

Новости кардиологии

Вутризиран улучшает выживаемость пациентов с транстретиновой амилоидной кардиомиопатией

Вутризиран (vutrisiran, Alnylam Pharmaceuticals) снизил общую смертность и частоту повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с транстретиновой амилоидной кардиомиопатией (ТТАК) в исследовании HELIOS-B [1]. Это позволяет предположить, что у пациентов с этим смертельным заболеванием вскоре появится второй класс препаратов для замедления его прогрессирования.

Транстретиновый амилоидоз возникает в результате накопления амилоидных фибрилл из аномально агрегированного белка транстретина (ТТ) во многих органах, включая сердце, что вызывает кардиомиопатию, прогрессирующую сердечную недостаточность и смерть. В последние годы благодаря прогрессу визуализирующих методов и скринингу групп риска стало понятно, что ТТАК встречается гораздо чаще, чем считалось ранее (у 6–28% пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и гипертрофией левого желудочка, у 13–16% пациентов, направленных на транскатетерную имплантацию аортального клапана).

В лечении амилоидоза разрабатывается несколько направлений, включая редактирование генов и использование моноклональных антител. Тафамидис, первый препарат, одобренный для лечения этого заболевания в 2019 г., представляет собой стабилизатор ТТ, который предотвращает его неправильное свертывание. Благоприятное влияние тафамидиса на снижение смертности от всех причин и частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам было показано в исследовании ATTR-ACT, несмотря на его небольшую статистическую мощность (440 пациентов) [2]. Другой стабилизатор ТТ, акорамидис, также продемонстрировал эффективность в отношении аналогичной конечной точки. К сожалению, у части пациентов заболевание прогрессирует, несмотря на применение тафамидиса, что обуславливает необходимость поиска новых решений проблемы. Вутризиран имеет другой механизм действия (gen silencer): он интерферирует с РНК, что ингибирует печеночную РНК-мессенджер ТТ и приводит к быстрому разрушению патогенного белка, до того как образуются мономеры амилоида.

В двойном слепом рандомизированном исследовании HELIOS-B 655 пациентов с ТТАК были рандомизированы

для получения вутризирана в дозе 25 мг путем подкожной инъекции или плацебо каждые 12 нед в течение 36 мес. Исходно 40% участников исследования уже принимали тафамидис.

События комбинированной первичной конечной точки – совокупность смерти по любой причине и повторных сердечно-сосудистых событий (госпитализации из-за сердечно-сосудистых заболеваний или срочные визиты в связи с сердечной недостаточностью) – регистрировались на 28% реже в группе вутризирана, чем в группе плацебо (163 и 202 пациента соответственно; отношение рисков (ОР) 0,72; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,93; $p = 0,01$).

Стабильная эффективность вутризирана была отмечена во всех подгруппах, включая пациентов, исходно принимавших тафамидис: он привел к снижению вероятности событий первичной конечной точки на 33% у пациентов, получавших вутризиран в качестве монотерапии (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49–0,93; $p = 0,02$), и на 21% у тех, кто также принимал тафамидис (ОР 0,79).

Вторичные конечные точки включали смерть по любой причине, изменения расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (6-МТ), и результатов Канзасского опросника по кардиомиопатии. В общей выборке за 42 мес наблюдения было отмечено значительное снижение смертности (ОР 0,65; 95% ДИ 0,46–0,90; $p = 0,01$). В группе вутризирана уменьшение расстояния, пройденного в 6-МТ, ухудшение субъективной оценки состояния здоровья и качества жизни были менее существенными, в том числе в подгруппе монотерапии.

У пациентов с ранними стадиями заболевания влияние на все конечные точки было особенно выраженным, что указывает на необходимость начинать лечение как можно раньше.

Еще одно преимущество вутризирана заключается в возможности измерения уровня ТТ для оценки эффективности лечения, что невозможно при применении тафамидиса.

Частота побочных реакций (99% в группе вутризирана и 98% в группе плацебо) и серьезных нежелательных явлений (62 и 67% соответственно) была сопоставимой.

