

Применение ивабрадина при хронической сердечной недостаточности: результаты исследования SHIFT

Хроническая сердечная недостаточность — патология, являющаяся частой причиной инвалидности больных. В экономически развитых странах она диагностируется у 2-3% населения. Благодаря современному лечению за последних два десятилетия отмечают улучшение исходов хронической сердечной недостаточности (ХСН), однако прогноз для пациентов все еще остается пессимистическим. Поэтому врачи возлагают большую надежду на разработку новых терапевтических подходов. Общепринятое медикаментозное лечение заключается в применении β -адреноблокаторов (БАБ) и антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Так, при помощи БАБ удается уменьшить тяжесть ХСН и смертность пациентов, а выраженность указанного эффекта выше, чем при применении антагонистов РААС в монотерапии. Одним из преимуществ БАБ в лечении ХСН является ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и снижение частоты внезапной смерти. Очевидно, что эти эффекты БАБ обусловлены, по крайней мере, отчасти их способностью снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС). Именно при ХСН снижение ЧСС может иметь важное значение, поскольку это позволяет снизить потребность миокарда в энергии. Однако наряду с положительными свойствами БАБ обладают рядом нежелательных эффектов на миокард, в частности на его сократимость.

Высокая ЧСС в покое в эпидемиологических и обсервационных исследованиях рассматривается как фактор риска смерти и кардиоваскулярных осложнений. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и дисфункцией ЛЖ при ЧСС ≥ 70 уд/мин на 34% повышен риск смерти от кардиоваскулярных осложнений и на 53% — частота госпитализации по причине СН. Также у пациентов с ХСН установлена прямая зависимость между ЧСС и риском смерти от любой причины, от кардиоваскулярных осложнений, частотой госпитализации

в стационар. Снижение ЧСС связано с улучшением исходов заболевания. В то же время у большинства пациентов, которые получают БАБ, ЧСС остается повышенной. Это служит поводом для дальнейшего поиска новых терапевтических стратегий.

Ивабрадин — специфический ингибитор I_f -тока в синоатриальном узле. Результаты исследований на здоровом сердце свидетельствуют, что в терапевтических концентрациях препарат не влияет на другие ионные каналы в органах сердечно-сосудистой системы. В отличие от БАБ ивабрадин не изменяет сократимость миокарда и внутрисердечную проводимость, в том числе у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Исследование SHIFT было предпринято с целью изучения эффектов ивабрадина, применяемого в дополнение к общепринятой терапии, на сердечно-сосудистые исходы, клинику заболеваний и качество жизни пациентов с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ.

Дизайн исследования SHIFT

SHIFT (Systolic Heart failure treatment with *Inhibitor Ivabradine Trial*) — многонациональное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, в котором принимали участие пациенты с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. Исследование проводилось в 677 центрах 37 стран. Критериям включения соответствовали мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, у которых на двух последовательных визитах по данным ЭКГ в 12 отведениях после 5-минутного отдыха ЧСС составляла 70 уд/мин и выше при синусовом ритме сердечных сокращений, при наличии симптомной ХСН длительностью 4 и более недель и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$, а также с анамнезом госпитализации по причине усугубления тяжести ХСН в предшествующие 12 мес. Причинами ХСН могли служить любые заболевания,

кроме врожденной патологии сердца или тяжело-го первичного поражения клапанов.

Основными критериями исключения являлись: недавно перенесенный инфаркт миокарда (<2 мес), вентрикулярная или атриовентрикулярная электрокардиостимуляция ($\geq 40\%$ времени суток), фибрилляция или трепетание предсердий и симптомная гипотензия. Пациенты должны получать оптимальную базовую терапию, не требовавшую коррекции в течение как минимум 4 нед. На момент включения и в период исследования не разрешалось применение блокаторов кальциевых каналов, антиаритмических препаратов I класса и ингибиторов цитохрома P450 3A4.

После 14-дневного вводного периода, во время которого пациенты не получали исследуемый препарат, а проводилось подтверждение наличия критериев включения и исключения, всех участников рандомизировали на группы. Первый пациент рандомизирован 3 октября 2006 г., а последний – 1 июня 2009 г. Окончанием исследования для каждого пациента являлся последний визит к врачу.

Начальная доза ивабрадина составляла 5 мг 2 раза в сутки. После 14-дневного периода титрации, если не была достигнута ЧСС в покое ≤ 60 уд/мин, доза ивабрадина повышалась до 7,5 мг 2 раза в сутки. При ЧСС 50-60 уд/мин доза ивабрадина сохранялась 5 мг 2 раза в сутки. В случае если ЧСС в покое < 50 уд/мин или у пациента отмечаются симптомы, обусловленные брадикардией, дозу препарата снижали до 2,5 мг 2 раза в сутки. С 28-го дня наблюдения пациенты посещали врача каждые 4 мес до завершения исследования. Во время каждого визита врач мог оставить дозу ивабрадина без изменений или повысить до следующего уровня (вплоть до 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС > 60 уд/мин. При ЧСС < 50 уд/мин или возникновении симптомов, обусловленных брадикардией, исследователь мог снизить дозу препарата. В случае когда пациент получал дозу 2,5 мг 2 раза в сутки и ему требовалось снижение дозы, прием исследуемого препарата прекращали.

Комбинированной первичной конечной точкой служила смерть в результате кардиоваскулярного заболевания или госпитализация по поводу усугубления СН. Вторичной конечной точкой являлась смерть в результате сердечно-сосудистого заболевания или госпитализация по поводу усугубления СН пациента, который получал как минимум 50% целевой дозы БАБ (в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов) на период рандомизации. Для метопролола тартрата, который не указан в рекомендациях, в качестве целевой была принята доза 150 мг/сут. Другими вторичными

конечными точками служили: смерть от любой причины; от сердечно-сосудистого заболевания; госпитализация по поводу усугубления СН; по поводу любой патологии; кардиоваскулярного заболевания; смерть в результате СН; комбинация смерти от сердечно-сосудистого заболевания, госпитализации по поводу усугубления СН или нефатального инфаркта миокарда. Анализ всех конечных точек проводился на основании длительности периода до наступления первого события.

Результаты исследования

Для участия в исследовании SHIFT были рандомизированы 6558 пациентов: 3268 в группу ивабрадина и 3290 в группу плацебо (рис. 1, табл. 1). Для анализа были доступны данные 6505 пациентов (3241 из группы ивабрадина и 3264 плацебо). Исследование завершилось в запланированные сроки, к 31 марту 2010 г. Медиана наблюдения составила 22,9 (18-28) месяца. Из фокуса внимания исследователей было потеряно 3 пациента. Отозвали свое согласие на участие в исследовании 131 пациент (2%).



Рис. 1. Профиль исследования SHIFT

Среди участников исследования преобладали пациенты с СН ишемического генеза (4418 человек; 68%). Отмечалось равномерное распределение больных по функциональным классам СН – II или III и IV. Большинство пациентов получали антагонисты РААС (5923 человека, 89%) и БАБ (5820; 89%).

