

# Європейський конгрес Асоціації фахівців із серцевої недостатності (Гетеборг, 2011)

**О.Й. Жарінов**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Щорічний конгрес Асоціації з вивчення серцевої недостатності (СН) Європейського кардіологічного товариства відбувся у травні 2011 року в Гетеборзі. Успіху форуму, безперечно, сприяла затишна атмосфера в цьому другому за кількістю населення місті Швеції. Гетеборг знаходиться на західному узбережжі країни, поруч з величезним мальовничим архіпелагом островів – улюбленим місцем відпочинку не лише шведів, а й жителів сусідньої Норвегії. Але сезон літнього відпочинку у скандинавських країнах надто короткий, і прохолодний травень видається не найкращим часом для туристичних подорожей. Утім, визначальним фактором аншлагу на більшості наукових засідань стала насамперед не дощова погода, а виняткова програма, яка щороку робить форум Асоціації з вивчення СН однією з найпривабливіших подій для кардіологів, суміжних фахівців, які займаються лікуванням хворих із СН. Поєднання «гарячих ліній», на яких оприлюднюються результати найбільших контрольованих досліджень, з «фокус-сесіями» і навчальними симпозиумами, де учасники в інтерактивному режимі беруть участь в обговоренні суперечливих випадків з клінічної практики, визначають однаковий інтерес до цієї події науковців і практичних лікарів. Підсумки форуму значною мірою відображають зміну пріоритетів у сучасному веденні хворих із СН.

## Зміщення акцентів у медикаментозному лікуванні СН

Медикаментозне лікування СН, яке радикально змінилося у 1980-1990-х роках, останнім часом розвивається еволюційним шляхом. Складається враження, що широке застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи і бета-адреноблокаторів залишає не так багато потенційних мішеней для подальшого покращення прогнозу виживання хворих із СН. Однак навіть за цих умов з'являються нові можливості. Назви двох найбільш вагомих багаточетрових досліджень у галузі СН, здійснених

останнім часом, дозволили охарактеризувати цю ситуацію як зміщення (SHIFT) акцентів (EMPHASIS).

У минулому році були оприлюднені результати дослідження SHIFT, які переконливо свідчать про зменшення ризику серцево-судинної смертності або госпіталізації з приводу погіршення стану через СН на 18%, смерті та госпіталізацій, зумовлених СН, – на 26% при додаванні івабрадину до фонового лікування. Тому нещодавно івабрадин був включений як до міжнародних, так і до українських національних рекомендацій (у розділ «Стандартні засоби фармакотерапії ХСН») як засіб зменшення ризику смерті або госпіталізацій, зумовлених СН, у пацієнтів із СН II-III функціонального класу за NYHA, фракцією викиду лівого шлуночка менше 35% і синусовим ритмом з частотою серцевих скорочень (ЧСС) понад 70 за хвилину. Заплановані раніше додаткові аналізи бази даних SHIFT дозволяють краще зрозуміти механізми досягнення ефекту івабрадину та визначити критерії його сприятливої дії у вказаній категорії пацієнтів. Зокрема, J. Samm доповів про результати субаналізу Холтерівського моніторингу ЕКГ, проведеного у 501 учасника, дослідження SHIFT. Застосування івабрадину супроводжувалося достовірним зменшенням ЧСС протягом доби, у денні та нічні години порівняно з плацебо. Добовий моніторинг ЕКГ дозволив також отримати нову інформацію про безпечність лікування івабрадином. Зокрема, на тлі тривалого (8-місячного) періоду прийому івабрадину в жодного пацієнта не було зареєстровано епізодів брадикардії менше 30 за хвилину, пауз із тривалістю серцевого циклу понад 3 секунди, епізодів повної атріовентрикулярної (АВ) блокади, пароксизмів стійкої шлуночкової тахікардії. Порівняно з контрольною групою не збільшувалася кількість пауз тривалістю понад 2,5 секунди, епізодів АВ-блокади II ступеня, пароксизмів фібриляції передсердь (ФП), нестійкої шлуночкової тахікардії. Більшою була лише кількість епізодів з ЧСС

менше 40 за хвилину, що можна вважати очікуваним результатом, який принципово не впливає на оцінку безпечності препарату.