Хотя вутризиран еще не одобрен регулирующими органами, опубликованные данные позволяют рассматривать его в качестве нового стандарта лечения пациентов с ТТАК, как препарат первой линии при недавно диагностированном заболевании и в качестве средства замены или дополнительной терапии у пациентов, уже получающих тафамидис. Выживаемость в исследованиях у пациентов с ТТАК при использовании плацебо составляет всего 57% за 6 лет,

Материал подготовлен А.В. Мелеховым (докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва).

применение вутризирана позволяет улучшить этот показатель до 80%.

Последующие исследования будут посвящены сопоставлению эффектов тафамидиса и вутризирана, а также комбинированной терапии этими препаратами в сравнении с монотерапией.

1. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD et al.; HELIOS-B Trial Investigators. Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine* 2024 Aug 30. doi: 10.1056/NEJMoa2409134. Online ahead of print.
2. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine* 2018 Sep;379(11):1007–16.

RESHAPE-HF2 и MATTERHORN: преимущества транскатетерной краевой пластики створок митрального клапана при вторичной митральной регургитации

Взгляды на эффективность малоинвазивных хирургических вмешательств для коррекции вторичной митральной регургитации (МР) при сердечной недостаточности могут измениться благодаря результатам 2 крупных рандомизированных исследований. Исследование RESHAPE-HF2 показало, что транскатетерная краевая пластика створок митрального клапана (ТКПМК) имеет преимущество перед медикаментозной терапией в соответствии с рекомендациями, а исследование MATTERHORN показало, что ТКПМК не уступает хирургическому вмешательству [1, 2].

Ранее проведенные исследования в этой области демонстрировали противоречивые результаты. Так, в исследовании COAPT (n = 614) были отмечены преимущества ТКПМК перед медикаментозным лечением, но у пациентов с тяжелой МР [3]. В более позднем исследовании MITRA-FR, в которое включались также пациенты с меньшей выраженностью МР, преимуществ ТКПМК перед медикаментозной терапией выявить не удалось, возможно, из-за меньшей статистической мощности исследования (n = 304) [4].

В исследовании RESHAPE-HF2 505 пациентов с сердечной недостаточностью и функциональной МР средней и тяжелой степени были рандомизированы в группу ТКПМК, в которой проводилась пластика митрального клапана с помощью устройства MitraClip (Abbott) плюс рекомендованная медикаментозная терапия, или в контрольную группу, в которой проводилась только медикаментозная терапия.

Через 24 мес события первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) регистрировались на 30% реже в группе ТКПМК, чем в контрольной группе (37 и 58,9 события на 100 пациенто-лет соответственно; отношение рисков (ОР) 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ)

0,48–0,85; p = 0,002). Частота госпитализаций в связи с хронической сердечной недостаточностью составила 26,9 и 46,6 на 100 пациенто-лет соответственно (ОР 0,59; 95% ДИ 0,42–0,82; p = 0,002). Качество жизни, оцениваемое по Канзасскому опроснику по кардиомиопатии, также статистически значимо более выражено улучшилось в группе ТКПМК (на $21,6 \pm 26,9$ балла по сравнению с $8,0 \pm 24,5$ балла в контрольной группе; средняя разница 10,9 балла; 95% ДИ 6,8–15,0; p < 0,001). Нежелательные явления, связанные с имплантацией устройства, зафиксированы у 4 пациентов (1,6%).

Результаты ранее проведенного исследования COAPT сделали ТКПМК стандартом для пациентов с тяжелой МР, возможно, новые данные исследования RESHAPE-HF2 приводят к расширению показаний для этой процедуры на пациентов с умеренной МР. Вероятно, для этого потребуются проведение исследования исключительно в когорте пациентов с умеренной МР.

В исследование MATTERHORN было включено 210 пациентов с сердечной недостаточностью и вторичной МР, у которых, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, сохранялись симптомы. Пациенты были рандомизированы для проведения ТКПМК с использованием устройства MitraClip или хирургической пластики/протезирования митрального клапана. Дизайн исследования был направлен на выявление как минимум не меньшей эффективности (noninferiority) ТКПМК. Комбинированная первичная конечная точка эффективности включала смерть, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, повторную операцию на митральном клапане, имплантацию устройства вспомогательного кровообращения и инсульт в течение 1 года после вмешательства. Первичной конечной точкой безопасности было сочетание значимых нежелательных явлений в течение 30 дней после вмешательства.