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования SHIFT

	Группа ивабрадина (n=3241)	Группа плацебо (n=3264)
Демографические характеристики		
Средний возраст (лет)	60,7	60,1
Пол (мужчин)	2462 (76%)	2508 (77%)
Раса:		
европеоиды	2879 (89%)	2892 (89%)
монголоиды	268 (8%)	264 (8%)
другая	94 (3%)	108 (3%)
Курильщики	541 (17%)	577 (18%)
ИМТ (кг/м ²)	28	28
Кардиологические параметры		
ЧСС (уд/мин)	79,7	80,1
САД (мм рт. ст.)	122	121,4
ДАД (мм рт. ст.)	75,7	75,6
ФВ ЛЖ (%)	29	29
рСКФ (мл/мин на 1,73 м ²)	74,6	74,8
Функциональный класс по NYHA		
II	1585 (49%)	1584 (49%)
III	1605 (50%)	1618 (50%)
IV	50 (2%)	61 (2%)
Анамнез		
Длительность ХСН (годы)	3,5	3,5
Генез ХСН:		
ишемический	2215 (68%)	2203 (67%)
неишемический	1026 (32%)	1061 (33%)
Инфаркт миокарда	1829 (56%)	1837 (56%)
Артериальная гипертензия	2162 (67%)	2152 (66%)
Сахарный диабет	973 (30%)	1006 (31%)
Инсульт	228 (7%)	295 (9%)
Фибрилляция или трепетание предсердий	263 (8%)	259 (8%)
Лечение на момент рандомизации		
БАБ	2897 (89%)	2923 (90%)
ИАПФ	2565 (79%)	2551 (78%)
БРА	455 (14%)	472 (14%)
Диуретики (кроме антагонистов альдостерона)	2719 (84%)	2695 (83%)
Антагонисты альдостерона	1981 (61%)	1941 (59%)
Сердечные гликозиды	706 (22%)	710 (22%)
Устройства:		
КРТ	28 (1%)	44 (1%)
ИКД	92 (3%)	115 (4%)
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (по формуле MDRD), ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, КРТ – кардиоресинхронизирующая терапия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.		

Особенности терапии БАБ на момент включения представлены в таблице 2. Больше половины участников (3181 человек, 56%) на момент включения получали как минимум 50% целевой дозы БАБ, а почти четверть (1488; 26%) – целевую дозу БАБ. Доминирующей причиной недостижения целевой дозы являлась слабость и артериальная гипотензия. Часть пациентов (685; 11%) не получала БАБ из-за наличия хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы, артериальной гипотензии и других причин.

Таблица 2. Особенности терапии БАБ на момент включения в исследование SHIFT

	Группа ивабрадина (n=3241)	Группа плацебо (n=3264)
Количество пациентов, получавших БАБ	2897 (89%)	2923 (90%)
Карведилол	1323 (46%)	1281 (44%)
Бисопролол	721 (25%)	765 (26%)
Метопролола сукцинат	399 (14%)	416 (14%)
Метопролола тартрат	303 (10%)	315 (11%)
Небиволол	100 (3%)	98 (3%)
Другие	55 (2%)	52 (2%)
Средняя суточная доза БАБ (мг)		
Карведилол	25	25
Бисопролол	6,2	6,2
Метопролола сукцинат	90,2	89,5
Метопролола тартрат	66,8	71,2
Небиволол	5,9	5,9
Количество пациентов, получавших целевую дозу БАБ	743 (26%)	745 (26%)
Количество пациентов, получавших ≥50% целевой дозы БАБ	1581 (56%)	1600 (56%)
Причины недостижения целевой дозы БАБ (≥1)		
Артериальная гипотензия	933 (44%)	952 (45%)
Слабость	676 (32%)	670 (32%)
Одышка	284 (14%)	302 (14%)
Головокружение	267 (13%)	245 (12%)
Брадикардия	134 (6%)	125 (6%)
Другие	199 (9%)	219 (10%)
Количество пациентов, не получавших БАБ	344 (11%)	341 (10%)
Причины неназначения БАБ		
Хроническая обструктивная болезнь легких	126 (37%)	109 (32%)
Артериальная гипотензия	59 (17%)	68 (20%)
Бронхиальная астма	35 (10%)	39 (11%)
Декомпенсация кардиологического заболевания	23 (7%)	31 (9%)
Головокружение или брадикардия	24 (7%)	17 (5%)
Слабость	17 (5%)	20 (6%)
Заболевания периферических артерий или болезни Рейно	16 (5%)	20 (6%)
Другие	44 (13%)	37 (11%)

У пациентов, получавших ивабрадин, его средняя доза к 28-му дню (окончание периода титрации) составляла $6,4 \pm 1,6$ мг 2 раза в сутки, а к концу первого года наблюдения – $6,5 \pm 1,6$ мг 2 раза в сутки (рис. 2). К 28-мудню ЧСС у пациентов, получавших ивабрадин, снизилась в среднем на 15,4 уд/мин. С учетом коррекции на изменение ЧСС в группе плацебо чистое снижение ЧСС у получавших ивабрадин составило 10,9 уд/мин. Через год наблюдения снижение ЧСС в группе ивабрадина было 9,1 уд/мин, а к окончанию исследования – 8,1 уд/мин.

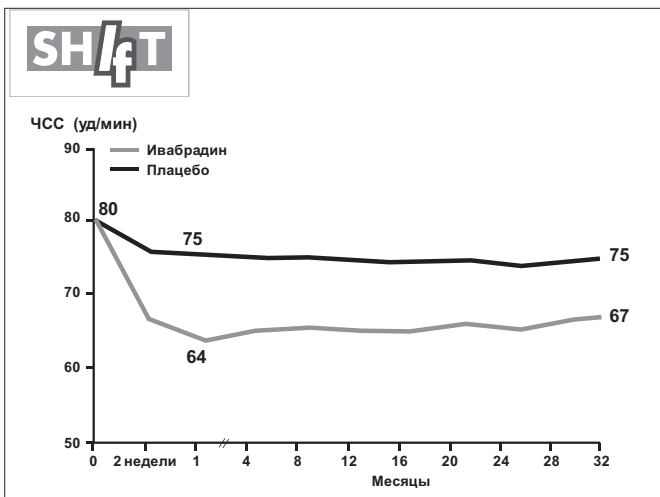


Рис. 2. Средняя ЧСС за период наблюдения по группам

Влияние терапии ивабрадином на комбинированную первичную конечную точку представлено в таблице 3 и на рисунке 3. Комбинированная первичная конечная точка наступила у 937 (29%) пациентов группы плацебо vs 793 (24%) больных, получавших ивабрадин (относительный риск (ОР) 0,82; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75-0,90, $p < 0,0001$). В основном это различие было достигнуто за счет снижения частоты госпитализации по поводу усугубления СН, которая потребовалась 672 (21%) пациентам из группы плацебо vs 514 (16%) больным, получавшим ивабрадин (ОР 0,74; 95% ДИ 0,66-0,83; $p < 0,0001$).

Частота смерти в результате сердечно-сосудистого заболевания снизилась недостоверно (рис. 3в), в то же время частота смерти от СН при применении ивабрадина достоверно снизилась (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58-0,94; $p = 0,014$; рис. 4). Общая смертность в обеих группах была сопоставима. Однако в группе ивабрадина отметили достоверное снижение частоты госпитализации по любой причине (ОР 0,89; 95% ДИ 0,82-0,96; $p = 0,003$). Не было установлено

