердечной недостаточности) для эмпаглифлозина по сравнению с плацебо, составил 19,4% против 24,7% (отношение рисков [HR] 0,75, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,65–0,86, $p < 0,001$)

- Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний: 10% против 10,8% (ОР 0,92, 95% ДИ 0,75–1,12)
- Госпитализация при СН: 13,2% против 18,3% (отношение рисков 0,69, 95% ДИ 0,59–0,81).

Вторичные конечные точки:

- Всего госпитализаций: 388 против 553 ($p < 0,001$).
- Комбинированный почечный исход (хронический гемодиализ, трансплантация почки, значительное устойчивое снижение рСКФ): 1,6 против 3,1 (ОР 0,50, 95% ДИ 0,32–0,77, $p < 0,01$)
- Смертность от всех причин: 13,4% против 14,2% (ОР 0,92, 95% ДИ 0,77–1,10, $p > 0,05$)
- Впервые возникший диабет 2 типа среди пациентов с преддиабетом: 11,2% против 12,6% ($p > 0,05$)
- Изменение гемоглобина A1c от исходного уровня до 52 недели (пациенты с диабетом): -0,28 против -0,12% ($p < 0,05$)
- Систолическое артериальное давление -2,4 против -1,7 мм рт. Ст. ($P > 0,05$)
- Подтвержденное гипогликемическое событие: 1,4% против 1,5%

Заключение:

Результаты этого исследования показывают, что эмпаглифлозин превосходит плацебо в улучшении исходов при сердечной недостаточности у пациентов с симптоматической стабильной HFrEF ($EF \leq 40\%$) на отличной базовой лекарственной терапии, ориентированной на рекомендации, независимо от статуса диабета. Преимущество в первую очередь обусловлено сокращением госпитализаций с сердечной недостаточностью. Также отмечалось улучшение почечных исходов. Это очень важное исследование, которое отражает аналогичные результаты исследования DAPA-HF для дапаглифлозина. Даже пациенты с тяжелой дисфункцией ЛЖ оказались в выигрыше. Несмотря на то, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) были представлены в качестве препаратов для лечения диабета 2 типа, результаты исследования EMPA-REG OUTCOME и других показали явное преимущество при лечении сердечной недостаточности. В этом испытании участвовала специальная популяция с сердечной недостаточностью, и оно окончательно показало пользу у этой популяции пациентов, независимо от статуса диабета. Эти препараты, вероятно, будут играть важную роль в будущих руководствах по ведению пациентов с сердечной недостаточностью.

Ссылки:

Packer M, Anker SD, Butler J, et al., on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;Aug 29:[Epub ahead of print].

2. COLCOT. Исследование результатов сердечно-сосудистых заболеваний колхицином

Описание:

Целью исследования было оценить колхицин по сравнению с плацебо, назначенным в течение 30 дней после инфаркта миокарда.

Дизайн исследования

- Рандомизированное двойное слепое параллельное

Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда в течение последних 30 дней, были рандомизированы для получения колхицина 0,5 мг в день ($n = 2366$) по сравнению с плацебо ($n = 2379$).

- Общее количество участников: 4 745 человек.
- Продолжительность наблюдения: в среднем 22,6 месяца.
- Средний возраст пациента: 61 год.
- Доля женщин: 20%
- Процент больных диабетом: 20%

Критерии включения:

- Инфаркт миокарда в течение последних 30 дней и завершение всей запланированной коронарной реваскуляризации.

Критерий исключения:

- Инфаркт миокарда 2 типа
- Тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка или сердечная недостаточность.
- Инсульт в течение последних 3 месяцев.
- Аортокоронарное шунтирование в течение последних 3 лет
- Рак за последние 3 года.
- Воспалительное заболевание кишечника или хроническая диарея, нервно-мышечное заболевание, серьезное заболевание печени или почек, злоупотребление наркотиками или алкоголем, терапия глюкокортикоидами или чувствительность к колхицину в анамнезе.

Другие характерные особенности / характеристики:

- 93% подверглись чрескожному коронарному вмешательству по поводу инфаркта миокарда.
- Среднее время от инфаркта миокарда до рандомизации составило 13,5 дней.