Средний возраст пациентов составил $70,5 \pm 7,9$ года, доля женщин – 39,9%, средние значения фракции выброса левого желудочка – $43,0 \pm 11,7\%$. В течение 1 года в группе ТКПМК было зафиксировано меньше событий первичной конечной точки, чем в группе хирургического вмешательства (16 из 96 пациентов с доступными данными против 20 из 89 пациентов, или 16,7 против 22,5%; средняя разница –6 процентных пунктов; 95% ДИ –17–6; p < 0,001 для не меньшей эффективности). События первичной конечной точки безопасности были зарегистрированы у 15 из 101 пациента с доступными данными в группе ТКПМК и у 51 из 93 пациентов в группе хирургического вмешательства (14,9 и 54,8% соответственно; средняя разница –40 процентных пунктов; 95% ДИ –51 ... –27; p < 0,001).

Интерпретация данных этого исследования требует определенной осторожности. Высказана критика в отношении адекватности поставленного для доказательства не меньшей эффективности порога (17,5%), большой доли пациентов, потерянных для наблюдения (8%). Определен-

ный скепсис связан также с тем, что 3% пациентов, подвергшихся ТКПМК во время первичной госпитализации, потребовалось повторное хирургическое вмешательство. Кроме того, наблюдение в течение 1 года может быть недостаточным для сопоставления долговременных эффектов ТКПМК с хирургическим вмешательством. Чаще всего хирургическая операция позволяет радикально восстановить функцию клапана. При этом в группе ТКПМК через 1 год степень МР оценивалась как 2+ или ниже у меньшего числа пациентов, чем в группе хирургического вмешательства (73 против 98%).

Если результаты исследования COAPT экстраполировать на популяцию MATTERHORN, то при продлении наблюдения до 3 лет можно предсказать клиническое ухудшение (сердечную недостаточность $\geq$ III функционального класса или смерть) у большинства пациентов в обеих группах. Кроме того, существуют центры, в которых результаты хирургического лечения МР лучше тех, которые наблюдались в исследовании MATTERHORN. Таким образом, окончательный ответ на вопрос о наилучшем способе коррекции МР требует проведения дальнейших исследований.

1. Anker SD, Friede T, von Bardeleben RS et al.; RESHAPE-HF2 Investigators. Transcatheter valve repair in heart failure with moderate to severe mitral regurgitation. *The New England Journal of Medicine* 2024 Aug 31. doi: 10.1056/NEJMoa2314328. Online ahead of print.
2. Baldus S, Doenst T, Pfister R et al.; MATTERHORN Investigators. Transcatheter repair versus mitral-valve surgery for secondary mitral regurgitation. *The New England Journal of Medicine* 2024 Aug 31. doi: 10.1056/NEJMoa2408739. Online ahead of print.
3. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT et al.; COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine* 2018 Dec;379(24):2307-18.
4. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G et al.; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *The New England Journal of Medicine* 2018 Dec;379(24):2297-306.

Доказано отсутствие необходимости в пролонгированной антикоагуляции после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST: исследование RIGHT

До настоящего времени доказательных данных относительно того, следует ли прекращать антикоагулянтную терапию после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСнСТ), не было, что отражалось в отсутствии соответствующих рекомендаций в профильных европейских и американских руководствах. Тем не менее данные исследований реальной клинической практики позволяли предположить, что нередко используемая пост-

процедурная антикоагуляция может улучшить исходы за счет предотвращения тромботических или ишемических осложнений после первичного ЧКВ.

Для устранения этого пробела в знаниях было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование RIGHT, инициированное китайской исследовательской группой в сотрудничестве с экспертами из исследовательской группы ACTION во Франции [1]. Набор пациентов осуществлялся в 53 центрах в Китае. В исследование было включено 2989 пациентов с ОКСнСТ, подвергшихся ЧКВ и получавших бивалирудин во время и в течение 4 ч после его проведения, которые были рандомизированы в группу пролонгированной антикоагуляции (ПАК) (нефракционированный гепарин (НФГ) внутривенно 10 ЕД/кг/ч для поддержания активированного времени свертывания крови 150–220 с, либо низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) однократно подкожно 40 мг/сут, либо пролонгированная внутривенная инфузия бивалирудина 0,2 мг/кг/ч) или в группу плацебо.