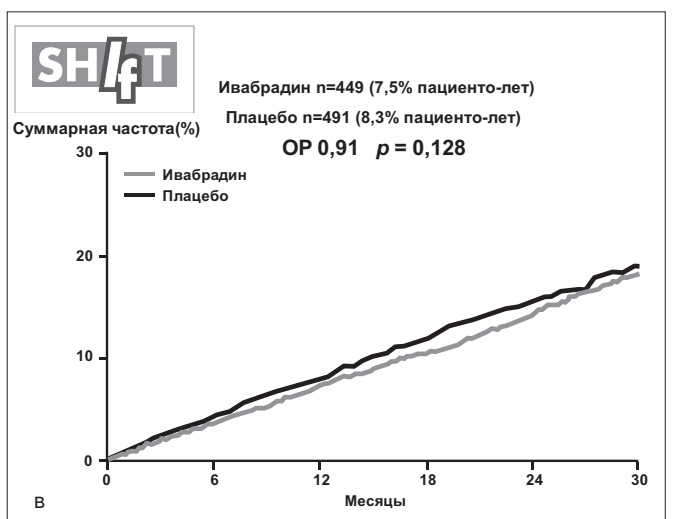
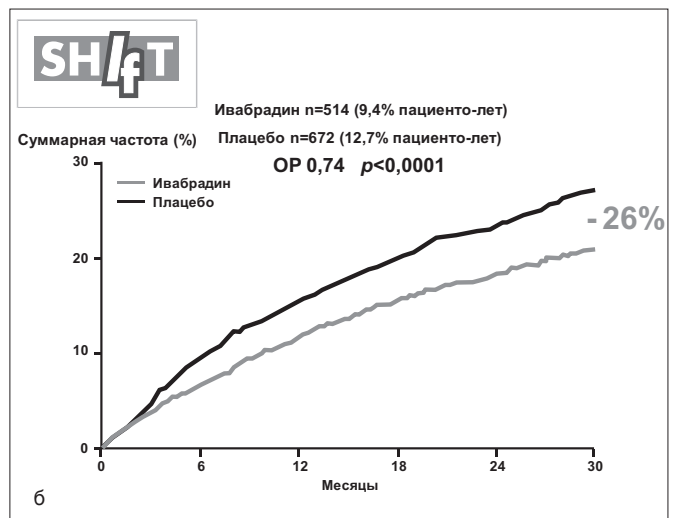
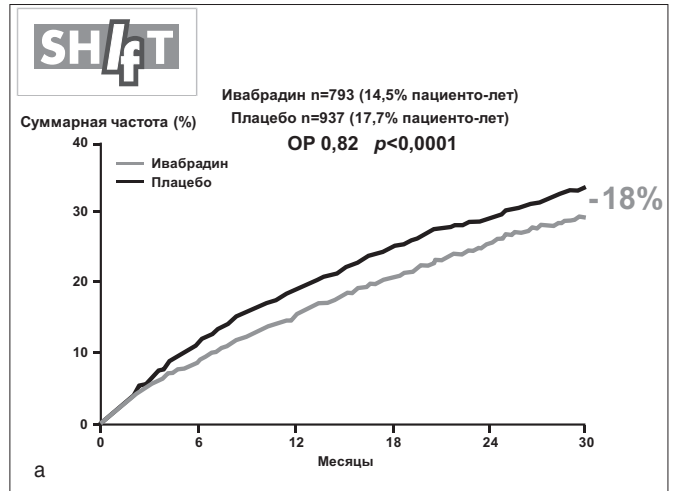


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной частоты: а) комбинированной первичной конечной точки (смерть в результате сердечно-сосудистого заболевания или госпитализация по поводу усугубления течения СН); б) госпитализации по поводу усугубления течения СН; в) смерти в результате сердечно-сосудистого заболевания

Таблица 3. Влияние терапии с ивабрадином на конечные точки

	Группа ивабрадина (n=3241)	Группа плацебо (n=3264)	ОР (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка Смерть в результате сердечно-сосудистого заболевания или госпитализация по поводу усугубления течения СН	793 (24%)	937 (29%)	0,82 (0,75-0,90)	<0,0001
Конечные точки смертности Смерть от любой причины Смерть от сердечно-сосудистого заболевания Смерть в результате СН	503 (16%) 449 (14%) 113 (3%)	552 (17%) 491 (15%) 151 (5%)	0,9 (0,8-1,02) 0,91 (0,8-1,03) 0,74 (0,58-0,94)	0,092 0,128 0,014
Другие конечные точки Госпитализация по поводу любой патологии Госпитализация по поводу усугубления течения СН Госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания Смерть от сердечно-сосудистого заболевания или госпитализация по поводу усугубления течения СН или нефатального инфаркта миокарда	1231 (38%) 514 (16%) 977 (30%) 825 (25%)	1356 (42%) 672 (21%) 1122 (34%) 979 (30%)	0,89 (0,82-0,96) 0,74 (0,66-0,83) 0,85 (0,78-0,92) 0,82 (0,74-0,89)	0,003 <0,0001 0,0002 <0,0001

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

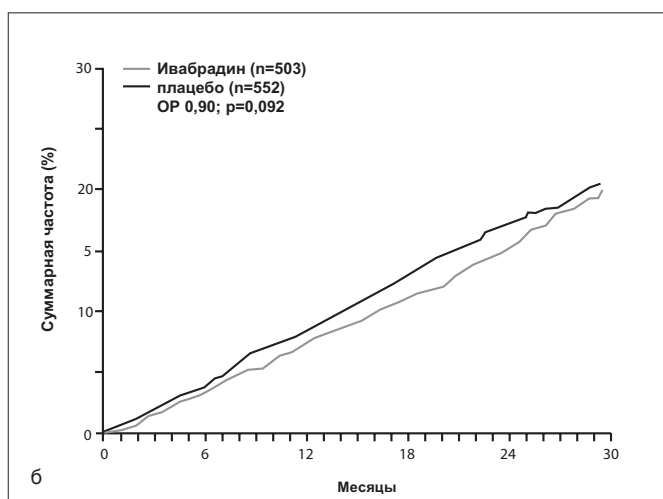
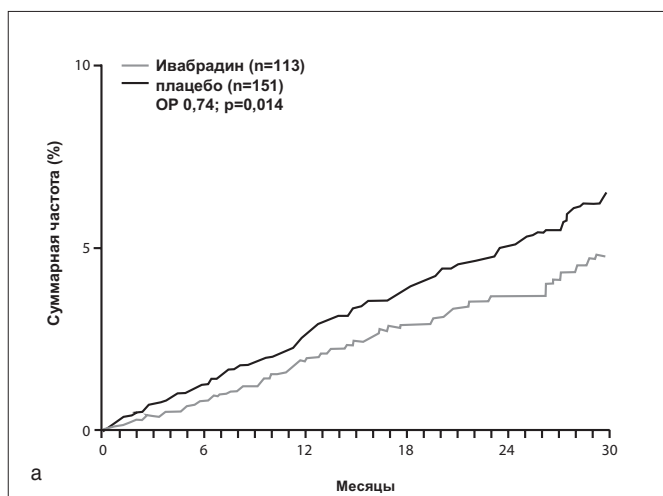


Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной частоты: а) смерти в результате СН; б) смерти от любой причины

различий между группами по частоте смерти от других причин, в том числе и внезапной кардиальной смерти (48% всех случаев смерти вследствие сердечно-сосудистых причин).

Снижение частоты первичной конечной точки в группе ивабрадина наблюдалось у всех категорий пациентов (рис. 5). В исследовании SHIFT получены доказательства эффективности ивабрадина в подгруппе пациентов с ЧСС ≥ 77 уд/мин. У 887 (28%) пациентов из группы ивабрадина по сравнению с 776 (24%) отмечено улучшение течения СН по ФК ($p=0,001$).

По данным опроса пациентов общая оценка состояния здоровья повысилась у 2118 (72%), по данным опроса врачей – у 1888 (61%) пациентов из группы ивабрадина по сравнению с соответственно 2017 (68%) и 1772 (57%) больными из группы плацебо.

В подгруппе пациентов, которые получали как минимум 50% целевой дозы БАБ, снижение ЧСС составило в среднем 15,5 уд/мин. Данные, полученные в этой подгруппе, в целом совпадали с результатами исследования, но были не столь значительными. Частота комбинированной первичной конечной точки (ОР 0,9; 95% ДИ 0,77-1,04; $p=0,155$) и смертность снижались не достоверно, в то же время в группе ивабрадина отмечено уменьшение частоты госпитализации по поводу усугубления СН на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67-0,97; $p=0,021$).

