

# КАРДИОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

## У пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих варфарин, большие кровотечения часто являются фатальными

Результаты крупного наблюдательного исследования применения варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) показали, что в условиях повседневной практики кровотечения у таких больных встречаются с большей частотой, чем в клинических исследованиях, и ассоциируются с высокой летальностью.

Авторы проанализировали административные базы данных провинции Онтарио (Канада), содержащие информацию о назначении лекарственных препаратов и госпитализациях. Всего было идентифицировано 125 195 пациентов с ФП в возрасте 66 лет и старше, которые начали принимать варфарин в период с апреля 1997 по март 2008 года. На протяжении 13-летнего периода частота больших кровотечений (определенных как кровотечения, требовавшие госпитализации) составила 3,8% на 1 пациента в год. Следует отметить, что в клинических исследованиях, в которых применялся варфарин у таких же больных, этот показатель составлял от 1 до 3%.

Повышение частоты кровотечений отмечалось уже на старте терапии варфарином – в первые 30 дней большие кровотечения развивались у 1% пациентов, или у 11,8% на 1 пациента в год.

Еще одним тревожным результатом стало то, что из пациентов с ФП, госпитализированных по поводу кровотечения на фоне приема варфарина, 20% умерли во время пребывания в больнице или вскоре после выписки. Несмотря на то что частота внутричерепных кровоизлияний была низкой (0,2% случаев), этот тип кровотечений ассоциировался с высокой летальностью (42% случаев).

Как и ожидалось, частота кровотечений повышалась с увеличением оценки по шкале CHADS<sub>2</sub> и возраста пациента (табл.).

Оценка по шкале CHADS <sub>2</sub>	Частота больших кровотечений, % на 1 пациента в год
0	1,8
1	2,5
2-3	4,3
4-6	6,7
Возраст	
≤75 лет	2,9
≥75 лет	4,6

Наиболее распространенным типом геморрагий, требовавших госпитализации, были гастроинтестинальные кровотечения, составившие 62% случаев.

Gomes T., Mamdani M.M., Holbrook A.M. et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2012; DOI:10.1503/cmaj.121218. Available at: <http://www.cmaj.ca>.

## Апноэ во сне ассоциируется с рецидивом фибрилляции предсердий после абляции

В предыдущих исследованиях было установлено, что обструктивное апноэ во сне (ОАС) и ФП имеют много общих факторов риска, в том числе мужской пол, артериальную гипертензию, застойную сердечную недостаточность и ишемическую болезнь сердца. Целью исследования, проведенного учеными из Университета Цукубы (Япония), было изучить потенциальную связь между ОАС и риском рецидива ФП после радиочастотной катетерной абляции (РЧА).

Участие приняли 163 пациента, перенесшие РЧА как 1-ю линию терапии ФП. По данным ночной полисомнографии ОАС было диагностировано у 116 больных, из них 82 была назначена CPAP-терапия (создание постоянного положительного давления в дыхательных путях).

После наблюдения в среднем 18 мес рецидив ФП был зарегистрирован у 51 пациента. У этих больных были более высокие индекс массы тела и уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), и у них чаще встречалась пароксизмальная ФП. Кроме того, у больных с рецидивом ФП объем левого предсердия был больше, а фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – меньше, чем у пациентов без рецидива. После поправки на сопутствующие факторы независимыми предикторами рецидива ФП были объем левого предсердия, сопутствующее ОАС и неприменение CPAP-терапии в случае ОАС. В целом наличие ОАС повышало риск рецидива ФП на 261%, а CPAP-терапия снижала этот риск на 59% ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно).

Авторы считают, что полученные результаты являются основанием для проведения рандомизированного контролируемого клинического исследования с целью ответа на вопрос, может ли CPAP-терапия снижать риск рецидива ФП после РЧА.

Naruse Y., Tada H., Satoh M. et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* 2012; DOI:10.1016/j.hrthm.2012.11.015. Available at: <http://www.heartrhythmjournal.com>.

## В двух наблюдательных исследованиях по сердечной недостаточности получены результаты, противоречащие данным рандомизированных клинических испытаний

В номере *Journal of the American Medical Association* за 28 ноября были опубликованы результаты двух наблюдательных исследований, конфликтующие с выводами более ранних рандомизированных испытаний.

В исследовании Hernandez и соавт., посвященном применению при сердечной недостаточности (СН) антагонистов альдостерона, были проанализированы данные 5887 госпитализированных пожилых пациентов с СН и сниженной ФВЛЖ, включенных в базу данных Medicaid (2005-2010 гг.; США) [1]. Результаты показали, что на протяжении 3-летнего периода использование АА ассоциировалось со снижением частоты госпитализаций по поводу СН (отношение шансов – ОШ – 0,87), но не обеспечивало улучшения общей выживаемости (ОШ 1,04) и не снижало частоты повторных госпитализаций по поводу кардиоваскулярных причин (1,0). Кроме того, гиперкалиемия регистрировалась чаще на фоне применения АА (ОШ 1,50).

