

В. А. СКИБЧИК

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна/

Огляд результатів дослідження, проведених під егідою Європейського товариства кардіологів (2019 р.)

Закінчення. Початок у №№ 8.2019–2.2020

Огляд найцікавіших досліджень, представлених на Конгресі

Внутрішня кровотеча після інфаркту може викликати підозру на рак

Кровотечі протягом перших шести місяців після виписування з лікарні після серцевого нападу пов'язані з подальшим встановленням діагнозу раку.

Результати дослідження *I. Mucoz Pousa et al.* свідчать про те, що пацієнти повинні звернутися до лікаря, якщо виникає кровотеча після виписування з лікарні, де вони отримували лікування з приводу серцевого нападу, особливо якщо кровотеча має шлунково-кишкове, легеневе або сечостатеве походження без жодних очевидних причин і виникає протягом перших шести місяців після серцево-судинних подій. Якщо причиною кровотечі є рак, його раннє виявлення може покращити прогноз цих хворих.

Після виписування з приводу гострого коронарного синдрому (ГКС: інфаркту або нестабільної стенокардії) пацієнти, як правило, мають отримувати подвійну антитромбоцитарну терапію впродовж приблизно одного року. Це лікування гальмує утворення тромбів, але підвищує ризик виникнення кровотечі. Попередні дослідження свідчать, що кровотеча після виписки може мати негативні наслідки. Це дослідження вивчало зв'язок кровотечі з вперше встановленим діагнозом раку.

Дослідники ретроспективно переглянули лікарняні записи 3644 пацієнтів з ГКС, виписаних з лікарні Альвара Кункейро з рекомендацією приймати подвійну антитромбоцитарну терапію. Вони проаналізували асоціації між кровотечею та абсолютним ризиком вперше встановленого діагнозу раку. Хворих спостерігали за медіаною 56,2 місяця щодо кровотеч та раку. У 1215 пацієнтів (33 %) під час спостереження виникла кровотеча, а у 227 пацієнтів (6 %) було вперше встановлено діагноз раку. Після коригування факторів, які, як відомо, впливають на кровотечу або рак, післявивірної кровотеча була пов'язана з утричі більшим ризиком діагностики вперше виявленого раку. Середній час від кровотечі до встановлення діагнозу раку становив 4,6 місяця. Зв'язок із раком збільшувався у міру погіршення тяжкості кровотечі.

Спонтанна кровотеча без видимої причини була пов'язана з учетверо більшим ризиком діагностики раку, тоді як зв'язку з кровотечею через травму або катетеризацію сечового міхура виявлено не було.

Щодо локалізації кровотечі, то кров у фекаліях була пов'язана з майже вчетверо більшим ризиком діагностики раку, тоді як кашель із виділенням крові або наявність крові у сечі були пов'язані з, відповідно, в чотири та у вісім разів більшими ризиками.

Зв'язок між кровотечею та раком існував незалежно від того, чи пацієнти все ще приймали подвійну антитромбоцитарну терапію, чи ні.

Більшість епізодів кровотечі в дослідженні були легкими. Але кровотечі, при яких був виявлений сильний зв'язок з уперше встановленим діагнозом раку, були тяжкими крововиливами з невідомої причини, що потребували оперативного втручання – наприклад, кровотеча з органів травної системи, що потребувала ендоскопічного лікування. Вища захворюваність на рак відмічалася у перші шість місяців після виписування, незалежно від того, приймали пацієнти подвійну антитромбоцитарну терапію чи ні.

Дослідники *I. Mucoz Pousa et al.* припустили, що можливе пояснення отриманих результатів полягає у тому, що в органі вже існує попереднє субклінічне ураження, яке перетворюється на рак під впливом антитромбоцитарних препаратів або такої стресової ситуації, як інфаркт. Цю гіпотезу потрібно перевірити, а пацієнти тим часом повинні приймати призначені антитромбоцитарні препарати, щоб уникнути повторного ІМ.