Прием ивабрадина прекратили 682 (21%) пациента, плацебо – 605 (19%) участников (ОР 1,14; 95% ДИ 1,02-1,27; $p=0,017$). Вместе с тем частота серьезных побочных реакций была ниже в группе ивабрадина,

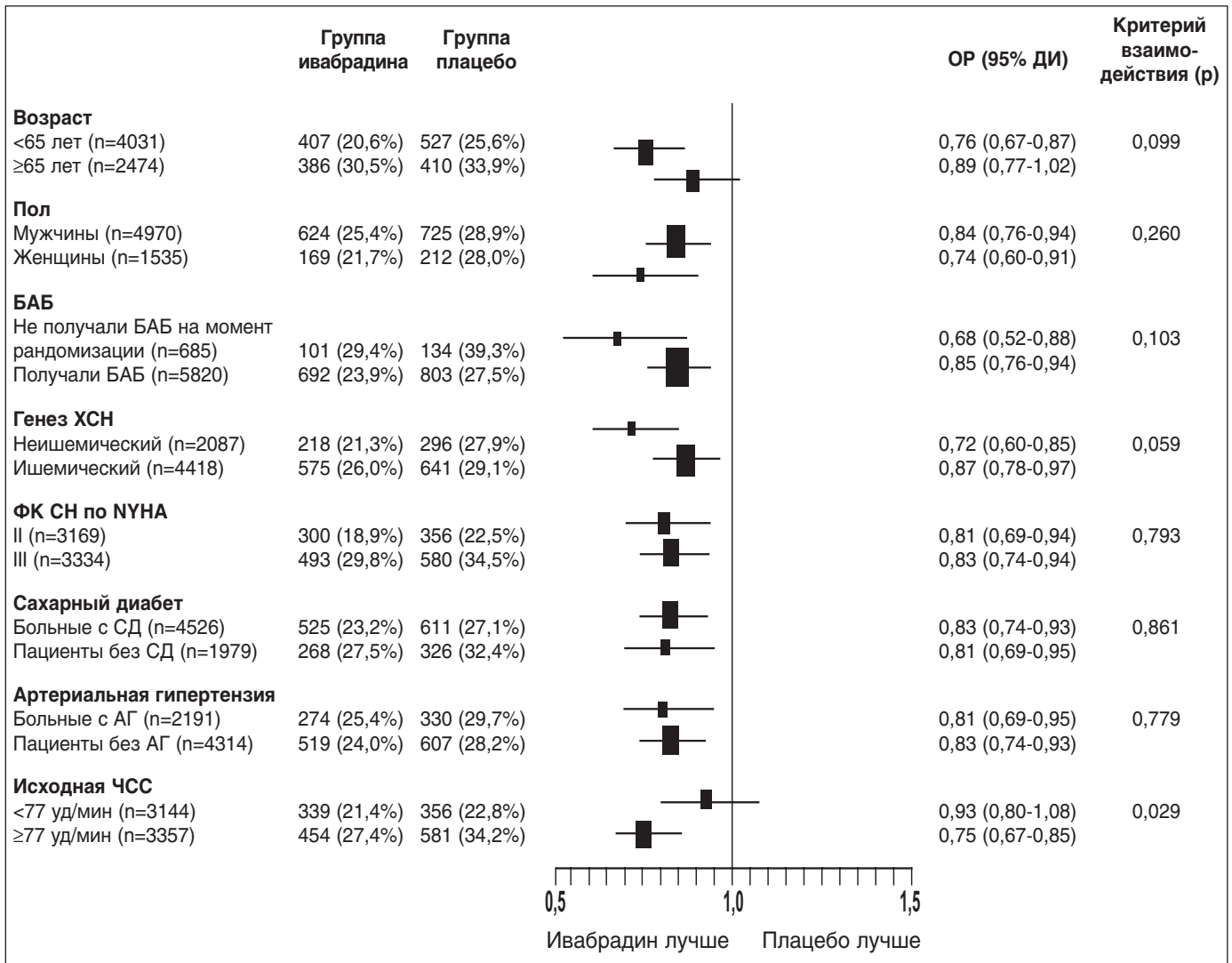


Рис. 5. Эффект терапии ивабрадином на комбинированную конечную точку у разных категорий пациентов

чем в группе плацебо ($p=0,025$). В группе ивабрадина несколько чаще отмечали симптомную и асимптомную брадикардию ($p<0,0001$), это побочное явление обусловило прекращение лечения 48 (1%) пациентами основной группы vs 10 (<1%) больными, получавшими плацебо. В подгруппе пациентов, получавших как минимум 50% целевой дозы БАБ, по этой причине прием ивабрадина прекратил 21 (1%) больной из 1577. Известные побочные реакции со стороны органа зрения (фосфены) отмечались у 89 (3%) пациентов из группы ивабрадина и у 7 (<1%), получавших плацебо. По данным лабораторных исследований различий между группами не выявили.

Обсуждение

Результаты исследования SHIFT свидетельствуют, что добавление ивабрадина к терапии, базирующейся на действующих рекомендациях, подтвержденной данными доказательной медицины, позволяет достоверно снизить частоту основных событий, наблюдающихся при ХСН. Так, при

применении ивабрадина относительный риск комбинированной конечной точки (смерть в результате сердечно-сосудистого заболевания или госпитализация по поводу усугубления СН) по сравнению с группой плацебо снижается на 18%. Это свидетельствует о влиянии ивабрадина на частоту обусловленных СН основных событий (смерть и госпитализация), которое становилось очевидным уже в первые 3 мес приема ивабрадина и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Указанный эффект наблюдался у всех категорий пациентов и был менее выраженным в подгруппе больных с исходной ЧСС, меньшей чем средний показатель.

В исследовании SHIFT принимали участие пациенты с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ, у которых исходная ЧСС была ≥ 70 уд/мин. Они получали лечение в соответствии с международными руководствами – большинство больных принимали БАБ и антагонисты РААС. Средние дозы БАБ были ниже тех, которые получают участники испытаний БАБ.

В то же время они были выше доз, принимаемых больными в повседневной клинической практике, о чем свидетельствуют результаты регистров, более реально отображающих ситуацию.

Несмотря на указанную базовую терапию, риск возникновения событий у этих пациентов оставался высоким — частота первичной конечной точки в группе плацебо составляла 18% в год. Применение устройств кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ) и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) было незначительным (у 1% и у 4% соответственно), но объяснимым критериями отбора в исследование (синусовый ритм $\geq 40\%$ времени суток и инициация имплантируемого стимулятора при ЧСС < 60 уд/мин), несоответствие которым вызывало исключение из исследования некоторых пациентов с имплантируемыми стимуляторами, а также отображающим сложившуюся ситуацию с использованием этих устройств вне стран Северной Америки и Западной Европы.

SHIFT — первое исследование, посвященное изучению влияния изолированного снижения ЧСС на клинические исходы у пациентов с ХСН. Применение ивабрадина сопровождалось снижением ЧСС от исходного значения 80 уд/мин в среднем на 15 уд/мин, наблюдавшимся на протяжении всего исследования. У участников SHIFT с ЧСС выше средней величины риск возникновения клинических событий был более высоким. Именно эти пациенты получили больше преимуществ от применения ивабрадина, чем те больные, у которых ЧСС была ниже средней.