Целью исследования было продемонстрировать превосходящие (superiority) эффективность и безопасность ПАК по сравнению с плацебо. Первичная конечная точка эффективности включала возникновение серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события (major adverse cardiac events, MACE) в течение 30 дней (смерть по любой причине, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, тромбоз стента или экстренная реваскуляризация любого сосуда). Первичной конечной точкой безопасности было возникновение в течение 30 дней большого кровотечения (3–5-го типа по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium – Академический исследовательский консорциум по кровотечениям)). Вторичными конечными точками были MACE и большие кровотечения, а также сравнение 3 используемых режимов антикоагуляции в течение 1 года.

Первые результаты исследования были опубликованы в 2023 г. [2]. За первые 30 дней наблюдения в обеих группах оказалась сопоставимой частота MACE (у 37 пациентов (2,5%) в каждой группе; отношение рисков (ОР) 1,0; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–1,57) и больших кровотечений (у 8 пациентов (0,5%) в группе ПАК и у 11 пациентов (0,7%) в группе плацебо; ОР 0,74; 95% ДИ 0,30–1,83), что свидетельствовало о безопасности ПАК, но отсутствии ее влияния на 30-дневный риск ишемических событий.

Результаты годовичного наблюдения 99,2% всех включенных в исследование пациентов (по 1482 пациента в обеих группах) были доложены на конгрессе European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов) в августе 2024 г. Доля пациентов, у которых развились MACE, увеличилась до 4,2% в группе ПАК и до 4,9% в группе плацебо, однако статистической значимости различий по этому показателю также не было (ОР 0,86; $p = 0,38$), как и по частоте больших кровотечений (ОР 0,87; $p = 0,67$).

Как через 30 дней, так и через 1 год частота MACE может зависеть от используемого режима приема антикоагулянтов. В группе ПАК 474 из 1494 пациентов получали эноксапарин, 510 – НФГ и 510 – бивалирудин. Кумулятивная частота MACE через 1 год была несколько ниже при применении эноксапарина, чем в группе плацебо (ОР 0,53; $p = 0,38$). Для НФГ (ОР 1,08; $p = 0,838$) и бивалирудина (ОР 1,12; $p = 0,68$) эти различия были еще менее выраженными.

Таким образом, получены надежные доказательства безопасности прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии после первичного ЧКВ у пациентов с ОКСпСТ. Обычно такие пациенты получают антикоагулянты до реваскуляризации, а во время процедуры или после нее назначается двойная антитромбоцитарная терапия. Успешное ЧКВ с устранением тромбоза и качественной имплантацией стента, возможно подтвержденной с помощью внутрисосудистой визуализации, не требует дополнительного назначения антикоагулянтов. Поэтому дальнейшие перспективы изучения потенциальных различий разных режимов антикоагуляции в подобных обстоятельствах довольно туманны.

1. *Comparison of Anticoagulation Prolongation vs. no Anticoagulation in STEMI Patients After Primary PCI (RIGHT)*. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03664180>
Accessed 2024 Oct 03.

2. Yan Y, Guo J, Wang X et al.; RIGHT Investigators. Postprocedural anticoagulation after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2024 Apr; 149(16):1258-67.

Убедительные доказательства эффективности абляции при фибрилляции предсердий: исследование SHAM-PVI

Несмотря на применение методики абляции уже в течение 20 лет у миллионов пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) для изоляции очагов триггерного автоматизма в устьях легочных вен (ИЛВ), доказательств эффективности этой процедуры, полученных в условиях плацебоконтролируемого исследования, до сих пор не было. В связи с этим, несмотря на существование достаточно убедительных аргументов, обосновывающих целесообразность этой процедуры (прекращение ФП после ИЛВ при сохранении фибрилляции мышечных пучков внутри вены), сохранялся и ряд сомнений, позволяющих заподозрить определенную роль эффекта плацебо. К ним, в частности, можно отнести значительное облегчение симптомов у ряда пациентов после ИЛВ при сохранении ФП, а также слабую корреляцию продолжительности и частоты ФП с вероятностью инсульта, которую можно интерпретировать как то, что ИЛВ лечит лишь симптом, а не само заболевание. Кроме того, известно, что сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) у

пациентов с сердечной недостаточностью и блокадой левой ножки пучка Гиса улучшает качество жизни, однако при систематическом изучении в перекрестных исследованиях выраженность уменьшения симптоматики после СРТ лишь на 16% превышала эффект плацебо, что заставляет задуматься о реальной эффективности абляции при ФП.