Основные результаты:

Первичная конечная точка эффективности - смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, инсульт, реанимационная остановка сердца или срочная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, ведущей к реваскуляризации, - наблюдались у 5,5% пациентов в группе колхицина по сравнению с 7,1% в группе плацебо ($p = 0,02$).

Вторичные конечные точки:

- Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний: 0,8% в группе колхицина по сравнению с 1,0% в группе плацебо ($p =$ незначительно)
- Инсульт: 0,2% в группе колхицина по сравнению с 0,8% в группе плацебо ($p < 0,05$).
- Неотложная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, ведущей к реваскуляризации: 1,1% в группе колхицина по сравнению с 2,1% в группе плацебо ($p < 0,05$)
- Инфекция: 2,2% в группе колхицина по сравнению с 1,6% в группе плацебо ($p = 0,15$)
- Диарея: 9,7% в группе колхицина по сравнению с 8,9% в группе плацебо ($p = 0,35$).

- Колхицин, начатый в течение 0–3 дней после инфаркта миокарда, по-видимому, снижает количество побочных ишемических явлений по сравнению с плацебо (HR 0,52, $p = 0,007$).
- Генетические ассоциации были обнаружены с сердечно-сосудистыми конечными точками и желудочно-кишечными событиями у пациентов, получавших колхицин.

Экономическая эффективность:

- Средние общие затраты на одного пациента были снижены на 47% в течение испытательного периода и на 69% в течение всего срока наблюдения.
- Увеличение количества лет жизни с поправкой на качество

Заключение:

Среди пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, низкие дозы колхицина были эффективны для предотвращения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо. Преимущество было в первую очередь связано с уменьшением частоты инсультов и срочной госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии, ведущей к реваскуляризации. Исследуемый препарат хорошо переносился и ассоциировался с аналогичной частотой инфекций и диареи по сравнению с плацебо. Колхицин также оказался рентабельным. Предполагалось, что польза колхицина связана с противовоспалительными свойствами препарата.

Ссылка:

Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT) *Eur Heart J* 2020;Aug 29:[Epub ahead of print]

3. АТРСІ. Эффективность и безопасность триметазида у пациентов, получавших чрескожное коронарное вмешательство

Описание:

Целью исследования было оценить триметазидин по сравнению с плацебо среди пациентов с недавним чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Триметазидин - антиангинальное средство, улучшающее энергетический обмен ишемизированного миокарда.

Дизайн исследования

- Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое

Подходящие пациенты были рандомизированы в группу триметазида в дозе 35 мг два раза в день ($n = 2\ 998$) по сравнению с плацебо ($n = 3\ 009$).

- Общее количество участников: 6007
- Продолжительность наблюдения: 47,5 месяцев.
- Средний возраст пациента: 60,9 года.
- Доля женщин: 23%

Критерии включения:

- возраст от 21 до 85 лет
- ЧКВ при стабильной или нестабильной ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST) в течение последних 30 дней.

Основные результаты:

Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу сердечных приступов, рецидивирующая / стойкая стенокардия, ведущая к добавлению, переключению или усилению антиангинальной терапии или коронарной ангиографии) наблюдались у 23,3% в группе триметазидина по сравнению с 23,7% в группе плацебо ($p = 0,73$). Не было различий в первичных результатах в зависимости от планового или срочного ЧКВ.

Вторичные конечные точки:

- Стенокардия, требующая госпитализации: 17,9% в группе триметазидина против 17,1% в группе плацебо ($p =$ незначительно)
- Серьезные побочные эффекты, возникшие в связи с лечением: 40,9% в группе триметазидина против 41,1% в группе плацебо ($p =$ незначительно)

Заключение:

Среди пациентов, недавно перенесших ЧКВ, триметазидин не превосходил плацебо в снижении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Частота событий в этом исследовании была ниже ожидаемой и, возможно, способствовала нулевому результату.

Ссылка:

Ferrari R, Ford I, Fox K, et al., on behalf of the ATPCI Investigators. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;Aug 30:[Epub ahead of print].