Таким образом, выраженность эффекта ивабрадина напрямую зависит от исходной ЧСС. Этот вывод соответствует результатам метаанализов исследований БАБ при ХСН, свидетельствующих о наличии связи между степенью снижения ЧСС и клиническими исходами. Следовательно, результаты SHIFT подтверждают гипотезу, что ЧСС играет важную роль в патофизиологии СН и изменение ЧСС может влиять на течение СН. В предыдущих исследованиях при приеме ивабрадина больными с ИБС, ФВ ЛЖ $< 40\%$ и ЧСС ≥ 60 уд/мин не было установлено достоверного влияния препарата на конечные точки в отличие от пациентов с ЧСС в покое ≥ 70 уд/мин, у которых применение ивабрадина позволило снизить частоту инфаркта миокарда и реваскуляризационных процедур. Важным различием настоящего и предыдущего исследования была величина ЧСС в покое и характер основной кардиальной патологии, а также различные изучаемые конечные точки.

Под влиянием ивабрадина происходило снижение частоты большинства конечных точек (смерть

в результате СН, госпитализация по поводу усугубления СН, по поводу кардиоваскулярного заболевания и комбинированная вторичная конечная точка, смерть от сердечно-сосудистого заболевания, госпитализация по поводу усугубления СН или нефатальный инфаркт миокарда). Частота смерти в результате сердечно-сосудистого заболевания и смерти от любого заболевания под влиянием ивабрадина снижалась недостоверно. Ивабрадин не снижал частоты внезапной кардиальной смерти. Эти результаты могут быть объяснены эффектом базовой терапии БАБ (получаемой 89% пациентов), которые в отличие от ивабрадина обладают специфическим электрофизиологическим действием и, как известно, могут влиять на внезапную кардиальную смерть.

В подгруппе пациентов, получавших как минимум 50% целевой дозы БАБ, снижение ЧСС было сопоставимо с наблюдаемым в популяции исследования в целом. Влияние на кардиоваскулярные конечные точки в этой подгруппе было недостоверным, за исключением частоты госпитализации по поводу СН, которая достоверно снижалась на 19%. Эти результаты могут быть объяснены более низкой частотой событий в этой подгруппе (частота первичной конечной точки — 13% в год), чем в популяции исследования в целом, что снижает статистическую мощность данного субанализа.

Переносимость ивабрадина была хорошей. Необходимо отметить, что даже при наличии брадикардии у 10% пациентов, прекратили участие в исследовании только 1% больных. При этом 89% получили БАБ. Из пациентов, принимавших как минимум 50% целевой дозы БАБ, только 21 (1%) прекратил участие в исследовании по этой причине.

На втором году исследования как минимум 70% пациентов получали целевую дозу ивабрадина 7,5 мг 2 раза в сутки, в то время как только 49% из 6505 отобранных для участия в исследовании пациентов могли достичь минимум 50% целевой дозы БАБ исходно из-за недостаточно хорошей переносимости или противопоказаний. Важно и то, что на протяжении всего исследования практически все больные принимали достигнутую дозу БАБ, не было отмечено тенденции к повышению дозы ивабрадина за счет снижения дозы БАБ. Эти данные свидетельствуют о хорошей переносимости ивабрадина у пациентов с ХСН, с другой стороны — о трудностях начала приема или повышения дозы БАБ.

Необходимо отметить и ограничения исследования SHIFT. В нем принимали участие пациенты с синусовым ритмом, у которых исходно была высокая ЧСС (≥ 70 уд/мин). Исключали пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий,

у которых эффект препарата мог бы не проявиться. Также было мало пациентов с КРТ и ИКД. Кроме того, доля пациентов пожилого и старческого возраста была невелика. Необходимо подчеркнуть, что результаты исследования были получены на фоне базовой терапии, что не позволяет установить относительную эффективность ивабрадина в отсутствие такого лечения (включавшего и БАБ) или при замене БАБ ивабрадином. Кроме того, несмотря на повторные требования наблюдательного комитета к исследователям соблюдать требования руководств по лечению СН, рекомендуемые целевые дозы базовых препаратов часто не достигались. Следовательно, результаты исследования SHIFT необходимо трактовать как эффект ивабрадина на фоне традиционной терапии у специфической популяции пациентов с ХСН и ЧСС ≥ 70 уд/мин, которые не переносят максимальные дозы БАБ. Результаты исследования подтверждают важность снижения ЧСС путем приема ивабрадина с целью улучшения клинических исходов при ХСН и подтверждают важную роль ЧСС в патофизиологии СН.

Комментарий руководителя отделения сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, главы рабочей группы по сердечной недостаточности Ассоциации кардиологов Украины профессора Леонида Георгиевича Воронкова

– Обнародование результатов исследования SHIFT – событие, давно и с нетерпением ожидавшееся международной кардиологической общественностью. Отраднo, что упомянутое масштабное рандомизированное исследование ивабрадина увенчалось успехом – как в плане подтверждения сформулированной его организаторами первоначальной гипотезы, так и с точки зрения клинических перспектив данного лечебного подхода при ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка. В ряду крупных клинических исследований лекарственных средств при ХСН, предпринятых в течение последнего десятилетия, исследование SHIFT стало едва ли не единственным, продемонстрировавшим однозначный положительный результат, открывающий путь к обоснованному (аргументированному данными доказательной медицины) соответствующему дополнению действующих клинических рекомендаций. Главный результат данного исследования, состоящий в достоверном снижении комбинированного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, обусловленных СН, пациентов с ХСН различного генеза (вследствие как ИБС, так и

дилатационной кардиомиопатии) на фоне присоединения к стандартной терапии ивабрадина, явился ощутимым «ударом» по позиции скептиков, полагавших, что в эпоху сочетанной нейрогуморальной блокады (ингибитор ренин-ангиотензиновой системы плюс бета-блокатор плюс антагонист альдостерона) возможности дальнейшего улучшения клинического прогноза пациентов с ХСН с помощью дополнительного назначения новых классов лекарственных средств исчерпаны.

Успех и практическая ценность исследования SHIFT обусловлены, помимо очевидных патофизиологических преимуществ использованного в нем инновационного подхода (селективное управление частотой синусового ритма), еще и высокой (характерной не для всех многоцентровых испытаний) степенью его соответствия условиям реальной клинической практики. Речь идет прежде всего о такой важной характеристике исследования, как характер базисной терапии и, в частности, об использовавшихся в нем поддерживающих дозировках БАБ, которые были более низкими (25–60% от целевого уровня), чем в известных клинических испытаниях БАБ при ХСН, приближаясь к дозировкам, представленным в международных регистрах ХСН, отражающих реальную (существующую в практическом здравоохранении) ситуацию в лечении этого синдрома.

Окончание каждого из трех минувших десятилетий (как оказало – и нынешнего) было отмечено очередным «прорывом» в области лекарственной терапии ХСН, выразившимся во внедрении в практику лечения таких больных новых фармакологических подходов, улучшающих их клинический прогноз (рис. 6). Успешное внедрение в кардиологическую практику последнего из таких подходов – редукции частоты синусового ритма у пациентов с ХСН с помощью ивабрадина – представляется важной задачей ближайшего будущего. ■

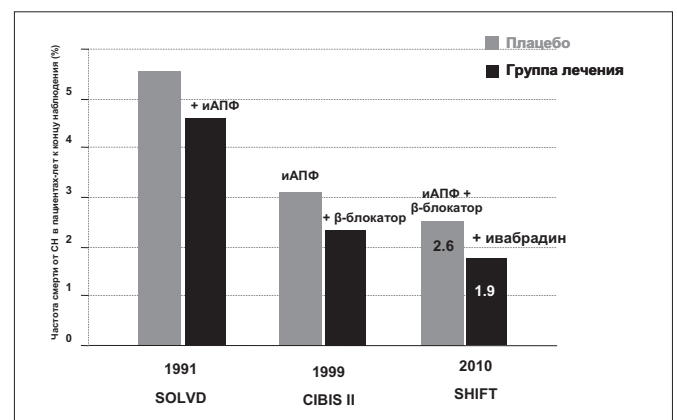


Рис. 6. Исследование SHIFT – следующий шаг в лечении СН

Эффективность и безопасность блокады рецепторов ангиотензина II не изменяется при применении ацетилсалициловой кислоты у пациентов с СН: данные когортного анализа результатов программы CHARМ

Chang S.M., Granger C.B., Johansson P.A. et al. Eur J Heart Fail. 2010 Jul;12(7):738-45

Обоснование и цель исследования

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) заняли прочное место в арсенале средств для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, других сердечно-сосудистых заболеваний. Эти пациенты также часто принимают ацетилсалициловую кислоту (АСК).

