

13-й Ежегодный форум Американского общества по сердечной недостаточности (13-16 сентября 2009 г., Бостон, штат Массачусетс, США)

На четыре дня Hynes Convention Center в г. Бостоне стал местом встречи делегатов конференции Американского общества по сердечной недостаточности. В ходе форума были представлены результаты недавно закончившихся исследований, посвященных актуальным проблемам диагностики, лечения и профилактики сердечной недостаточности (СН). О некоторых исследованиях (HEAAL, PACE) можно подробнее узнать из этого выпуска журнала. Результаты ряда важных клинических испытаний приведены в данной публикации.

Диагностика СН: исследования FAST и HF-ACTION gSPECT

• **FAST** (Fluid Accumulation Status Trial) посвящено изучению вопроса, является ли снижение внутригрудного импеданса показателем асимптомного, потенциально обратимого накопления жидкости и возможной декомпенсации. В настоящее время в руководствах по ведению пациентов рекомендовано ежедневное взвешивание пациента с целью прогнозирования декомпенсации, требующей госпитализации или визита к врачу. Однако этот метод обладает недостаточной чувствительностью. OptiVol – электронная система мониторинга водного баланса организма – была одобрена к применению Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США более пяти лет назад и с тех пор встраивается в некоторые имплантируемые кардиовертеры (ИКД) и аппараты кардиоресинхронизирующей терапии-дефибрилляторы (КРТ-Д). С ее помощью производится измерение внутригрудного импеданса в качестве суррогатного показателя наличия жидкости в грудной полости.

В исследовании FAST приняли участие 156 пациентов с СН, у которых на протяжении в среднем 18 месяцев использовали систему OptiVol и отслеживали любые изменения массы тела. У 85% больных исходно была СН II-III функционального класса (ФК) по NYHA, практически у всех остальных – СН I ФК.

Превышение верхней границы индекса задержки жидкости – показатель импеданса, свидетельствующий о декомпенсации СН, – был отмечен 417 раз

у 116 пациентов (74%), или 2,08 раза на одного пациента в год. Повышение массы тела (не менее 3 фунтов (1,36 кг) за один день или как минимум пять фунтов (2,27 кг) в течение трех дней) было зарегистрировано 890 раз у 94 больных (60%), или 4,43 раза на одного пациента в год.

Из 65 случаев декомпенсации либо других событий, связанных с СН, которые произошли у 31 пациента, 48 были предсказаны на основании данных мониторинга OptiVol, а 13 были обнаружены по изменению массы тела. 40 событий были успешно определены только при помощи мониторинга внутригрудного импеданса, а не при ежедневном контроле массы тела, который помог диагностировать пять событий, пропущенных устройством.

Чувствительность определения изменений массы тела в прогнозировании эпизодов декомпенсации СН составила 22% по сравнению с 76% чувствительностью мониторинга внутригрудного импеданса ($p < 0,0001$). Ложные прогнозы OptiVol мониторинга встречались практически в два раза реже (1,9 vs 4,3 на одного пациента в год для изменения массы тела, $p < 0,0001$).

Интересно, что данные о массе тела поступали от пациентов в среднем лишь три из каждых четырех дней наблюдения; результаты измерения внутригрудного импеданса были доступны практически все время. Таким образом, даже в условиях клинического испытания, комплайенс контроля массы тела был ниже желаемого.

Таким образом, по результатам данного исследования возникает вопрос надежности и эффективности (очевидно, низкой) ежедневного взвешивания, которое не помогает определить повышение внутрисосудистого или внесосудистого объема жидкости, а тем более увеличение жировой или мышечной массы. Кроме того, измерение внутригрудного импеданса также не является панацеей. При помощи этого метода в FAST было выявлено 74% декомпенсаций и 369 других событий, не вызванных СН. Важно, что 88% превышений верхней границы индекса задержки жидкости по данным измерения импеданса в этом

исследовании не были связаны с последующим событием. Если бы был бездумно назначен диуретик (или повышена его доза), то это могло бы привести к ухудшению функции почек и электролитным расстройствам. Все это еще раз подчеркивает важность индивидуального подхода к оценке состояния пациента.