Для получения качественных доказательств в 2 центрах в Великобритании было проведено крайне трудоемкое в эпоху массового применения ИЛВ исследование с нетривиальным дизайном. В двойное слепое исследование было включено 126 пациентов с симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП. Критериями исключения были длительная персистенция ФП, перенесенная абляция левого предсердия, другие нарушения ритма, требующие проведения абляции, размер левого предсердия $\geq 5,5$ см или фракция выброса левого желудочка $< 35\%$. Пациенты были рандомизированы в группы проведения ИЛВ с помощью криоабляции ($n = 64$) или фиктивной плацебо-процедуры со стимулированием диафрагмального нерва через бедренный доступ ($n = 62$).

Первичной конечной точкой было бремя ФП, оцениваемое по записям имплантируемого петлевого регистратора через 6 мес наблюдения (в первые 3 мес после процедуры оценка не проводилась), вторичная конечная точка включала показатели качества жизни (Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life score (шкала оценки влияния мерцательной аритмии на качество жизни) и The Short Form 36 (краткий опросник по оценке качества жизни из 36 пунктов)), сроки до развития событий и показатели безопасности.

Средний возраст пациентов составил 66,8 года, доля женщин – 29,4%, доля пациентов с пароксизмальной ФП – 20,6%, длительность существования ФП – более 2 лет. Кардиоверсия была проведена в обеих группах у 80% пациентов с персистирующей ФП.

Бремя ФП в сравнении с исходным снизилось к 6-му месяцу наблюдения на 60,3% в группе абляции и на 35,0% в группе плацебо ($p < 0,001$). За этот срок ИЛВ привела к более выраженному улучшению качества жизни, чем фиктивная процедура (на 18,4 балла (95% доверительный интервал (ДИ) 11,5–25,3) и на 9,3 балла (95% ДИ 3,8–14,8) по обоим опросникам соответственно).

Серьезных осложнений ни в одной из групп не было.

Индекс ослепления показал, что пациенты не знали о том, в какую группу попали после процедуры, но почти половина пациентов в группе абляции правильно угадали это через 6 мес.

Таким образом, ИЛВ привела к статистически значимому снижению бремени ФП, уменьшению выраженности симптомов и улучшению качества жизни по сравнению с фиктивной процедурой. Тем не менее снижение бремени ФП в группе плацебо свидетельствует о том, что инвазия сама по себе (либо проведенная кардиоверсия) могла оказать влияние на течение болезни и ее восприятие. Ведь

даже после фиктивной процедуры через 6 мес помимо снижения бремени ФП у 60% пациентов не было симптомов (I класс по EHRA (European Heart Rhythm Association – Европейская ассоциация сердечного ритма)) или их выраженность была легкой, не влияющей на повседневную активность (II класс по EHRA).

Несмотря на, казалось бы, безукоризненные доказательства, окончательная победа над скептиками требует проведения исследования с 3 группами, включая группу, в которой не будет проводиться никакого вмешательства, для оценки истинного эффекта плацебо. Кроме того, в исследование были включены пациенты, которые с наибольшей вероятностью выиграют от ИЛВ. Учитывая современную тенденцию к более раннему устранению ФП с помощью абляции, а также высокую частоту регресса ФП при меньшей ее длительности, следует оценить выражен-

ность плацебо-эффекта у пациентов с недавно возникшей или менее тяжелой ФП.

Эти вопросы вполне обоснованны, поскольку ИЛВ, пусть и достаточно редко, приводит к развитию осложнений, включая фатальные (предсердно-пищеводный свищ, осложнения транссептальной пункции и т.д.). Именно поэтому необходима точная оценка соотношения риска и реальной пользы этой инвазивной процедуры, для того чтобы предложить ее пациенту для принятия взвешенного решения, исходя из субъективной оценки тяжести своего заболевания и доказательных данных об эффективности и безопасности абляции.

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 Sep 2:e2417921. doi: 10.1001/jama.2024.17921. Online ahead of print.