

Высокие дозы ИАПФ, β-блокаторов и статинов снижают смертность больных с ОКС

В исследовании Vaprista и соавт. (Португалия) приняли участие 597 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым перед выпиской назначали препараты трех фармакологических классов – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-блокатор и статин. В зависимости от максимальной рекомендованной дозы каждого препарата больных разделили на группы (низкие, средние, высокие дозы). Наиболее часто назначаемыми препаратами в своем классе были периндоприл, карведилол и аторвастатин.

После 1 года наблюдения смертность была значительно ниже у пациентов, получавших высокие дозы ИАПФ, β-блокатора и статина (табл. 1). Кривые смертности пересеклись уже в самом начале и продолжали расходиться на протяжении 12 мес лечения.

Авторы указывают на тот факт, что на момент включения в исследование у больных группы высоких доз артериальная гипертензия встречалась значительно чаще, чем в группе низких доз (у 82,9 и 63,0% соответственно). Кроме того, было отмечено, что врачи, принимавшие участие в исследовании, практически не титровали дозы β-блокаторов.

Конечная точка	Низкие дозы, n=231 (%)	Средние дозы, n=193 (%)	Высокие дозы, n=120 (%)	p
1-летняя выживаемость	87,5	92,2	95,8	0,047

По материалам Всемирного кардиологического конгресса (World Congress of Cardiology 2010), 16-19 июня, г. Пекин, Китай

Исследование SEARCH: снижение гомоцистеина не оказывает положительного влияния на кардиоваскулярные исходы

В нескольких обсервационных исследованиях было установлено, что пациенты с сосудистой патологией имеют более высокие уровни гомоцистеина в крови по сравнению с контролем, причем это различие появлялось задолго до развития заболевания и не зависело от других факторов риска. С другой стороны, известно, что ежедневный прием фолиевой кислоты снижает уровни гомоцистеина в среднем на 25%, а добавление витамина B₁₂ – еще на 7%. Данные факты, а также низкая стоимость этих витаминов обусловили значительный интерес к изучению их использования с целью профилактики сосудистых событий.

В 7 предыдущих крупных рандомизированных исследованиях протекторный эффект фолиевой кислоты и витамина B₁₂ не подтвердился, однако причины этого могли быть разные: недостаточное количество участников, слишком короткая длительность лечения, ослабление эффекта вследствие фортификации пищевых продуктов фолиевой кислотой на популяционном уровне, а также собственно отсутствие реальной пользы.

Исследование SEARCH стало одним из самых масштабных и длительных изучений эффективности и безопасности гомоцистеинснижающей терапии. 12 064 британца, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), рандомизировали для приема 2 мг фолиевой кислоты + 1 мг витамина B₁₂ в день или неотличимого по виду плацебо.

Результаты показали, что у пациентов, ежедневно в течение почти 7 лет принимавших комбинацию фолиевой кислоты и витамина B₁₂, уровни гомоцистеина в крови снизились в среднем на 3,8 мкмоль/л (28%). Однако на протяжении всего этого периода группы активной терапии и плацебо не различались по главной конечной точке – первому крупному сосудистому событию (коронарная смерть, ИМ, реваскуляризация, инсульт). Какие-либо различия отсутствовали и по другим конечным точкам (табл. 2).

Конечная точка	Фолиевая кислота + витамин B ₁₂ (%)	Плацебо (%)	Относительный риск (95% ДИ)
Первое крупное сосудистое событие	25,5	24,8	1,04 (0,97-1,12)
Крупное коронарное событие	20,4	19,6	1,05 (0,97-1,13)
Инсульт	4,5	4,4	1,02 (0,86-1,21)
Некоронарная реваскуляризация	3,0	2,5	1,18 (0,95-1,46)
Сосудистая смерть	9,6	9,3	1,04 (0,92-1,16)
Несосудистая смерть	6,7	6,5	1,04 (0,90-1,19)
Рак	11,2	10,6	1,07 (0,96-1,19)

Авторы указывают, что метаанализ 8 исследований гомоцистеинснижающей терапии, включая SEARCH (ожидает публикации), для которого использовали данные 37 485 пациентов, подтвердил, что дополнительный прием фолиевой кислоты не оказывает статистически значимого влияния как на общий риск крупных сосудистых событий, так и на отдельные его компоненты.

Таким образом, исследование SEARCH показало, что связь между уровнем гомоцистеина в крови и риском сосудистых событий не является причинно-следственной, а также стало очередным ярким примером того, как результаты обсервационных исследований могут расходиться с реальной ситуацией.

Armitage J.M. et al. JAMA 2010; 303: 2486-2494

Какое заболевание более значимо повышает долгосрочный кардиальный риск – диабет или инфаркт миокарда?

В проспективное исследование Marrugat и соавт. (Испания) включили 4510 пациентов в возрасте от 30 до 74 лет – 2260 с СД 2 типа, но без ИМ и 2150 с ИМ в анамнезе, но без СД. Независимо от типа гипогликемического лечения, длительности заболевания и уровня гликозилированного гемоглобина больные СД 2 типа имели значительно более низкие показатели 10-летнего риска развития ишемической болезни сердца (ОР 0,54 у мужчин и 0,28 у женщин) и кардиоваскулярной смертности (ОР 0,26 у мужчин и 0,16 у женщин)

по сравнению с участниками группы ИМ. Кроме того, общая смертность у больных СД 2 типа была на 56% ниже, чем у пациентов с ИМ в анамнезе.