• **HF-ACTION gSPECT** (Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training gated SPECT imaging substudy) – подисследование крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого испытания HF-ACTION (сравнение аэробных тренировок и традиционного ухода у 2331 стабильного пациента, получающего оптимальную терапию, с СН II-IV ФК по NYHA и с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$). 240 пациентам, принявшим участие в этом исследовании, исходно проводили однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с ЭКГ-синхронизацией (gated Single Photon Emission Computed Tomography, gSPECT) с ^{99m}Tc -тетрофосмином в покое. Изображения gSPECT оценивали по степени и тяжести нарушения перфузии с использованием 17-сегментной и 5-уровневой шкалы тяжести (суммарный балл в покое, SRS).

Из 240 участников у 129 (54%) СН была ишемической, а у 111 (46%) – неишемической этиологии. Средняя ФВ ЛЖ, по данным gSPECT, для всей когорты составила 26%. Установлена умеренная корреляция между ФВ ЛЖ и SRS ($r=-0,31$, $p<0,0001$), сильнее была корреляция между параметрами, отображающими диссинхронию ЛЖ (phase SD), и SRS ($r=0,66$, $p<0,0001$), а также phase SD и ФВ ЛЖ ($r=-0,50$, $p<0,0001$). Состояние пациентов III ФК по NYHA было более тяжелым, а степень диссинхронии выше (средний показатель phase SD составил 54 балла), чем больных II ФК по NYHA (средний показатель phase SD – 39 баллов, $p=0,001$). У пациентов с ишемической СН был выше SRS ($p<0,0001$) и значительно выраженнее диссинхрония ($p<0,0001$), чем у больных с неишемической СН. Однако отсутствовала разница в ФВ ЛЖ и объективных показателях физической работоспособности между этими группами. Что касается пикового потребления O_2 , была установлена слабая связь с ФВ ЛЖ ($r=0,18$, $p=0,006$) и отсутствие корреляции с SRS ($r=-0,04$, $p=0,59$) или с диссинхронией ($r=-0,13$, $p=0,09$). Наблюдалась слабая, но статистически достоверная корреляция между SRS и дистанцией 6-минутной ходьбы ($r=-0,15$, $p=0,047$).

Таким образом, gSPECT-визуализация может предоставить важную информацию о больных

с СН и тяжелой дисфункцией ЛЖ, в частности количественные показатели глобальной систолической функции, перфузии и диссинхронии. Эти характеристики умеренно, но достоверно связаны с тяжестью клиники и объективными показателями физической работоспособности.

Лечение СН: медикаментозное (J-CHF, DAD-HF, FAIR-HF) и немедикаментозное (MARVEL-1, HeartMate II)

• **J-CHF** (Japanese-Chronic Heart Failure study) было посвящено дозированию карведилола у больных с СН в японской популяции. В этом исследовании приняли участие 364 больных в возрасте от 20 до 80 лет с СН II или III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, которым назначали карведилол в одной из трех доз: 2,5 мг ($n=116$), 5 мг ($n=121$) и 20 мг ($n=120$). Пациенты были сопоставимы по исходным характеристикам.

За три года наблюдения 20% пациентов достигли первичной конечной точки (общая смертность или госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, включая СН). Статистически значимые различия между тремя группами отсутствовали. Тем не менее из-за побочных эффектов 23% пациентов, получавших препарат в дозе 20 мг в сутки, были вынуждены прекратить его прием или снизить дозу по сравнению с 2% в группе 2,5 мг и 4,2% в группе 5 мг.

В группе терапии 20 мг карведилола у пациентов чаще наблюдали гипотонию и брадикардию (11,2%) по сравнению с группой лечения 2,5 мг (3,4%) или 5 мг (6%). Прием препарата был прекращен у 3,4% больных, получавших его в дозе 20 мг, у 2,6% – 5 мг и у 1,7% – 2,5 мг.

Таким образом, результаты J-CHF могут свидетельствовать о целесообразности применения карведилола у лиц японской популяции в более низких дозах, чем рекомендованных действующими европейскими и американскими рекомендациями по лечению ХСН. Вопрос о влиянии применявшихся доз этого препарата на конечные точки, характеризующие клиническое течение ХСН, в указанной когорте пациентов остается открытым в связи с малой статистической мощностью исследования.

• **DAD-HF** (Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure) – двойное слепое клиническое исследование, в котором участвовали семь центров в Греции, Германии и США. На момент проведения предварительного анализа в нем приняли участие 50 пациентов с декомпенсацией СН из планируемых 300. Критерием включения в исследование служила декомпенсация СН, диагностированная по возникновению тяжелой одышки, задержке

жидкости, снижению насыщения артериальной крови кислородом <90% и уровню мозгового натрийуретического пептида (BNP) >400 пг/мл или NT-proBNP >1500 пг/мл. Критерии исключения: тяжелая почечная недостаточность (креатинин сыворотки >200 мкмоль/л или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) или систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст. Больные были рандомизированы в группы внутривенного применения фуросемида в высокой дозе (40 мг болюсно, затем 20 мг/ч в течение 8 ч) или фуросемида в более низкой дозе (40 мг болюсно, затем 5 мг/ч на протяжении 8 ч) в комбинации с низкой дозой допамина (5 мкг/кг/мин в течение 8 ч).

