

## Факты и ссылки

**Применение низкой дозы ривароксабана неэффективно для улучшения прогноза у больных с сердечной недостаточностью (СН) и низкой фракцией левого желудочка, которые недавно были госпитализированы по поводу декомпенсации СН**

Применение низкой дозы ривароксабана у больных с СН, синусовым ритмом и коронарной болезнью сердца не приводило к улучшению прогноза, но было безопасно. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования **COMMANDER HF** (A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction, or Stroke in Participants with Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure) свидетельствовали о том, что у больных с утяжелением клинических проявлений СН, сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и коронарной болезнью сердца, но в отсутствие фибрилляции предсердий (n=5022) прием ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо при медиане продолжительности наблюдения 21,1 мес не приводит к снижению частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (отношение риска 0,94 при 95% ДИ от 0,84 до 1,05; p=0,27); при этом отсутствовало статистически значимое влияние на комбинированный показатель безопасности частоты развития смертельного кровотечения или кровотечения в жизненно важном органе, которое могло привести к стойкой инвалидности (отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,43 до 1,49; p=0,48).

Источник: *Zannad F., Anker S.D., Byra W.M., et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. N Engl J Med 2018;379:1332–1342.*

**Повышенный уровень альдостерона может увеличивать риск развития сахарного диабета (СД)**

Результаты части проспективного обсервационного исследования MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis), включавшего 6814 мужчин и женщин в возрасте 45–84 лет без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при включении в исследование (участники европеоидной расы, негроидной расы, а также участники китайского и испанского происхождения составляли 38, 28, 12 и 22% соответственно), свидетельствовали о том, что увеличение на 1 стандартное отклонение преобразованной в логарифмическую форму концентрации альдостерона в крови сопровождается увеличением на 44% риска развития СД (p<0,01), которое было в наибольшей степени выражено у участников китайского происхождения (увеличение риска на 142%; p<0,01); причем по данным анализа, выполненного с учетом многих факторов, преобразованная в логарифмическую форму активность ренина плазмы не была статистически значимо связана с частотой развития СД.

Источник: *Joseph J.J., Echouffo-Tcheugui J.B., Effoe V.S., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Glucose Metabolism and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: MESA. J Am Heart Assoc 2018;7:e009890. DOI: 10.1161/JAHA.118.009890.*

**Более поздний завтрак и более ранний обед приводят к уменьшению количества жира**

В ходе выполнения небольшого предварительного обсервационного исследования, включавшего 13 участников (94% женщины; возраст от 29 до 57 лет; индекс массы тела от 20 до 30 кг/м<sup>2</sup>), были получены данные о том, что отсрочка завтрака на 1,5 ч по сравнению с привычным для участника временем завтрака и, наоборот, смещение времени обеда на 1,5 ч более раннее время по сравнению с привычным в течение 10 нед приводило к уменьшению продолжительности «пищевых окон» (т.е. периода, в течение которого допустимо употребление пищи) с 743 до 517 мин в день в группе вмешательства и увеличению такой продолжительности в группе контроля, в которой время завтрака и обеда не изменялось по сравнению с привычным, с 652 до 677 мин в день, а также к статистически значимому уменьшению энергетической ценности потребляемой в течение суток пищи (p=0,019) и снижению количества жировой ткани в организме (p=0,047) в отсутствие статистически значимого влияния на массу тела.

Источник: *Antoni R., Robertson T.M., Johnston J.D. A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects. Journal of Nutritional Science 2018;7:e22. DOI:10.1017/jns.2018.13*

**Использование вспомогательных репродуктивных технологий у молодых женщин приводит к преждевременному старению сосудов**

Результаты обсервационного исследования, включавшего 54 молодых практически здоровых женщин, у которых применялись вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), и 43 женщин контрольной группы соответствующего возраста, у которых ВРТ не применялись, свидетельствовали о том, что использование ВРТ сопровождается преждевременным старением сосудов, проявляющимся в снижении примерно на 25% зависимой от потока дилатации плечевой артерии (p<0,001) и увеличении скорости пульсовой волны и толщины комплекса интима-медия, а также существенном увеличении вариабельности артериального давления (АД).