ASPREE: аспірин не слід рекомендувати здоровим людям, старшим 70 років

Все більша кількість людей досягає 70-річного віку без явних серцево-судинних захворювань (ССЗ). У дослідженні ASPREE було показано, що аспірин у низьких дозах не покращує виживання без втрати працездатності здорових людей, старших 70 років, навіть тих, хто має найвищий ризик ССЗ. Цей аналіз свідчить про необхідність удосконалення методів прогнозування ризику для виявлення осіб, які можуть отримати користь від аспірину в низьких дозах.

Європейські вказівки щодо профілактики ССЗ не рекомендують призначати аспірин особам без ССЗ з огляду на підвищений ризик великих кровотеч. Актуальність цієї поради згодом підтвердили результати досліджень у пацієнтів із середнім рівнем ризику (хворих на цукровий діабет (ASCEND) та у людей, старших 70 років (ASPREE)), які продемонстрували, що збільшення небезпеки кровотечі перевищує помірне зниження ризику ССЗ.

Основний висновок рандомізованого дослідження ASPREE – у людей, старших 70 років, у яких в анамнезі не було ССЗ, не виявлено впливу щоденного прийому 100 мг аспірину на поєд-

нану первинну кінцеву точку виживання без втрати працездатності (визначалися як ті, що не досягають первинної кінцевої точки: деменції або стійкої фізичної втрати працездатності чи смерті). Первинну кінцеву точку було обрано для відображення причин призначення превентивного препарату здоровим особам літнього віку.

У цьому аналізі вивчалось, чи можуть результати первинної кінцевої точки виживання без втрати працездатності змінюватися залежно від базового рівня ризику ССЗ. Був також проведений аналіз щодо вторинних кінцевих точок: смертності з усіх причин, великих крововиливів та профілактики ССЗ (які визначалися як смертельна ішемічна хвороба серця (ІХС), нефатальний інфаркт міокарда (ІМ), смертельний або нефатальний інсульт або госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН)).

Дослідники *Ch. Reid et al.* підраховали десятирічні ймовірності ризику ССЗ на початковому рівні для 19 114 учасників ASPREE, використовуючи оцінку ризику Фремінгема (до 75 років) та атеросклеротичної серцево-судинної хвороби (АССХ), об'єднавши рівняння ризику когорти (до 79 років), і поділили їх на третини. Оскільки показників ризику ССЗ немає за віковими діапазонами, визначеними в рівняннях, вони також класифікували учасників за наявністю від 0 до 1, 2, 3 або більше 3 факторів ризику ССЗ. Загальні показники виживання без втрати працездатності, смертності, великих кровотеч та ССЗ оцінювали для кожної групи ризику; результати порівнювали у тих, хто отримував лікування аспірином або плацебо.

Для учасників найнижчої третини ризику ССЗ, як за оцінками Фремінгемського дослідження, так і за АССХ, не визначались ані підвищення виживання без втрати працездатності, ані серцево-судинна користь від прийому аспірину. Ця група також мала найбільшу ймовірність кровотечі.

Навпаки, в осіб, що належали до найвищої третини ризику ССЗ, як за показниками Фремінгемського дослідження, так і за АССХ, були значно нижчі показники випадків ССЗ щодо аспірину з аналогічними показниками кровотечі. Коефіцієнт ризику (КР) для зниження ССЗ із застосуванням плацебо-версії аспірину для групи, віднесеної до високого ризику за оцінкою Фремінгема, становив 0,72 (довірчий інтервал 95 % (ДІ) – 0,54–0,95), та 0,75 (95 % ДІ – 0,58–0,97) за рівняннями АССХ, однак, це зниження рівня ССЗ не означало значного покращення виживання без втрати працездатності. КР для виживання без втрати працездатності при застосуванні аспірину та плацебо для групи, в якій визначався високий ризик за шкалою Фремінгема, склав 0,86 (95 % ДІ – 0,62–1,20) і 0,89 (95 % ДІ – 0,62–1,28) за рівняннями АССХ.