О взаимодействии БРА и АСК практически ничего не известно. С учетом этого проведен субанализ исследования CHARМ (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme), в котором почти 56% пациентов исходно получали АСК.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Международная программа CHARМ (2003) состоит из трех независимых исследований: CHARМ-Alternative, CHARМ-Added и CHARМ-Preserved. Продолжительность наблюдения составила в среднем 38 мес. В программу CHARМ включались больные: 1) с низкими значениями фракции выброса (ФВ) ЛЖ (<40%) и непереносимостью ИАПФ (ветвь исследования под названием CHARМ-Alternative; 2028 больных, из них 50% с АГ; 32% женщины); 2) с низкой ФВ ЛЖ, получающие ИАПФ (ветвь CHARМ-Added; 2548 больных, из них 48% с артериальной гипертензией (АГ); 21% женщины); 3) с сохраненной ФВ ЛЖ, не получающие ИАПФ (ветвь CHARМ-Preserved; 3023 больных, из них 64% с АГ; 40% женщины). Проанализированы данные 7599 пациентов.

Первичной конечной точкой для каждого из трех независимых исследований являлся комбинированный показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализации по поводу усугубления течения ХСН.

АСК на момент рандомизации получали 4246 (55,9%) пациентов. Большинство из них – мужчины с инфарктом миокарда, коронарной реваскуляризацией или ИБС в анамнезе. Кроме того, у этих пациентов сопутствующим заболеванием часто являлась АГ и сахарный диабет. Таким образом, генез дисфункции ЛЖ в подгруппе пациентов, получавших АСК, был преимущественно ишемический

(75,2% пациентов), тогда как среди не принимавших АСК таких больных было всего 44,4%. Количество пациентов с тяжелой ХСН (ФВ ЛЖ <25%, III-IV функциональный класс по NYHA или госпитализация по поводу ХСН в анамнезе) в подгруппе, получавших АСК, было меньше. В то же время в подгруппе не получавших АСК была значительная доля пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе, идиопатической дилатационной кардиомиопатией или с имплантированным кардиовертером. Кроме того, пациенты этой подгруппы чаще получали дигоксин и спиронолактон, реже – бета-адреноблокаторы и антигиперлипидемические средства. По демографическим показателям подгруппы были сопоставимы.

Результаты

К окончанию программы CHARМ в подгруппе пациентов, получавших АСК, комбинированная первичная конечная точка отмечена у 1272 (30%) пациентов в сравнении с 1188 (35%) больными, не принимавшими АСК. В подгруппе АСК смерть или госпитализация по поводу СН наступила у 590 (28%) пациентов, рандомизированных на прием кандесартана, в сравнении с 682 (31,9%) больными, рандомизированными на получение плацебо (относительный риск (ОР) 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72-0,90). В подгруппе не принимавших АСК комбинированная первичная конечная точка наступила у 560 (33%) пациентов, получавших кандесартан, в сравнении с 628 (38%) больными, рандомизированными на прием плацебо (ОР 0,81; 95% ДИ 0,72-0,91). Лечение АСК не снижало эффективность влияния кандесартана на комбинированную первичную конечную точку (тест на взаимодействие $P=0,64$). Кандесартан также в одинаковой мере снижал частоту каждого из компонентов комбинированной конечной точки (см. выше) в обеих подгруппах. Таким образом, эффект кандесартана не изменяется при одновременном приеме АСК.

В подгруппе получавших АСК смерть от любой причины наступила у 22,5% пациентов на кандесартане в сравнении с 23% на плацебо (ОР 0,94; 95% ДИ 0,83-1,07), а в подгруппе не получавших АСК эти показатели составили 24,3% vs 27,3% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73-0,95) соответственно. Лечение АСК не изменяло влияние кандесартана на эту конечную точку (тест на взаимодействие $P=0,14$).

В то же время в исследовании CHARМ-Alternative в подгруппе АСК кандесартан снижал риск смерти от любой причины или смерти от сердечно-сосудистого «события» несколько хуже, чем в подгруппе не получавших АСК (ОР 0,90 vs 0,65 соответственно). Лечение АСК в этом исследовании снижало эффективность влияния кандесартана на указанные конечные точки (тест на взаимодействие $P=0,02$).

Выводы

Представленный анализ является первым исследованием в большой когорте пациентов с симптомной ХСН, посвященным вопросу взаимодействия АСК и БРА. Установлено, что кандесартан достоверно снижает показатели морбидности и смертности независимо от того, получают пациенты АСК или нет. Нежелательные взаимодействия АСК и кандесартана, характерные для АСК и ИАПФ, не наблюдались. В то же время не исключено определенное взаимодействие между АСК и кандесартаном у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, получавших кандесартан без сопутствующего приема ИАПФ.

Комментарий

В отдельных ограниченных по числу наблюдений исследованиях показано, что АСК может снижать гемодинамическое действие ИАПФ. Вопрос о клинической значимости негативного взаимодействия АСК и ИАПФ у больных с ХСН остается открытым ввиду имеющихся противоположных данных, в том числе и данных различных метаанализов.

В исследовании WASH (2004) показано, что у больных с ХСН применение АСК (300 мг/сут) сопровождается недостоверным повышением смертности (30% против 21% на фоне плацебо) и увеличивает потребность в госпитализации (в среднем на 24% по сравнению с плацебо) преимущественно за счет госпитализации в связи с декомпенсацией СН. В исследовании WATCH (2004) не было выявлено различий в общей частоте случаев смерти и нефатального инфаркта миокарда или инсульта между больными с ХСН, получавшими АСК, варфарин и клопидогрел. В то же время частота госпитализации в связи с СН в группе больных, получавших АСК (162,5 мг/сут), оказалась на 27% выше, чем в группе больных, получавших варфарин. Таким образом, результаты исследований WASH и WATCH свидетельствуют о необходимости с определенной осторожностью подходить к длительному назначению АСК с ИАПФ больным с ХСН.

Данные же об особенностях взаимодействия БРА и АСК у больных с ХСН до настоящего времени отсутствовали. Такие результаты были известны только у пациентов с АГ. В *post hoc* анализе исследования LIFE (2005) установлено, что у пациентов с АГ применение БРА лозартана при сходном снижении АД оказалось эффективнее приема атенолола в предотвращении сердечно-сосудистых событий в большей степени у пациентов, принимавших АСК, чем у не принимавших его. Среди участников, не принимавших АСК, лозартан также оказался эффективнее атенолола, но только в снижении риска инсульта и сахарного диабета.

Представленный анализ исследования CHARM позволил получить данные об особенностях взаимодействия БРА и АСК в наиболее крупной на сегодняшний день когорте пациентов с ХСН (4246 больных). В качестве методологических ограничений данного анализа можно назвать следующие: исследование CHARM не было специально спланировано для изучения взаимодействия БРА и АСК; применение АСК в ходе него не контролировалось; дозы АСК неизвестны. Результаты субанализа могут послужить толчком для дальнейшего изучения вопроса о взаимодействии АСК и БРА в специально спланированных исследованиях. На сегодняшний день можно говорить о том, что у пациентов с ХСН по показаниям возможно совместное назначение АСК и БРА.