В другом исследовании, проведенном Lund и соавт., изучались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II (ИАПФ/БРА) [2]. Используя данные шведского реестра по СН (Swedish Heart Failure registry), авторы идентифицировали 16 216 больных СН с сохраненной ФВЛЖ (>40%), из которых 12 543 получали и 3673 – не получали терапии антагонистами ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В двух отдельных статистических анализах было установлено, что применение антагонистов РАС в этой когорте ассоциировалось со значительным снижением общей смертности (относительный риск от 0,80 до 0,90), причем этот эффект был дозозависимым: при лечении целевыми дозами ИАПФ/БРА смертность снижалась сильнее, чем в случае использования меньших доз. Авторы указывают, что три предшествующих исследования (CHARM-Preserved, PEP-CHF и I-PRESERVE) не продемонстрировали статистически значимых благоприятных эффектов антагонистов РАС при СН с сохраненной ФВЛЖ.

В комментарии к результатам двух вышеуказанных наблюдательных исследований профессор Дж. Фанг (США) отметил, что золотым стандартом для оценки истинных эффектов лекарственных препаратов все еще остаются рандомизированные контролируемые испытания [3]. В то же время ценность наблюдательных исследований состоит в том, что они проводятся в условиях реальной клинической практики и поэтому являются более репрезентативными. По мнению Дж. Фанга, результаты исследований Hernandez и соавт. и Lund и соавт. в целом позволяют сделать следующие выводы:

- антагонисты РАС являются рациональной группой препаратов для лечения артериальной гипертензии у больных СН с сохраненной ФВЛЖ;
- антагонисты альдостерона – эффективные препараты при СН с сохраненной ФВЛЖ, однако должны использоваться избирательно и с осторожностью.

1. Hernandez A.F., Mi X., Hammill B.G. et al. Associations between aldosterone antagonist therapy and risks of mortality and readmission among patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA* 2012; 308: 2097-2107.
2. Lund L.H., Benson L., Dahlstrom U., Edner M. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2012; 308: 2108-2117.
3. Fang J.C. Heart failure therapy. What should clinicians believe? *JAMA* 2012; 308: 2144-2146.

## Физические нагрузки повышают эффективность статинов

Наблюдая группу военнослужащих с дислипидемией на протяжении в среднем 10 лет, американские ученые установили, что статинотерапия и повышенный уровень физической активности ассоциируются со снижением смертности статистически значимо и независимо от других клинических параметров [1].

В исследовании приняли участие 10 043 военнослужащих с дислипидемией (средний возраст 58,8 года), которые в период с 1986 по 2011 год прошли тест на переносимость физической нагрузки.

Пациентов распределили на 4 категории физической активности на основании количества метаболических эквивалентов (MET), достигнутых во время теста, и на 8 категорий в зависимости от уровня физической активности и получения/неполучения статинотерапии. Первичной конечной точкой была общая смертность, рассчитанная с поправкой на пол, возраст, ИМТ, этническую принадлежность, кардиоваскулярные заболевания в анамнезе, прием сердечно-сосудистых препаратов и наличие факторов кардиоваскулярного риска.

На протяжении периода наблюдения (в среднем 10 лет) умерли 2318 участников. Риск смерти составил 18,5% (935/5046) среди пациентов, принимавших статины, vs 27,7% (1386/4997) среди больных, не принимавших эти препараты ( $p < 0,0001$ ).

У пациентов, находящихся на статинотерапии, риск смерти уменьшался с увеличением уровня физической активности; у физически наиболее активных участников (>9 MET;  $n=694$ ) этот риск снижался на 70% ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с наименее активными (?5 MET;  $n=1060$ ).

Среди военнослужащих, не получавших статины, риск смерти у наименее физически активных пациентов ( $n=1024$ ) был на 35% выше, а у наиболее физически активных – на 47% ниже по сравнению с группой пациентов, которые получали статины, но были физически наименее активными.

Основываясь на полученных результатах, авторы пришли к выводу, что физические нагрузки усиливают благоприятный эффект статинов в отношении снижения смертности и в то же время сами являются мощным протекторным фактором.

В комментарии к этим данным профессор П.К. Халлал (Бразилия) и доктор Ай-Мин Ли (США) отметили, что на сегодня накоплен большой массив доказательств, указывающих на полезные эффекты физических нагрузок [2]. Независимо от того, принимает пациент статины или нет, у лиц с регулярной физической активностью в долгосрочном плане выживаемость на 60-70% выше по сравнению с таковой у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни. Не все пациенты с дислипидемией могут принимать статины; кроме того, эти препараты имеют достаточно высокую стоимость и ассоциируются с побочными эффектами. В то же время физические нагрузки повышают не только продолжительность жизни, но и ее качество.

1. Kokkinos P.F., Faselis C., Myers J. et al. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidemia: a cohort study. *Lancet* 2012; DOI:10.1016/S0140-6736(12)61426-3. Available at: <http://thelancet.com>.
2. Hallal P.C. and Lee I.M. Prescription of physical activity: An undervalued intervention. *Lancet* 2012; DOI:10.1016/S0140-6736(12)61804-2. Available at: <http://thelancet.com>.

Подготовил **Алексей Терещенко**