Источник: *Meister T.A., Rimoldi S.F., Soria R., et al. Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence. J Am Coll Cardiol 2018;72:1267–1274. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.060.*

**Вариабельность метаболических показателей у здоровых лиц сопровождается увеличением риска смерти и развития осложнений ССЗ**

Результаты ретроспективного обсервационного исследования, включавшего данные о 6 748 773 жителях Кореи, не имеющих при включении в него СД, артериальной гипертензии и дислипидемии и обследованных не ме-

нее 3 раз в период с 2005 до 2012 г., свидетельствовали о том, что высокая вариабельность концентрации глюкозы и общего холестерина в крови, а также уровня систолического АД и индекса массы тела, которые соответствовали наиболее высокому квартилю вариабельности, сопровождалась увеличением риска смерти (отношение риска 2,27 при 95% ДИ от 2,13 до 2,42), а также риска развития ИМ (отношение риска 1,43 при 95% ДИ от 1,25 до 1,64) и инсульта (отношение риска 1,41 при 95% ДИ от 1,25 до 1,6); причем с увеличением числа метаболических показателей, имеющих высокую вариабельность, отмечалось постепенное увеличение силы связи с риском развития неблагоприятных клинических исходов.

Источник: *Kim M.K., Han K., Park Y.-M., et al.* Associations of Variability in Blood Pressure, Glucose and Cholesterol Concentrations, and Body Mass Index With Mortality and Cardiovascular Outcomes in the General Population. *Circulation* 2018;138. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034978

#### **Амбулаторное мониторирование АД позволяет точнее прогнозировать риск смерти**

Результаты ретроспективного когортного исследования, основанного на анализе данных о 63 910 взрослых лицах, которые были включены в Испанский регистр амбулаторного АД (медиана продолжительности наблюдения 4,7 года), свидетельствовали о более сильной связи между результатами измерения АД с помощью 24-часового мониторирования по сравнению с измерением АД в медицинском учреждении (АДМУ) и риском смерти от любой причины (стандартизованное с учетом АД, измеренного в медицинском учреждении, отношение риска 1,58 при 95% ДИ от 1,56 до 1,60 для каждого повышения АД на 1 стандартное отклонение); причем установленная связь оставалась устойчивой независимо от возраста, пола, наличия и выраженности ожирения, а также наличия СД, ССЗ и применения антигипертензивной терапии, а маскированная артериальная гипертония (АГ) имела более сильную связь с общей смертностью по сравнению с устойчивой АГ (отношение риска 2,83 при 95% ДИ от 2,12 до 3,79) или АГ белого халата (отношение риска 1,79 при 95% ДИ от 1,38 до 2,32) при сходных результатах для риска смерти от осложнений ССЗ.

Источник: *Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A., et al.* Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509–1520. DOI: 10.1056/NEJMoa1712231.

#### **Даже небольшой уровень свинца в большеберцовой кости может быть маркером риска устойчивой к лечению артериальной гипертонии**

Результаты анализа данных, полученных в ходе выполнения проспективного обсервационного исследования NAS (Normative Aging Study), включавшего 4765 больных с артериальной гипертонией (АГ), из которых у 20,4% отмечалась устойчивая к лечению АГ, свидетельствовали о статистически значимой связи между содержанием свинца в большеберцовой кости и развитием устойчивой к лечению АГ (ОР 1,19 при 95% ДИ от 1,01 до 1,41;  $p=0,04$ , при увеличении уровня свинца в крови при межквартильном диапазоне от 13 до 28,5 мкг/г), что позволило авторам исследования сделать вывод о том, что уровень свинца в большеберцовой кости можно использовать в качестве нового маркера развития устойчивой к лечению АГ.

Источник: *Zheutlin A.R., Hu H., Weisskopf M.G. et al.* Low-Level Cumulative Lead and Resistant Hypertension: A Prospective Study of Men Participating in the Veterans Affairs Normative Aging Study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010014. DOI: 10.1161/JAHA.118.010014.