На засіданні «гарячої лінії» I. Etkman оприлюднила результати субаналізу SHIFT PRO («Виходи, про які повідомляли пацієнти»), у якому оцінювали вплив івабрадину на якість життя (ЯЖ) (суб'єктивну оцінку пацієнтом свого стану) у хворих із СН. Покращення асоційованої зі станом здоров'я ЯЖ є загальним одним з найважливіших завдань ведення хворих із СН. Препарати, які суттєво покращують перспективи виживання хворих (блокатори нейрогуморальної системи), не завжди відчутно впливають на їх ЯЖ. Натомість деякі інотропні засоби, які здатні покращувати ЯЖ, погіршують прогноз виживання. У субаналізі SHIFT PRO оцінку ЯЖ здійснювали у 1944 пацієнтів на різних етапах дослідження з допомогою спеціального опитувальника (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Було встановлено, що зменшення ЧСС на тлі застосування івабрадину на додаток до стандартного лікування СН асоціювалося з достовірно більш відчутним покращенням ЯЖ порівняно з хворими контрольної групи, які приймали лише стандартне лікування. Сприятливі зміни ЯЖ є настільки ж важливим підсумком лікування хворих із СН, як і зменшення смертності та кількості госпіталізацій унаслідок СН.

Цікаві та важливі для клінічної практики результати дослідження CARVIVA-HF були наведені M. Volterrani. Метою дослідження була оцінка впливу зменшення ЧСС через додавання до фонового лікування карведилолу, івабрадину або їх комбінації на толерантність до фізичного навантаження пацієнтів із СН і якість їх життя. Основною підставою для проведення такого дослідження стали дані дослідження SHIFT, у якому кількість випадків смерті і госпіталізацій, зумовлених СН, залежала від досягнутої на тлі лікування ЧСС і була найменшою в пацієнтів з ЧСС менше 60 за хвилину. Дослідження було за своїм задумом проспективним, рандомізованим, відкритим, з осліпленою оцінкою кінцевих точок. Критеріями оцінки ефектів лікування були дані тесту з 6-хвилинною ходьбою, максимальне споживання кисню під час велоергометричної проби з аналізом складу повітря, яке видихається, показники якості життя, а також сили скелетних м'язів на динамометрі. Усього в дослідженні рандомізували 123 пацієнти. Групи карведилолу, івабрадину та їх комбінації були порівняні за основними клініко-демографічними характеристиками, а також фоновим лікуванням.

Івабрадин застосовували в добовій дозі до 15 мг, карведилол – до 50 мг на добу, у групі комбінації карведилол/івабрадин використовували дози до

25/10 мг на добу протягом 12 тижнів. У групі івабрадину терапевтичної дози препарату досягли 87% пацієнтів (порівняно з 47% у групі карведилолу і 76% у групі комбінованої терапії).

У результаті збільшення максимального споживання кисню та дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою було найбільш відчутним у групі івабрадину. На відміну від застосування лише карведилолу комбінування з івабрадином сприяло покращенню показників ЯЖ хворих. Поліпшення функціонального класу за NYHA принаймні на один клас спостерігали у 78% пацієнтів у групі івабрадину, 50% – комбінації. Зазначені результати цілком узгоджуються з вищеведеними результатами субаналізу дослідження SHIFT PRO, які свідчать про сприятливий вплив івабрадину на ЯЖ хворих із СН.

Таким чином, застосування івабрадину є ефективним і безпечним шляхом покращення толерантності до навантаження та ЯЖ хворих із СН. Призначення івабрадину в доповнення до бета-адреноблокаторів є доцільним у пацієнтів із СН, у яких базисне лікування не сприяє досягненню прийнятних рівнів ЧСС ( $\leq 70$  уд/хв), а в якості монотерапії – за умови непереносимості бета-адреноблокаторів.