Как отмечают авторы, полученные ими данные не подтверждают широко распространенную гипотезу о том, что в отношении кардиоваскулярного риска СД является эквивалентом ишемической болезни сердца.

<http://care.diabetesjournals.org/content/early/2010/06/03/dc10-0560.abstract>

Дигоксин ассоциируется с повышенной смертностью у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

Несмотря на то что дигоксин используется в клинической практике уже более 200 лет, до настоящего времени практически не проводились исследования эффективности и безопасности этого препарата у больных, находящихся на гемодиализе. С учетом этого результаты исследования, проведенного американскими авторами, приобретают особую практическую ценность.

Chan и соавт. проанализировали данные 120 864 пациентов с хронической болезнью почек, получавших гемодиализ в одной из 1800 клиник Северной Америки с периодом наблюдения до 4 лет. Дигоксин назначался 4% участников.

Лечение этим препаратом ассоциировалось с повышением риска смерти на 28%. С каждым увеличением концентрации дигоксина в крови на 1 нг/мл риск смерти повышался на 19%. Наиболее мощная ассоциация между уровнями дигоксина и повышенной смертностью наблюдалась у пациентов с низкими диализными уровнями калия (ОР 2,53 [p=0,01] при K⁺ <4,3 мЭкв/л vs ОР 0,86 [p=0,35] при K⁺ >4,6 мЭкв/л).

Chan K.E. et al. J Am Soc Nephrol. Опубликовано онлайн 24 июня 2010 г.

Низкий ответ на клопидогрель связан с повышенным риском кардиальной смерти после ЧКВ

К настоящему времени опубликованы исследования, в которых была продемонстрирована связь между недостаточным подавлением агрегации тромбоцитов и повышенным риском сосудистых событий. Исследование французских авторов, о котором пойдет речь ниже, является одним из наиболее крупных, а также отличается высоким методологическим качеством.

В исследовании Ghannudi и соавт. для оценки агрегационной функции тромбоцитов использовался метод определения уровня вазодилататорстимулированного протеина (VASP) с помощью проточной цитометрии. Этот тест не может быть выполнен у постели больного – его проводят специализированные лаборатории, однако он обладает рядом преимуществ, таких как селективность в отношении рецепторов P2Y₁₂ (позволяет достоверно оценить ответ на клопидогрель), нечувствительность к ингибиторам IIb/IIIa, удобство (используется цельная кровь – отсутствует необходимость центрифугирования) и быстрота выполнения (тест может быть проведен в любое время в течение 48 ч после забора крови). Как отмечают авторы, они широко используют VASP-тест в своей клинической практике. Тестирование обычно проводится через 12 ч после назначения нагрузочной дозы клопидогреля; у пациентов с низким ответом назначается еще один болюс клопидогреля или препарат заменяется на прасугрель, после чего тест повторяют через 12-24 ч.

В исследовании 461 пациента, которым планировалось или было проведено чрескожное коронарное вмешательство, разделили на две группы в зависимости от ответа на клопидогрель. Активацию тромбоцитов, оцененную с помощью VASP-теста, характеризовали в виде индекса реактивности тромбоцитов (ИРТ), при этом ИРТ >60% указывал на низкий ответ на препарат.

Среднее значение ИРТ у 277 пациентов, ответивших на клопидогрель, составило 41,37, у 185 больных с низким ответом – 73,15. В группе низкого ответа значительно большее число участников страдали СД и ожирением.

В период наблюдения по использованию двойной антитромбоцитарной терапии группы не различались. Результаты показали, что общая и кардиальная смертность, а также частота тромбоза стента были значительно выше в группе больных с низким ответом на клопидогрель (табл. 3).

Исход	Низкий ответ (%)	Нормальный ответ (%)	p
Общая смертность	9,6	3,3	0,005
Кардиальная смерть	7,9	2,2	0,004
ИМ с элевацией ST	1,7	1,8	1,00
ИМ без элевации ST	6,2	4,4	0,39
Реваскуляризация целевого очага	10,1	8,7	0,62
Тромбоз стента	8,3	3,3	0,018
КНКВС	19,7	13,1	0,06

Примечание. КНКВС – крупные неблагоприятные кардиоваскулярные события.

По данным многомерного анализа, низкий ответ на клопидогрель был одним из 4 факторов, независимо указывающих на повышенный риск кардиальной смерти (табл. 4).

Фактор	ОР кардиальной смерти (95% ДИ)
Клиренс креатинина	0,95 (0,93-0,98)
Покрытый стент	5,73 (1,40-23,43)
C-реактивный белок	1,01 (1,001-1,02)
Низкий ответ на клопидогрель	4,00 (1,08-14,80)

Авторы отметили, что неблагоприятный эффект низкого ответа на клопидогрель в отношении кардиоваскулярной смертности был значительно более выражен у больных, которым были имплантированы покрытые стенты. Этот результат подтверждает гипотезу, согласно которой замедленное заживление эндотелия после установки покрытых стентов требует более агрессивного и длительного подавления агрегации тромбоцитов, чем после установки обычных цельнометаллических стентов.

Ghannudi S.E. et al. JACC Cardiovasc Interv 2010; 3: 648-656

Подготовил Алексей Терещенко