#### **Имеется связь между применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) после острого повреждения почек и увеличением частоты госпитализаций по поводу болезни почек и снижением смертности**

Результаты ретроспективного обсервационного исследования, основанного на анализе базы данных Alberta Kidney Disease Network, которая включает информацию о 46 253 больных в возрасте 18 лет и старше, у которых в период пребывания в стационаре отмечался эпизод острого повреждения почек (ОПП) и которые после этого наблюдались в течение не менее 2 лет, свидетельствовали о том, что, по данным анализа, выполненного с учетом приема ингибиторов АПФ или БРА до госпитализации, демографических показателей, исходной функции почек, а также других факторов, связанных с госпитализацией, и учетом предшествующей медицинской помощи, начало приема ингибитора АПФ или БРА (у 48% больных) в течение 2 лет наблюдения было связано со снижением смертности (стандартизованное отношение риска 0,85 при 95% ДИ от 0,81 до 0,89), но сопровождалось статистически значимым увеличением риска госпитализаций по поводу осложнений болезни почек (стандартизованное отношение риска 1,28 при 95% ДИ от 1,12 до 1,46) в отсутствие связи между приемом ингибитора АПФ или БРА и риском развития терминальной стадии болезни почек; такие данные позволяют предположить положительное влияние приема ингибиторов АПФ или БРА после развития ОПП на смертность, а также увеличение риска госпитализаций по поводу осложнений болезни почек и указывают на необходимость тщательного наблюдения за развитием осложнений болезни почек в случае применения ингибиторов АПФ или БРА после эпизода ОПП.

Источник: *Brar S., Ye F., James M.T., et al.* Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Outcomes After Acute Kidney Injury. *JAMA Intern Med* DOI:10.1001/jamainternmed.2018.4749 Published online October 27, 2018.

#### **Более выраженное снижение систолического АД в исследовании SPRINT, вероятно, не приводило к увеличению риска повреждения почек**

Результаты гнездного исследования случай—контроль, включавшего данные об участниках исследования SPRINT, не имевших при включении в исследование хронической болезни почек — ХБП (группу случая составили 162 больных, у которых в ходе наблюдения развилась ХБП; из них интенсивный и стандартный режим антигипертензивной терапии применялся у 128 и 34 больных соответственно; группу контроля составили 162 больных, подобранных больным группы случая по возрасту, полу, расовой принадлежности и исходной расчетной

скорости клубочковой фильтрации и частоте рандомизации в группу определенной тактики, у которых в ходе наблюдения ХБП не развивалась) свидетельствовали о том, что повышенный уровень таких биомаркеров повреждения почек, как концентрация альбумина в моче, молекулы повреждения почек 1-го типа и белка хемоаттрактанта моноцитов 1-го типа были статистически значимо связаны с более высокой вероятностью развития ХБП (стандартизованное ОШ для увеличения в 2 раза уровня таких биомаркеров достигало 1,50, 1,51 и 1,7 соответственно), а также о том, что через 1 год после начала вмешательства развитие ХБП при применении интенсивного режима антигипертензивной терапии, сопровождалось статистически значимо более выраженным снижением соотношения альбумина и креатинина в моче; концентрации в крови интерлейкина-18; подобного антихитиназе-3 белка 1-го типа (YKL-40) и уромулина по сравнению с группой контроля без развития ХБП; в целом это может указывать на то, что развитие ХБП при интенсивном снижении систолического АД сопровождается скорее снижением, а не повышением уровня биомаркеров повреждения почек, а, следовательно, может отражать благоприятные изменения кровотока в почке, а не истинное их повреждение.

Источник: Zhang W.R., Craven T.E., Malhotra R., et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction. A Case-Control Study. *Ann Intern Med* Published at Annals.org on 23 October 2018. DOI:10.7326/M18-1037.

### **Внутривенное введение пантопразола не приводит к улучшению прогноза у больных с высоким риском кровотечения в период пребывания в отделении интенсивной терапии**

Результаты многоцентрового международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SUP-ICU (Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit), выполненного в 6 странах Европы и включавшего 3298 больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в связи с остро развившимся заболеванием, у которых был высокий риск кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), свидетельствовали о том, что внутривенное введение пантопразола по 40 мг 1 раз в сутки по сравнению с внутривенным введением плацебо до выписки из отделения интенсивной терапии или до смерти (максимально в течение 90 дней) не приводило к статистически значимому снижению основного показателя общей смертности (в группе пантопразола и группе плацебо умерли 31,1 и 30,4% больных соответственно; ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,91 до 1,13;  $p=0,76$ ), а также к снижению риска развития хотя бы одного из таких неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель, как клинически значимое кровотечение ЖКТ; пневмония; инфекция, обусловленная *Clostridium difficile*, или ишемия миокарда (такие исходы развились у 21,9 и 22,6% больных соответственно; ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,83 до 1,11); причем частота развития клинически значимых кровотечений из ЖКТ в группе пантопразола и группе плацебо составляла 2,5 и 4,2% соответственно.