На конгресі в Гетеборзі продовжилось обговорення іншого перспективного напрямку лікування СН – застосування антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону. Нагадаємо, що в січні 2011 року були опубліковані основні результати дослідження EMPHASIS-HF, які переконливо свідчили про покращення прогнозу виживання хворих з ХСН та вираженою систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду менше 30% або 30-35% з тривалістю комплексу QRS понад 130 мс) II функціонального класу за NYHA при додаванні еплеренону до фонового лікування. У доповіді K. Swedberg на засіданні «гарячої лінії» були наведені результати щодо впливу еплеренону в цьому дослідженні на частоту виникнення нової ФП. Здійснені до цього часу дослідження свідчили про здатність блокаторів ренін-ангіотензинової системи зменшувати частоту ФП. Утім, такий вплив деяких представників груп інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і блокаторів рецепторів ангіотензину II був переважно доведений у пацієнтів з тяжкою СН (III і IV функціонального класу за NYHA). Крім того, підставою для оцінки антиаритмічної дії еплеренону були відомі теоретичні дані про більш потужну профібротичну дію альдостерону порівняно з ангіотензином II. Відтак дослідники припустили, що блокатор мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон дозволить зменшити кількість випадків нововиниклої ФП у пацієнтів, які вже отримують базисні нейрогуморальні антагоністи. Випадки виникнення

ФП реєстрували у всіх пацієнтів без цієї аритмії при вихідному обстеженні за даними ЕКГ й анамнезу. Всього було рандомізовано 2737 пацієнтів, які відповідали критеріям включення в дослідження. На початку дослідження ФП вже була зареєстрована у 33,2% пацієнтів у групі еплеренону і 35,7% – у групі плацебо. Випадки нової ФП у період спостереження, яке в середньому тривало 21 місяць, були зареєстровані у 2,7% пацієнтів із групи еплеренону (у яких не було ФП при вихідному обстеженні) і 4,5% – з групи плацебо. Отже, ризик виникнення ФП достовірно зменшився на тлі терапії еплереноном у доповнення до фонового лікування на 42%. Сприятливий вплив еплеренону для зменшення ризику серцево-судинних подій був подібним у хворих з і без ФП при вихідному обстеженні, а наявність вихідної ФП не супроводжувалася збільшенням ризику більшості кінцевих точок дослідження. Отримані дані стали ще одним переконливим аргументом на користь більш широкого застосування антагоністів альдостерону в пацієнтів із СН II функціонального класу за NYHA.

#### **Інтервенційні підходи до лікування хворих із СН: дослідження MADIT-CRT і STICH**

Однією з визначальних рис сучасного лікування СН в розвинутих країнах є дедалі більш часте застосування пристроїв. Автоматичні внутрішні кардіовертери-дефібрилятори (АВКД) успішно застосовують як засоби первинної і вторинної профілактики раптової серцевої смерті, тоді як бівентрикулярна кардіостимуляція (ресинхронізуюча терапія, РТ) – для покращення прогнозу виживання і зменшення кількості випадків декомпенсації кровообігу, насамперед – у пацієнтів з блокадою лівої ніжки пучка Гіса. Частота застосування цих пристроїв стрімко зростає, і цьому сприяють переконливі докази ефективності АВКД і РТ, отримані в контрольованих дослідженнях. Утім, приблизно 30% пацієнтів не «відповідають» на РТ, і тому пошук шляхів виявлення предикторів відповіді на РТ привертає величезну увагу кардіологів та фахівців з ехокардіографії. Але на відміну від ознак електричної асинхронності міокарда (про яку свідчить блокада ніжки пучка Гіса на звичайній ЕКГ) механічна асинхронність характеризувалася в раніше проведених дослідженнях обмеженою передбачувальною цінністю для прогнозування відповіді на РТ.

У дослідженні MADIT-CRT 1820 пацієнтів із СН I або II функціонального класу за NYHA були рандомізовані для проведення ресинхронізуючої терапії в поєднанні з АВКД (CRT-D) або лише АВКД. Усі пацієнти отримували стабільну медикаментозну

терапію до включення в дослідження. Фракція викиду лівого шлуночка у них не перевищувала 30%, а тривалість комплексу QRS на ЕКГ становила 130 мс і більше. У 2009 році були опубліковані основні результати цього дослідження, які свідчили про зменшення ризику смерті або нефатальної СН на 34% при застосуванні CRT-D. Аналіз даних, результати якого були викладені в доповіді D. Knapp, був здійснений з метою оцінки залежності відповіді на РТ від вихідної асинхронності та систолічної функції лівого шлуночка, довготривалих ефектів РТ, а також зв'язку між відповіддю на РТ і подальшими виходами.