4. EAST-AFNET 4. Раннее лечение фибрилляции предсердий для исследования профилактики инсульта

Описание:

Целью исследования было сравнить безопасность и эффективность катетерной абляции по сравнению с лекарственной терапией для лечения пациентов с впервые возникшей или нелеченной фибрилляцией предсердий (ФП).

Дизайн исследования

Пациенты с диагнозом ФП в течение 1 года были рандомизированы в соотношении 1: 1 либо для контроля ритма ($n = 1395$), либо для оказания обычной помощи ($n = 1394$). Для раннего контроля ритма потребовались антиаритмические препараты или абляция ФП, а также кардиоверсия персистирующей ФП, которые должны были быть начаты сразу после рандомизации. В группе сравнения была выбрана тактика контроля частоты сердечных сокращений.

- Общее количество пациентов: 2 789 человек.
- Срок наблюдения: 5,1 года.
- Средний возраст пациента: 70,3 года.
- Доля женщин: 46%

Критерии включения:

- Ранняя ФП (ФП диагностируется в течение 1 года) и возраст > 75 лет и перенесенная ранее транзиторная ишемическая атака (ТИА) или инсульт, ИЛИ
- Соответствует двум из следующих критериев: возраст > 65 лет, женский пол, сердечная недостаточность (СН), гипертония, сахарный диабет, тяжелая ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, гипертрофия левого желудочка (толщина МЖП > 15 мм).

Другие характерные особенности / характеристики:

- Впервые выявленная ФП: 38%, пароксизмальная: 36%
- Среднее количество дней с момента постановки диагноза ФП: 36.

- СН: 29%
- Анамнез инсульта / ТИА: 11%
- Пероральный антикоагулянт: 90%.
- Бета-блокатор: 80%

В группе контроля ритма первоначальным выбором стратегии был флекаинид 36%, амиодарон 20%, абляция ФП 8%.

Основные результаты:

Испытание было прекращено досрочно из-за эффективности. Первичный исход, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или острого коронарного синдрома (ОКС), для контроля ритма по сравнению с обычным лечением, составил 3,9 против 5,0 / 100 человеко-лет (P-Y) (отношение рисков [HR] 0,79, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,66–0,94, $p = 0,005$)

- Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний: 1 против 1,3 / 100 P-Y (ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–0,98)
- Инсульт: 0,6 против 0,9 / 100 P-Y (HR 0,65, 95% ДИ 0,44–0,98)
- Госпитализация при СН: 2,1 против 2,6 / 100 в год
- Госпитализация с ОКС: 0,8 против 1,0 / 100 в год.

Вторичные результаты контроля ритма по сравнению с обычным подходом:

- Количество дней в больнице: 5,8 против 5,1 дней.
- Изменение фракции выброса левого желудочка через 2 года: 1,5 против 0,8%
- Синусовый ритм: 82,1% против 60,5% ($p < 0,05$)
- Смертность от всех причин: 9,9% против 11,8%.
- Нежелательное явление, связанное с терапией, контролирующей ритм: 4,9% против 1,4%

Заключение:

Результаты этого важного исследования показывают, что стратегия контроля ритма превосходит обычную помощь (контроль частоты сердечных сокращений в большинстве случаев) в улучшении сердечно-сосудистых исходов через 5 лет среди пациентов с недавним диагнозом ФП и сопутствующих сердечно-сосудистых состояний. Было отмечено значительное снижение основной комбинированной конечной точки, а также смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта.

Результаты этого испытания отличаются от других подобных испытаний, таких как SABANA-AF, AFFIRM и RACE. Одно различие заключается в составе популяции - недавнее начало (в течение 12 месяцев) в EAST-AFNET 4 по сравнению с более устойчивой ФП в других исследованиях. В текущем исследовании также был достаточно высокий уровень абляции ФП (8% при включении, 20% через 5 лет).

Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al., on behalf of the EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;Aug 29:[Epub ahead of print].