Источник: Krag M., Marker S., Perner A., et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. This article was published on October 24, 2018, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1714919/

### **Низкая доза метотрексата неэффективна для профилактики осложнений ССЗ**

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), включавшего 4786 больных, ранее перенесших ИМ или имеющих коронарную болезнь сердца с поражением нескольких коронарных артерий, у которых также был СД 2-го типа или метаболический синдром, свидетельствовали о том, что применение низкой дозы метотрексата (до целевой дозы 15–20 мг в неделю) по сравнению с плацебо (в обоих случаях в сочетании с фолиевой кислотой по 1 мг/сут) при продолжительности наблюдения, медиана которого составляла 2,3 года, не приводило к статистически значимому снижению концентрации в крови интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 или С-реактивного белка, а также основного комбинированного показателя частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, как несмертельный ИМ, несмертельный инсульт, нестабильная стенокардия, при которой потребовалась экстренная реваскуляризация, и смерть от осложнений ССЗ (коэффициент заболеваемости в группе метотрексата и группе плацебо достигал 4,13 и 4,31 на 100 человеко-лет наблюдения; отношение риска 0,96 при 95% ДИ от 0,79 до 1,16); причем применение метотрексата по сравнению с плацебо сопровождалось увеличением концентрации печеночных ферментов в крови, снижением числа лейкоцитов в крови и гематокрита, а также более высокой частотой развития небазально-клеточного рака кожи.

Источник: Ridker P.M., Everett B.M., Pradhan A., et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2018 Nov 10. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798. [Epub ahead of print].

### **У больных, принимающих антикоагулянты, сочетанное применение ингибиторов протонного насоса снижает риск госпитализаций по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ**

Результаты ретроспективного когортного исследования, включавшего данные об 1 643 123 больных в возрасте 30 лет и старше, начинавших прием апиксабана, дабигатрана, ривароксабана или варфарина в период с 1 января 2011 г. по 30 сентября 2015 г. (средний возраст 76,4 $\pm$ 2,4 года; 56,1% женщины), свидетельствовали о том, что частота госпитализаций по поводу кровотечений из верхних отделов ЖКТ была наибольшей у больных, которые принимали ривароксабан, и наименьшей у больных, которые принимали апиксабан; причем для каждого антикоагулянта частота госпитализаций по поводу кровотечений из верхних отделов ЖКТ была наименьшей у больных, которые также принимали ингибиторы протонного насоса (в целом при сочетанном приеме антикоагулянта и ингибитора протонного насоса по сравнению с изолированным приемом антикоагулянта риск развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ снижался на 44% (коэффициент заболеваемости 0,66 при 95% ДИ от 0,62 до 0,69).

Источник: Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T., et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA* 2018;320:2221–2230. DOI: 10.1001/jama.2018.17242.

### **Прием апиксабана приводит к снижению риска развития венозных тромбозов у больных с активными формами рака**

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования AVERT (Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in High-Risk Ambulatory Cancer Patients), включавшего 563 больных с активной формой рака и высоким риском развития венозных тромбозов (оценка по шкале Khorana 2 балла и более), у которых была начата химиотерапия, свидетельствовали о том, что прием апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо в течение 180 дней приводил к статистически значимому снижению риска развития венозных тромбозов (такие исходы развились у 4,2 и 10,2% больных соответственно; отношение риска 0,41 при 95% ДИ от 0,26 до 0,65;  $p < 0,001$ ), но сопровождался увеличением риска развития тяжелых кровотечений (такие исходы развились у 3,5 и 1,8% больных соответственно; отношение риска 2,00 при 95% ДИ от 1,01 до 3,95;  $p = 0,046$ ).

Источник: *Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., et al.* Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2018 Dec 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468. [Epub ahead of print].