Дронедарон у пациентов с застойной СН: уроки исследования ATHENA

Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al. Eur Heart J. 2010 Jul; 31(14):1717-21

Обоснование и цель исследования

Дронедарон – новый антиаритмический препарат для лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Результаты двух ранее выполненных РКИ свидетельствовали об эффективности применения дронедарона по сравнению с плацебо для контроля сердечного ритма. Исследование ATHENA (A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in PatiENts with Atrial Fibrillation/Aatrial Flutter) – самое крупное испытание антиаритмического средства, проведенное у пациентов с ФП, и первое исследование, оценившее заболеваемость и смертность в этой группе пациентов. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 4628 пациентов с ФП (пароксизмальной или персистирующей) показано снижение частоты основных показателей.

В то же время исследование ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease) было прекращено досрочно из-за увеличения смертности в группе дронедарона. Больные, включенные в исследование ANDROMEDA, характеризовались наличием клинических проявлений застойной СН и снижением ФВ ЛЖ до 35% и менее, а также незадолго до включения в исследование были госпитализированы по поводу впервые развившейся СН или утяжеления имевшейся СН. Увеличение смертности в основном было связано с застойной СН.

Чтобы более детально изучить эффект дронедарона у пациентов с ФП при застойной СН, был проведен субанализ исследования ATHENA.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

В исследование ATHENA были включены 4628 больных с пароксизмальной или персистирующей ФП или трепетанием предсердий при наличии хотя бы одного из следующих факторов риска кардио-васкулярных событий: АГ (в случае продолжения приема не менее 2 антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам); сахарный диабет; ранее перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака или эмболия сосудов большого круга кровообращения; размер левого предсердия 50 мм и более, ФВ ЛЖ 40% и менее. Допускалось включение в исследование больных в возрасте 75 лет или старше независимо от наличия ранее перечисленных факторов риска, но включение больных в возрасте 70 лет или старше допускалось только в том случае, если у них был хотя бы один дополнительный фактор риска. Больных в соотношении 1:1 распределяли в группы приема дронедарона по 400 мг 2 раза в сутки или плацебо. Больные посещали исследовательский центр для клинического обследования через 7 и 14 дней, затем через 1, 3, 6, 9 и 12 мес, а потом каждые 3 мес. Минимальная предполагаемая продолжительность наблюдения достигала 12 мес.

Результаты

Первичная конечная точка (время до первой госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений и смерти) в группе дронедарона и группе плацебо развилась у 734 (31,9%) и 917 (39,4%) больных соответственно (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,69 до 0,84; $p < 0,001$). В группе дронедарона и группе плацебо были госпитализированы по поводу осложнений сердечно-сосудистого заболевания 675 (29,3%) и 859 (36,9%) больных соответственно (ОР 0,74; 95% ДИ 0,67-0,82; $p < 0,001$); умерли от любой причины 116 (5,0%) и 139 (6,0%) больных соответственно (ОР 0,84; 95% ДИ 0,66-1,08; $p = 0,18$). В группе дронедарона по сравнению с группой плацебо отмечалось достоверное снижение смертности от осложнений ССЗ: от них умерли 63 (2,7%) и 90 (3,9%) больных (ОР 0,71; 95% ДИ 0,51-0,98; $p = 0,03$). Причем такое снижение смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в группе дронедарона и группе плацебо в основном было обусловлено снижением смертности от аритмий, от которых умерли 26 (1,1%) и 48 (2,1%) больных соответственно (ОР 0,55; 95% ДИ 0,34-0,88; $p = 0,01$).

В ATHENA были включены 209 пациентов с ХСН II-III ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. Из них 114 были рандомизированы в группу плацебо и 905 – дронедарона. По сравнению с общей популяцией у этой подгруппы пациентов чаще отмечали наличие

ИБС, ишемическую и неишемическую кардиомиопатию, а также установленные устройства (дефибрилляторы и водители ритма). Частота исходов в этой подгруппе пациентов была сопоставима с таковой в общей популяции исследования.

Побочные явления терапии возникли у 90 из 114 пациентов группы плацебо (78,92%) и у 65 из 95 больных группы дронедарона (58,4%). Серьезные побочные явления отмечены у 28,1% и 16,8% пациентов соответственно. Наиболее частыми были инфекционные и гастроинтестинальные расстройства, сопоставимые по частоте в обеих группах.

Был проведен анализ периода до первой госпитализации по поводу СН, во время которого произошло 132 события в группе плацебо и 112 событий в группе дронедарона (ОР 0,85; 95% ДИ 0,66-1,10). Во время дальнейшего наблюдения умерло 12 пациентов из группы дронедарона и 26 из группы плацебо.

Особому анализу подвергли данные тех пациентов, у которых за период наблюдения отмечали эпизоды усугубления течения СН до IV ФК по NYHA. По этому поводу были госпитализированы 42 пациента из группы дронедарона и 54 – из группы плацебо (ОР 0,78; 95% ДИ 0,5-1,17). Средняя длительность периода до первой госпитализации с IV ФК составила 227 дней в группе плацебо и 228 дней в группе дронедарона. Пациенты IV ФК были старше, имели более тяжелую органическую патологию сердца и реже – изолированную ФП. При дальнейшем наблюдении умерло 15 пациентов из группы плацебо и 10 из группы дронедарона.

Выводы

По результатам данного анализа не установлено повышение морбидности или смертности пациентов с СН при применении дронедарона. В соответствии с результатами основного исследования терапия дронедароном сопровождалась снижением частоты первичной конечной точки у пациентов с СН II-III ФК по NYHA. У пациентов с систолической СН II-III ФК (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) частота событий между группами дронедарона и плацебо не различалась.

Комментарий

Большинство антиаритмических препаратов не рекомендованы для лечения ФП при СН и/или систолической дисфункции ЛЖ, поскольку при этих состояниях отмечается высокая проаритмогенная активность и проявляется отрицательное инотропное действие антиаритмических препаратов. В современных руководствах по лечению ФП пациентам с СН рекомендованы лишь амиодарон и дофетилид, которые характеризуются рядом негативных побочных действий, ограничивающих их применение у отдельных пациентов. В связи с этим продолжается поиск новых антиаритмических препаратов.

Упомянувшееся выше исследование ANDROMEDA было прекращено досрочно из-за увеличения смертности в группе дронедарона. Больные, включенные в исследование ANDROMEDA, характеризовались наличием клинических проявлений застойной СН и снижением ФВ ЛЖ до 35% и менее, а также незадолго до включения в исследование были госпитализированы по поводу впервые развившейся СН или утяжеления имевшейся СН. Увеличение смертности в основном было связано с застойной СН.

Почему же в исследованиях ATHENA и ANDROMEDA получены в известной мере противоречивые результаты? Следует принять во внимание тот факт, что в исследовании ANDROMEDA не изучалась эффективность дронедарона у больных с ФП, поэтому выборка этого исследования значительно отличалась от выборки исследования ATHENA. Только у 38% пациентов в исследовании ANDROMEDA имелась ФП в анамнезе. Различия между результатами исследований ATHENA и ANDROMEDA могли быть обусловлены тем, что в последнее включали только больных с выраженной СН и недавней декомпенсацией СН, при которой требовалась госпитализация. Напротив, в исследовании ATHENA изучали эффективность и безопасность дронедарона при стабильном течении заболевания. Наблюдавшееся в ANDROMEDA повышение смертности соответствует данным метаанализов крупных исследований при СН. Так, Solomon и соавт. показали, что госпитализация по поводу СН связана с риском смерти (все участники ANROMEDA нуждались в госпитализации). Кроме того, установлено, что наибольшая смертность отмечается сразу после госпитализации, а затем снижается, но никогда не достигает уровня, наблюдающегося у пациентов, не требовавших госпитализации. Таким образом, можно предполагать, что госпитализированные в связи с декомпенсированной СН пациенты составляют группу риска и применения дронедарона у них следует избегать.