Оцінюючи отримані результати дослідники *Ch. Reid et al.* зазначили, що компроміс між ризиком та користю прийому аспірину у здорових літніх чоловіків та жінок варіює залежно від рівня серцево-судинного ризику. Вони також вказують, що зменшення випадків ССЗ у групах найвищого ризику із застосуванням сучасних методів стратифікації не визначає осіб, у яких ця перевага проявляється більш тривалим виживанням без втрати працездатності.

Нові способи ідентифікації груп з підвищеним ризиком ССЗ, крім використання звичайних факторів ризику та сучасних моделей прогнозування, будуть досліджені в довгостроковому подаль-

шому дослідженні ASPREE. Інформація про генетичні та біомаркери буде включена в біобанк ASPREE.

Дослідники зробили висновок, що, виходячи з результатів основного етапу дослідження ASPREE, не можна рекомендувати щоденний прийом низької дози аспірину здоровим людям, старшим 70 років, – навіть тим, у кого найбільший ризик ССЗ. Це дослідження показало, що потрібні досконаліші методи, щоб визначити підгрупу осіб, які можуть отримати користь від профілактичної терапії аспірином.

DAPA: раннє використання імплантаційного кардіовертера-дефібрилятора збільшує виживання після коронарного стентування

Раннє використання імплантаційного кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) після первинного коронарного втручання подовжує виживання пацієнтів із високим ризиком смерті після ІМ з підйомом сегмента ST (ІМпST).

Результати дослідження DAPA вказують на те, що певні пацієнти з високим ризиком можуть отримати користь від ранньої імплантації ІКД після первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Однак дослідження було припинено передчасно. Тому, для підтвердження цих висновків, необхідні подальші дослідження.

У настановах Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology; ESC) рекомендовано проводити профілактичну імплантацію ІКД принаймні через шість тижнів після ІМ ішемічної етіології. Американські вказівки рекомендують проводити профілактичну імплантацію ІКД щонайменше через 40 днів після ІМ і принаймні через 90 днів після реваскуляризації.

Поради щодо затримки використання ІКД ґрунтуються на тому, що імплантація протягом 40 днів не вивчалася в дослідженнях MADIT II та SCD-HeFT і не показала переваги виживання в двох дослідженнях первинної профілактики (DINAMIT та IRIS). Було незрозуміло, в яких пацієнтів профілактичне застосування ІКД приведе до зменшення випадків раптової серцевої смерті (РСС) після первинного ЧКВ.

Метою дослідження DAPA було з'ясувати, чи покращить виживання пацієнтів з високим ризиком смерті імплантація ІКД між 30 та 60 днями після первинної ангіопластики з приводу ІМпST. Високий ризик визначався як мінімум одним із наступного: первинна шлуночкова фібриляція, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) нижче 30 %, клас 2 або вище за класифікацією гострої СН за Killip або ступінь відновлення коронарного кровотоку за агіографічною градацією TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) менше 3 після первинного ЧКВ.

Пацієнти були випадковим чином відібрані для профілактичної імплантації ІКД або оптимальної медикаментозної терапії. Первинною кінцевою точкою була смертність з усіх причин як мінімум через три роки спостереження за кожним пацієнтом. Вторинними кінцевими точками були серцева смерть та РСС.

Дослідження у 2013 році було припинено передчасно за рекомендацією Ради моніторингу безпеки даних через повільну швидкість включення. Всього 266 пацієнтів були рандомізовані та перебували під спостереженням протягом медіани дев'яти років.

Імплантація ІКД значно знизила ризик загальної та серцевої смертності. Загальна смертність становила 24,4 % у групі ІКД проти

35,5% у контрольній групі, при КР 0,58 (95% ДІ – 0,37–0,91). Частота серцевої смерті становила 11,4% у групі ІКД та 18,5% у контрольній групі (КР – 0,52; 95% ДІ – 0,28–0,99). Темпи РСС суттєво не відрізнялися між групами.

Дослідники *D. Haanschooten et al.* зазначили, що криві загальної смертності почали розходитися до першого року і корисні ефекти профілактичного застосування ІКД збереглися протягом дев'ятирічного спостереження. Покращення виживання при імплантації ІКД в основному зумовлено зниженням серцевої смертності.