### **Имплантируемый модулятор сократимости сердца эффективен у больных с ФВ ЛЖ от 25 до 45%**

Результаты рандомизированного клинического исследования FIX-HF-5C (Evaluate Safety and Efficacy of the OPTIMIZER® System in Subjects With Moderate-to-Severe Heart Failure confirmation), включавшего 160 больных с клиническими проявлениями СН, соответствующими III или IV функциональному классу NYHA, у которых продолжительность комплекса QRS была менее 130 мс и ФВ ЛЖ находилась в диапазоне от 25 до 45%, свидетельствовали о том, что ФВ ЛЖ  $\geq 25\%$  и  $\leq 45\%$  применение модуляции сократимости сердца с помощью имплантируемого генератора импульсов со стимуляцией части межжелудочковой перегородки, расположенной в правом желудочке, по сравнению с контролем без вмешательства приводит к статистически значимому улучшению переносимости физических нагрузок и качества жизни, а также обуславливает меньшую частоту госпитализации по поводу утяжеления СН.

Источник: *Abraham W.T., Kuck K.H., Goldsmith R.L., et al.* A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail* 2018;6(10):874–883. DOI:10.1016/j.jchf.2018.04.010.

### **Увеличение продолжительности сна более 8 ч сопровождается увеличением риска смерти**

Результаты анализа данных о 116 632 участниках крупного проспективного обсервационного исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) свидетельствовали о том, что в ходе наблюдения, медиана продолжительности которого достигала 7,8 года, укороченная (6 ч в сутки и менее) и удлиненная (более 8 ч в сутки) продолжительность сна сопровождалась увеличением стандартизованного с учетом возраста и пола риска смерти и развития осложнений ССЗ: по сравнению с продолжительностью сна в диапазоне от 6 до 8 ч в сутки продолжительность сна 6 ч или менее сопровождалась отчетливой тенденцией к увеличению в целом риска развития указанных исходов (отношение риска 1,09 при 95% ДИ от 0,99 до 1,20), при увеличении продолжительности сна до 8–9 ч также сохранялась тенденция к увеличению такого риска (отношение риска 0,5 при 95% ДИ от 0,99 до 1,12), а при увеличении продолжительности сна до 9–10 ч отмечалось статистически значимое увеличение риска на 17% (отношение риска от 1,09 до 1,25) и при продолжительности сна, превышающей 10 ч, риск увеличился на 41% (отношение риска 1,41 при 95% ДИ от 1,30 до 1,53;  $p < 0,0001$  для тенденции); причем продолжительность сна в дневное время была связана с увеличением риска развития неблагоприятных исходов только в группе лиц с продолжительностью сна в ночное время более 6 ч, что позволяет считать оптимальной продолжительность сна в диапазоне от 6 до 8 ч.

Источник: *Wang C., Bangdiwala S.I., Rangarajan S., et al.* Association of estimated sleep duration and naps with mortality and cardiovascular events: a study of 116632 people from 21 countries. *Eur Heart J* 2018 Dec 5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy695. [Epub ahead of print]

### **Имплантация фильтра в нижнюю полую вену у больных с эмболией легочной артерии сопровождается увеличением риска смерти в течение 30 дней наблюдения**

В ходе выполнения ретроспективного обсервационного исследования, включавшего 214 579 больных, госпитализированных по поводу эмболии легочной артерии, оказание медицинской помощи которым оплачивается страховой компанией США Medicare (57,4% женщины, 84,9% европеоидная раса, средний возраст  $77,8 \pm 7,9$  года; у 13,4% имплантация фильтра в нижнюю полую вену — ФНПВ), были получены данные о том, что имплантация ФНПВ сопровождалась статистически значимым увеличением риска смерти в течение 30 дней наблюдения по сравнению с отсутствием имплантации ФНПВ (стандартизованное ОШ смерти 1,56 при 95% ДИ от 1,52 до 1,61).

Источник: *Bikdeli B., Wang Y., Jimenez D., et al.* Association of Inferior Vena Cava Filter Use With Mortality Rates in Older Adults With Acute Pulmonary Embolism. *JAMA Intern Med* 2018 Dec 10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.5287. [Epub ahead of print]