Следует отметить, что повышение уровня креатинина в крови, которое отмечалось в исследованиях ATHENA и ANDROMEDA, может не отражать ухудшение функции почек. Применение дронедарона приводило к снижению почечного клиренса креатинина при отсутствии данных о влиянии на скорость клубочковой фильтрации, что, скорее всего, обусловлено специфическим частичным подавлением системы транспорта органических катионов. Исследователям была предоставлена информация о возможности небольшого увеличения концентрации креатинина в крови при применении дронедарона, которое не обязательно указывает на снижение функции почек.

Интракоронарное введение стволовых клеток при хронической сердечной недостаточности: исследование STAR-heart

Strauer B-E. et al. Eur J Heart Fail 2010; 12:721-729

Обоснование и цель исследования

В последние годы с целью регресса повреждений и регенерации миокарда у больных с ХСН все большее внимание привлекает применение нового подхода к лечению — клеточной терапии. В настоящее время не ясно, насколько процедура имплантации костномозговых стволовых клеток в миокард ЛЖ является эффективной. Также не известны количественные параметры воздействия на процесс ремоделирования левого желудочка и улучшения сократительной функции миокарда, отдаленные эффекты (2-5 лет) при ХСН и исходы у пациентов. В связи с этим предпринято данное исследование.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

В исследование STAR-heart был включен 391 пациент с ХСН и нарушением систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$). Всем пациентам за $8,5 \pm 3,2$ года до включения была проведена коронарная ангиопластика по поводу ИМ. 191 пациенту была проведена инъекция стволовых клеток костного мозга ($6,6 \times 10^7$ клеток на пациента) в инфаркт-зависимую артерию. 200 пациентов составили контрольную группу. Средний функциональный класс пациентов по NYHA составлял 3,22 в группе имплантации стволовых клеток и 3,06 в контрольной группе, средняя ФВ ЛЖ составляла 29,4% в группе стволовых клеток и 36,1% в контрольной группе. Группы были сопоставимы по исходным клиническим показателям и режимам медикаментозной терапии.

Исследователи анализировали изменения гемодинамики, геометрии и сократимости ЛЖ, а также клинические результаты через 3,12 и 60 месяцев после введения стволовых клеток.

Результаты

Через 3 месяца наблюдений у пациентов из группы стволовых клеток наблюдалось улучшение некоторых показателей гемодинамики, в частности, сердечный индекс увеличился на 22% (с $2,7 \pm 0,63$ л/мин \times м² исходно до $3,3 \pm 0,6$ л/мин \times м² через 3 месяца; $p < 0,01$), VO_{2max} увеличилось на 11% (с 1515 ± 506 мл/мин исходно до 1681 ± 527 мл/мин через 3 месяца; $p < 0,05$).

Через 60 месяцев наблюдения у пациентов из группы стволовых клеток наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ до $36,8 \pm 9\%$ и улучшение среднего функционального класса по NYHA до $1,46 \pm 0,5$ ($p < 0,0167$ при сравнении с исходными показателями). В контрольной группе положительной динамики не наблюдалось.

Более того, смертность в группе стволовых клеток составляла 0,75% в год (всего 7 смертельных исходов), в контрольной группе — 3,68% в год (всего 32 смертельных исхода); $p < 0,01$.

Выводы

Таким образом, исследование показало положительное влияние интракоронарного введения стволовых клеток костного мозга пациентам с ХСН. Процедура имплантации костномозговых стволовых клеток является безопасной, оказывает благоприятное воздействие на процесс ремоделирования ЛЖ и улучшает сократительную функцию миокарда.

Комментарий

На данный момент в клинической практике использование костномозговых стволовых клеток является одним из наиболее перспективных направлений клеточной терапии СН. Трансплантация аутологичных стволовых клеток костного мозга не вызывает этических проблем, иммунологического конфликта в связи с пересадкой пациенту его собственных клеток. Согласно данным исследования STAR-heart, введение больным СН аутологичных стволовых клеток в качестве альтернативы обычному лечению или в дополнение к нему улучшает показатели работы желудочков сердца, а также повышает качество и продолжительность жизни. Это одно из крупнейших на сегодня исследований, оценивающих применение стволовых клеток для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Предыдущие исследования показали, что лечение стволовыми клетками может уменьшить дисфункцию у больных, перенесших инфаркт миокарда. Судя по результатам настоящего исследования, стволовые клетки также могут играть роль в лечении СН. Однако необходимы дальнейшие исследования по оценке соответствующих эффектов аутологичных стволовых клеток в зависимости от их дозы, по разработке техники трансплантации клеток, по улучшению прекондиционирования миокарда до и во время трансплантации.

КРТ у пациентов с ФВ ЛЖ >35%: субанализ исследования PROSPECT

*Chung E. S. et al. Eur J Heart Fail (2010)
12 (6): 581-587*

Обоснование и цель исследования

Согласно современным руководствам кардио-ресинхронизирующая терапия (КРТ) рекомендована пациентам с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), синусовым ритмом, III-IV ФК по NYHA несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, а также с диссинхронией желудочков (при продолжительности комплекса QRS ≥ 120 мс). В то же время

эффективность КРТ при ФВ ЛЖ $> 35\%$ практически не изучена, хотя у ряда таких пациентов она могла бы оказать положительный эффект. В связи с этим был проведен анализ когорты пациентов с ФВ ЛЖ $> 35\%$, получающих КРТ, из исследования PROSPECT.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

PROSPECT проводился с участием 426 больных с ХСН III-IV ФК, ФВ ЛЖ 35% и менее, продолжительностью QRS 130 мс и более, получавших КРТ. Субанализ результатов исследования включал 86 (24%) пациентов, у которых, по данным уточненной оценки, ФВ ЛЖ $> 35\%$, и 275 пациентов с уточненной ФВ ЛЖ $\leq 35\%$.

Результаты

Пациенты по-разному отвечали на ресинхронизирующее лечение. Предикторами хорошего ответа являлись неишемический генез ХСН, большее исходное расширение QRS, женский пол. Худшие результаты лечения отмечались у больных с ХСН IV ФК по NYHA, желудочковой тахикардией в анамнезе. Эффективность ресинхронизирующей терапии не зависела от наличия сахарного диабета и величины ФВ ЛЖ. Улучшение комбинированной конечной точки установлено у 62,8% участников с ФВ ЛЖ $> 35\%$ в сравнении с 70,2% пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, снижение КСО — у 50,8% больных с ФВ ЛЖ $> 35\%$ в сравнении с 57,8% пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$.

Выводы

У пациентов с ФВ ЛЖ $> 35\%$, относящихся к III-IV ФК по NYHA, с длительностью QRS > 130 мс КРТ оказывает положительный эффект на структуру сердца и течение СН.

Комментарий

Основываясь на результатах множественных многоцентровых исследований, КРТ убедительно продемонстрировала эффективность в снижении летальности и частоты госпитализаций от СН, улучшение функционального статуса и качества жизни пациентов с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$) и продолжительностью QRS 130 мс и более. Систематический обзор (F.A. McAlister et al., 2007) показал, что КРТ снижает частоту госпитализации на 37%, а общую смертность на 22%. Представленный анализ свидетельствует, что относящиеся к III-IV ФК по NYHA пациенты с ФВ ЛЖ $> 35\%$ и длительностью QRS > 130 мс также могут получить преимущества от применения КРТ. Однако для окончательных выводов требуется проведение крупных контролируемых рандомизированных исследований с включением таких пациентов.