Как известно, допамин в дозах ниже, чем те, которые обычно используются для достижения положительного инотропного эффекта, улучшает почечную перфузию, снижает уровень альдостерона, повышает диурез.

Две группы пациентов были статистически сопоставимы по распространенности артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, сахарного диабета, хронических заболеваний легких, а также использованию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона, дигоксина и статинов.

Первичной конечной точкой являлась смертность и частота госпитализации в связи с любой причиной в течение года, в качестве вторичной конечной точки выступали те же показатели за 60 дней.

Объем диуреза в обеих группах статистически не различался. Снижение уровня калия в сыворотке крови на 0,6 мэкв/мл от исходного к 24-му часу лечения в группе высокодозовой терапии было достоверным (p=0,012), а уменьшение на 0,3 мэкв/мл в группе комбинированной терапии – недостоверным (p=0,09). Гипокалиемия (концентрация калия в сыворотке крови <3,5 мэкв/л) развилась у 2 больных, получавших высокие дозы фуросемида, и ни у одного в группе комбинированной терапии (p=0,013).

По данным ряда дополнительных обследований, низкодозовый режим терапии ассоциировался с меньшим повреждением почек. В группе высокодозовой терапии уровень креатинина сыворотки крови достоверно повысился – с 1,32 мг/дл исходно до 1,48 мг/дл к 24-му часу лечения (p<0,01). В группе комбинированной терапии он оставался более или менее стабильным – 1,34 и 1,30 мг/дл соответственно. Уровень азота мочевины крови увеличился с 43,2 мг/дл исходно

до 51,2 мг/дл к 24-му часу (p<0,01) в группе высокодозовой терапии и недостоверно изменился с 45,9 до 43,8 мг/дл в группе комбинированной.

Выраженность одышки сопоставимо достоверно снизилась в обеих группах. Отсутствовали достоверные различия в продолжительности пребывания в стационаре или клинических исходах к 60-м суткам.

Несмотря на то что предварительному анализу подверглись результаты небольшого количества пациентов, можно отметить, что низкие дозы допамина обладали нефропротективным и «разгрузочным» (деконгестивным) эффектом. Предложенная методика – перспективная стратегия, которую необходимо изучить с участием большего количества больных. Возможно, пришло время «ренессанса» допамина.

• **FAIR-HF** (Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) было посвящено изучению эффективности внутривенного введения препаратов железа у больных с хронической СН при дефиците железа.

Было отобрано 459 пациентов (52% женщин) с хронической СН II (ФВЛЖ ≤45%) и III (ФВЛЖ ≤40%) ФК по NYHA и дефицитом железа (с или без развития анемии), которых рандомизировали в группы внутривенной терапии карбоксимальтозой железа (n= 304) или плацебо (n=155). Первичной конечной точкой исследования служили оценка общего состояния пациентов (PGA) и ФК по NYHA, оценка на 24-й неделе.

К 24-й неделе 50% пациентов основной группы отметили значительное либо умеренное улучшение PGA в сравнении с 27% в группе плацебо (ОР= 2,51; 95% ДИ 1,75-3,61). Кроме того, ФК по NYHA стал I или II у 47% пациентов основной группы vs 30% в группе плацебо (ОР= 2,40; 95% ДИ 1,55-3,71). Также отметили увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на 4-й (p<0,001), 12 (p<0,001) и 24-й неделе (p<0,001) в группе терапии карбоксимальтозой железа. Частота смерти и побочных эффектов в группах была сопоставима.

Таким образом, 24-недельная терапия карбоксимальтозой железа больных с симптомной систолической СН и дефицитом железа по данным оценки PGA, ФК по NYHA, теста 6-минутной ходьбы и качества жизни оказалась эффективной.

• **MARVEL-1** – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование чрескожной клеточной терапии. Пациентов рандомизировали в группы интрамиокардиального введения аутологичных миобластов в дозе 400 (n=7) или 800 (n=7) миллионов клеток, либо плацебо-процедуры (n=6). Культуры

клеток выращивали из костно-мышечной ткани, полученной при биопсии несколькими неделями ранее.