5. PARALLAX. Исследование ингибитора рецептора ангиотензина и неприлизина по сравнению с индивидуальной медикаментозной терапией сопутствующих заболеваний у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса

Целью исследования было оценить эффективность ингибитора неприлизина рецептора ангиотензина (сакубитрил / валсартан) по сравнению с индивидуализированной

медикаментозной терапией среди пациентов с сохраненной или средней фракцией выброса.

Дизайн исследования

- Рандомизированное двойное слепое

Приемлемые пациенты были рандомизированы на прием сакубитрила / валсартана (n = 1286) по сравнению с индивидуализированной медикаментозной терапией (n = 1286). Пациентам был назначен один из трех вариантов: 1) сакубитрил / валсартан 93/103 мг два раза в день по сравнению с эналаприлом 10 мг два раза в день, 2) сакубитрил / валсартан 93/103 мг два раза в день по сравнению с валсартаном 160 мг два раза в день, или 3) сакубитрил / валсартан 93/103 мг два раза в день по сравнению с плацебо.

- Общее количество пациентов: 2 572 человека.
- Продолжительность наблюдения: 24 недели.
- Средний возраст пациента: 73 года.
- Доля женщин: 50%
- Процент больных диабетом: 39%

Критерии включения:

- возраст ≥ 45 лет
- Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $> 40\%$
- Класс СН II-IV NYHA, требующий диуретиков
- Увеличение левого предсердия и / или гипертрофия ЛЖ.
- Пациенты, принимающие ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина по поводу артериальной гипертензии.
- Суммарный клинический балл по опроснику по кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ-CSS) < 75
- N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (NT-proBNP) > 220 пг / мл, если нет фибрилляции предсердий, или > 600 пг / мл, если фибрилляция предсердий

Критерий исключения:

- Острая декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Расстояние ходьбы ограничено некардиальной сопутствующей патологией.
- Альтернативный диагноз для таких симптомов, как хроническая обструктивная болезнь легких.
- Систолическое артериальное давление < 110 мм рт. Ст. Или ≥ 180 мм рт. Ст.

Основные результаты:

Изменение дистанции при 6-минутной ходьбе от исходного уровня до 24-й недели, был сходным при приеме сакубитрила / валсартана и индивидуализированной медикаментозной терапии (скорректированная средняя разница -2,5, $p = 0,24$).

Изменение NT-proBNP по сравнению с исходным уровнем до 12 нед., было лучше в группе сакубитрил / валсартан по сравнению с индивидуализированной медикаментозной терапией (скорректированное среднее геометрическое соотношение 0,84, $p < 0,0001$).

Вторичные конечные точки:

- Изменение класса по NYHA по сравнению с исходным уровнем до 24 недели было одинаковым для сакубитрила / валсартана и индивидуализированной медикаментозной терапии (отношение шансов 1,01, $p = 0,93$).
- Изменение KCCQ-CSS по сравнению с исходным уровнем до 24-й недели было сходным для сакубитрила / валсартана и индивидуализированной медикаментозной терапии (среднее значение наименьшего квадрата разницы 0,52, $p = 0,48$).

- Пациенты с ≥ 1 серьезным нежелательным явлением: 14,5% при приеме сакубитрила / валсартана против 14,9% при индивидуальной медикаментозной терапии.
- Изменение рСКФ: -1,47 мл / мин / 1,73 м² при использовании сакубитрила / валсартана против -2,57 мл / мин / 1,73 м² при индивидуализированной медикаментозной терапии ($p = 0,016$).
- Смерть в результате сердечной недостаточности или госпитализации с сердечной недостаточностью: (риск 0,64, $p = 0,034$, предпочтение сакубитрила / валсартана по сравнению с индивидуальной медикаментозной терапией).

Заключение:

У пациентов с сердечной недостаточностью из-за сохраненной или средней фракции выброса применение ингибитора рецептора ангиотензина неприлизина по сравнению с индивидуализированной медикаментозной терапией было связано со снижением NT-proBNP, однако не было связано с улучшением дистанции 6-минутной ходьбы, KCCQ-CSS или класса NYHA. Сакубитрил / валсартан по сравнению с индивидуализированной медикаментозной терапией ассоциировался с уменьшением случаев смерти или госпитализации при сердечной недостаточности и замедлением снижения функции почек.