Дослідники зробили висновок, що, разом із результатами попередніх досліджень, дослідження DAPA може сприяти ранньому відбору пацієнтів з високим ризиком, які матимуть користь від ІКД після первинного ЧКВ з приводу ІМпСт. Проте несподіване закінчення цього дослідження є важливим обмеженням, і тому, перш ніж розглядати будь-які зміни в клінічній практиці, потрібно провести подальші дослідження.

Носіння крихітних камер може покращити якість життя пацієнтів із серцевою недостатністю

Наявність пристроїв, які постійно відслідковують усі кроки, може дратувати хворих, але, згідно з дослідженнями, носіння крихітних камер може покращити якість життя пацієнтів із СН. Щохвилинні знімки, зроблені цими маленькими «очима», дають цінну інформацію про дієту, фізичні вправи та дотримання схеми прийому ліків, які потім можуть бути використані для налагодження самоконтролю.

Камери дають більше інформації медичним працівникам, щоб вони справді могли зрозуміти пережитий досвід пацієнтів із СН та їх унікальні проблеми. Це рівень деталізації та контексту, який допоможе адаптувати догляд за хворими СН. Навіть така начебто тривіальна причина як вживання занадто великої кількості рідини, що камери можуть «бачити», обтяжує стан пацієнта, що призводить до госпіталізації цих хворих та підвищення у них ризику смерті.

СН – це хронічний стан, при якому серце не скорочується належним чином, тому організм не отримує достатньої кількості кисню. Оскільки не існує абсолютно ефективних ліків цього стану і лікування його обмежене, догляд за хворими на СН є найважливішим. Медичні працівники традиційно отримують інформацію про щоденну діяльність пацієнтів з їх власних звітів, що може бути недостовірним. Така «техніка ведення журналів життя» ще перебуває в зародковому стані, але дослідження показало, що вона дозволяє отримати корисні дані.

Для техніко-економічного обґрунтування вищезгаданого *S. Carlledge et al.* набрали 30 осіб із запущеною СН (II–III функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (New York Heart Association Functional Classification; NYHA)) в Мельбурні. Середній вік учасників становив 73,6 року, чоловіки склали 60% з обстежених.

Пацієнти прикріплювали до одягу (приблизно на висоті грудей) ширококутні камери всього 2 см в діаметрі, які фотографували кожні 30 с протягом усього дня.

Дослідники *S. Carlledge et al.* поділилися враженнями від спостереження – завдяки камерам їм вдалося побачити контекст

світу пацієнтів з висоти їх грудей, їхні сім'ї, їхніх друзів; відчуті, ніби вони провели з хворими цілий день.

На отриманих знімках не було виявлено «скандальної» поведінки учасників, але дослідники виділили сфери для її вдосконалення. Пацієнтам, як правило, потрібно було підвищити рівень фізичних навантажень та зменшити період малорухливого поведінки, пов'язаної з часом, проведеним перед екраном. Учасники могли також покращити дієту. Наприклад, був один учасник, який міг би обмежити вживання дієтичних газованих напоїв, пива, а також куріння.

Отриману інформацію можна використовувати для обговорення з пацієнтом, наприклад, щодо вчасного прийому ним ліків.

Майже всі учасники (93%) були задоволені носінням камери (решта – двоє дали нейтральну оцінку). Декому з обстежених здавалося, що хтось за ними стежить, тому камери спонукали їх до «хорошої поведінки». Усі учасники мали можливість видалити фотографії ще до того, як дослідницька група їх побачила.

Але зробити знімки та отримати згоду від пацієнтів було легкою частиною роботи. На кінець 30-денного періоду дослідження автори мали бібліотеку з понад 600 000 фотографій, які їм довелося сортувати та аналізувати.

За допомогою технологій машинного вивчення зображення були згруповані за чотирма напрямками: управління ліками, дотримання дієти, приготування їжі та фізичні навантаження. Цей процес мав неоднозначні результати. Він виявився найуспішнішим у виявленні фотографій, пов'язаних із дієтою (в середньому 49% часу), після чого йшла інформація про їжу (в середньому 40%) та фізичні навантаження (в середньому 31%). Прихильність до лікування була найменш точною, із середнім показником лише 6%, що було пов'язано з тим, що різні форми випуску ліків (блістери таблеток, пляшки, спреї тощо) ускладнюють їх розпізнавання.