У роботі використовували новітню технологію двовимірної ехокардіографічної оцінки напруження (strain) лівого шлуночка, яка дозволяє аналізувати поздовжнє і поперечне напруження стінки, досліджувати деформацію міокарда, диференціювати пасивний рух стінки від її активного скорочення. Механічну асинхронність міокарда визначали як розбіжність часу до досягнення піку напруження стінки у 12 сегментах, а скоротливу функцію лівого шлуночка оцінювали як середній показник поздовжнього напруження стінки.

Результати дослідження свідчили, що механічна асинхронність і скоротлива функція лівого шлуночка дозволяли незалежно прогнозувати користь РТ. Використання технології оцінки напруження лівого шлуночка виявилось більш надійним і відтворюваним, ніж традиційні доплерівські характеристики асинхронності міокарда. РТ забезпечила достовірне покращення показників асинхронності і скоротливої функції лівого шлуночка, що дозволило сприятливо вплинути на подальші виходи. Відтак виникає потреба в проспективній оцінці можливості використання нових ехокардіографічних методів для відбору пацієнтів до РТ.

Не залишилися також поза увагою дещо несподівані результати нещодавно закінченого дослідження STICH, у якому порівнювали ефективність оптимальної медикаментозної терапії та її поєднання з операцією аорто-коронарного шунтування в лікуванні 1212 пацієнтів з ІХС і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Результати цього дослідження не виявили достовірних відмінностей смертності хворих, у яких до проведення реvascularизації визначали достатню кількість життєздатних сегментів за даними однофотонної емісійної комп'ютерної томографії або стрес-ехокардіографії з добутамінном. При обговоренні причин такого несподіваного результату привернула увагу низька смертність пацієнтів, рандомізованих у групу медикаментозної терапії (яка була майже ідеальною з позиції сучасних рекомендацій). Саме цей фактор

визначив недостатню потужність дослідження для визначення відмінностей смертності в порівнюваних групах. Істотними обмеженнями, на які потрібно зважати при інтерпретації результатів, стали також відсутність рандомізації при виборі пацієнтів для визначення життєздатності міокарда, низький відсоток пацієнтів з нежиттєздатним міокардом за використаними критеріями і, врешті-решт, неможливість виключення впливу оцінки життєздатності міокарда на клінічні рішення. Тому, очевидно, у найближчому майбутньому результати дослідження STICH не змінять тактики ведення хворих з багатосудинними ураженнями коронарних артерій, у яких є безперечні показання для хірургічної ревазуляризації міокарда.

Загалом, яскравою рисою конгресу в Гетеборзі стала очевидна еволюція пріоритетів ведення хворих із СН. Переважна кількість засідань з медикаментозної терапії була присвячена застосуванню

засобів зменшення ЧСС, антагоністів альдостерону, сучасних пероральних антикоагулянтів, антиаритмічних та інотропних засобів, особливостям лікування пацієнтів з певними супутніми захворюваннями. Крім АВКД і РТ, «інтервенційний» напрямок ведення хворих із СН включав обговорення застосування допоміжних пристроїв у лівому шлуночку як містка до пересадки серця, а також ролі процедур ревазуляризації та сучасних технологій клапано-зберігаючих кардіохірургічних втручань. Нарешті, чимало уваги було приділено вдосконаленню організації допомоги пацієнтам із СН з використанням методів телемедичного моніторингу і ведення хворих, пошуку шляхів покращення співвідношення вартості й ефективності втручань, у тому числі через навчання пацієнтів та оптимізацію дистанційного спостереження. Очевидно, вказані аспекти визначатимуть еволюцію лікування хворих із СН у найближчій перспективі. ■