Отбор проводился среди пациентов, перенесших не ранее 12 недель назад ИМ, с наличием рубца ЛЖ, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и СН II-IV ФК по NYHA, несмотря на оптимальное лечение. Критериями исключения служили устойчивая желудочковая тахикардия, острый коронарный синдром или чрескожное коронарное вмешательство в течение последних 3 мес.

Через 6 мес у пациентов, получавших клеточную терапию, был установлен устойчивый рост дистанции 6-минутной ходьбы (первичная конечная точка эффективности), в среднем до 96 метров и 86 метров в группах низко- и высокодозовой терапии соответственно. Несмотря на то что эти результаты не были достоверными в связи с ограниченностью выборки, в контрольной группе улучшения не отметили. Качество жизни по результатам опросника Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ) «улучшилось значительно» во всех трех группах пациентов.

В течение всего периода наблюдения отметили 7 случаев устойчивой желудочковой тахикардии у 6 пациентов из групп клеточной терапии (по 3 больных в каждой группе) и один эпизод в группе контроля.

Врач мог назначать на свое усмотрение амиодарон. Из пациентов групп клеточной терапии желудочковая тахикардия возникла у 4 из 7 больных, которые не получали профилактически амиодарон, также она возникла у 2 из 3 пациентов, которые начали или приостановили прием амиодарона при имплантации, и не отмечалась у 3 пациентов, которые начали прием антиаритмика во время биопсии, то есть у них был трехнедельный период нагрузки амиодароном до инъекции клеток.

• **HeartMate II** — исследование, посвященное сравнению левожелудочковых вспомогательных устройств HeartMate II и HeartMate XVE. В отличие от вспомогательного устройства предыдущего поколения (пульсирующего потока), такого как HeartMate XVE, HeartMate II поддерживает непрерывность потока, что снижает работу сердца. В исследовании HeartMate II приняли участие 200 пациентов с СН IIIБ или IV ФК по NYHA со средней ФВ ЛЖ 17%, 80% которых находились на внутривенном введении инотропных средств, имевших противопоказание к трансплантации сердца. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 в группы применения HeartMate II и устройства первого поколения HeartMate XVE.

Из 134 пациентов, рандомизированных в группу HeartMate II, у 62 на протяжении 2 лет не возникло инсульта, а также потребности в ремонте или замене устройства. Только 7 из 66 больных с установленным HeartMate XVE за два года не потребовалось повторное вмешательство и у них не развился инсульт ($OR=0,38$, $p<0,001$).

Разница в частоте первичной конечной точки (отсутствие инсульта или потребности в хирургическом вмешательстве на протяжении наблюдения) была обусловлена преимущественно высокой частотой повторной операции для ремонта или замены HeartMate XVE. В ремонте или замене нуждались только 10% HeartMate II в сравнении с 36% HeartMate XVE. Каждое из этих устройств может перекачивать 10 л крови в минуту. Но одним из основных недостатков HeartMate XVE (пульсирующего потока) является их поломка через 12-18 мес, в первую очередь связанная с износом подшипников или дисфункцией клапанов. Устройства постоянного потока не имеют клапанов.

Кроме того, 17 пациентам в группе HeartMate II и 9 в HeartMate XVE все-таки была проведена трансплантация сердца, поскольку имеющиеся противопоказания для трансплантации были устранены вследствие механической поддержки.

Актуральная выживаемость (по методу таблиц) к концу второго года составила 58% в группе HeartMate II и 24% в группе HeartMate XVE ($p=0,008$).

Применение HeartMate II было связано с меньшей частотой клинически значимых нежелательных событий, в том числе госпитализации, сепсиса, инфекции (обусловленной устройством и другими причинами), правожелудочковой СН и аритмии.

Частота инвалидизирующего инсульта была сопоставима: 11% в группе HeartMate II vs 12% в группе HeartMate XVE.

Геморрагический инсульт был наиболее частой причиной смерти в обеих группах. При применении вспомогательных устройств достаточно приема одного антитромбоцитарного средства. Однако в исследовании HeartMate II протокол антикоагулянтной терапии включал периоперационное применение гепарина, затем двойной антитромбоцитарной терапии и варфарина. В ходе испытания исследователи отметили более высокую частоту кровотечений, чем тромботических осложнений, поэтому им пришлось сократить объем антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии.

Олег Мазуренко ■