Дослідники *S. Carlledge et al.* визнали, що сортування отриманої інформації насправді надзвичайно складне. Вони звернулися за допомогою до фахівців зі штучного інтелекту з Ірландського університету міста Дублін, щоб створити більш конкретну платформу. Врешті-решт, команда дослідників передбачила використання порівняно недорогих багаторазових камер та платформи пошукової системи.

Як визнали дослідники, велика кількість зображень була обмеженням. Отримані результати стосовно СН можуть не застосовуватись до інших груп населення, проте методика дослідження може бути використана для інших груп пацієнтів з хронічними захворюваннями. Пацієнти дослідної групи були старшого віку, мали прогресуючі захворювання та походили з нижчого соціально-економічного прошарку. Автор дослідження припустив, що система, після її вдосконалення, буде найкориснішою для керівництва пацієнтами з уперше встановленим діагнозом.

Дослідники *S. Carlledge et al.* зазначили, що це дослідження – лише перший крок. Пацієнти із задоволенням носять камери, завдяки яким лікарі можуть побачити контекст проблем, з якими вони стикаються. Наступним кроком є перехід на новий рівень – створення платформи штучного інтелекту для сортування інформації у швидкому та значущому вигляді, щоб медичні працівники могли її використовувати.

Вживання в їжу горіхів пов'язане зі зниженням ризику смертельного інфаркту та інсульту

Вживання в їжу горіхів щонайменше двічі на тиждень пов'язано зі зниженням ризику смерті від ССЗ на 17 %.

Горіхи є багатим джерелом ненасичених і містять мало насичених жирів. Вони також багаті на білки, мінерали, вітаміни, клітковину, фітостероли та поліфеноли, які є корисними для здоров'я серця. На сьогоднішній день отримані результати європейських та американських досліджень щодо захисної дії горіхів на серцево-судинної систему, але докази із Східного Середземноморського регіону є обмеженими.

Це дослідження вивчало зв'язок між споживанням горіхів та ризиком ССЗ та смерті серед населення Ірану. Загалом 5442 дорослих людей віком від 35 років, які не мали ССЗ, були випадковим чином обрані з міських та сільських районів Ісфахан, Арак та Наджафабад. Споживання горіхів, включаючи волоські горіхи, мигдаль, фісташки, фундук та насіння, було оцінено у 2001 році за допомогою перевіреної анкети щодо частоти споживання.

Учасників чи членів їх сімей опитували кожні два роки до 2013 року щодо виникнення серцево-судинних подій та смерті.

Конкретними результатами дослідження були ІХС, інсульт, загальні ССЗ, смерть з будь-якої причини та смерть від ССЗ.

Під час медіани 12-річного спостереження зафіксовано 751 серцево-судинну подію (594 ІХС та 157 інсультів), 179 серцево-судинних смертей та 458 випадків смерті з будь-якої причини.

Вживання в їжу горіхів два або більше разів на тиждень було пов'язано зі зниженням ризику серцево-судинної смертності на 17 %, порівняно зі споживанням горіхів раз на два тижні. Зв'язок був міцним навіть після коригування факторів, які можуть впливати на такі параметри як вік, стать, освіта, куріння та фізичні навантаження. Споживання горіхів було обернено пов'язане з іншими результатами, але втратило значення після коригування.

У Настановах ESC вживання 30 г несолоних горіхів на день розглядають як одну з характеристик здорового харчування, із зазначенням, що горіхи є висококалорійним продуктом.

Дослідники *N. Mohammadifard et al.* підкреслили, що сирі свіжі горіхи є найкориснішими. Горіхи повинні бути свіжими, оскільки в несвіжих ненасичені жири можуть окислюватися, роблячи їх шкідливими. Визначити, що горіхи є прогірклими, можна за запахом, що нагадує запах фарби, та гірким або кислим смаком.