

Конгресс Heart Failure 2009

(Ницца, 30 мая – 2 июня, 2009)

Одним из ключевых событий этого года для всех специалистов здравоохранения, занимающихся ведением пациентов с сердечной недостаточностью (СН), стал конгресс Heart Failure 2009, в работе которого приняли участие около 4 тыс. ученых и клиницистов из более чем 50 стран мира. Научная программа конгресса характеризовалась широтой освещения различных аспектов проблемы СН и одновременно – интегральным видением современных возможностей улучшения прогноза пациентов с данной патологией, поскольку будущее терапии СН сегодня невозможно представить без сочетания в реальной клинической практике последних достижений фундаментальной науки и доказательной медицины. Перечислим некоторые основные темы, которым было уделено наиболее значительное внимание:

- подходы к решению проблемы повышения приверженности пациентов с СН к лечению;
- новые биомаркеры СН;
- особенности адаптации миокарда к гипоксии;
- особенности планирования и проведения клинических исследований с участием пациентов с СН;
- применение современных высокотехнологичных методик оценки структуры и функции миокарда у пациентов с СН и интерпретации ее результатов;
- зависимость риска формирования СН от наличия у пациентов сопутствующей патологии (в частности, ожирения и сахарного диабета);
- некардиальные причины смертности у пациентов с СН;
- механизмы развития диастолической дисфункции и роль в этом процессе эндотелиальных факторов;
- фундаментальные механизмы развития СН у пациентов с артериальной гипертензией;
- прогностические факторы, имеющие высокую ценность СН;
- поражение почек у пациентов с СН;
- фармакогенетические исследования при СН;
- современные стратегии терапии СН и расширенные сферы использования при этом заболевании ряда инновационных лекарственных препаратов (в частности, антагонистов альдостерона, антагонистов аденозина А1, ингибиторов ФДЭ 5 типа, активаторов миозина и др.);
- оптимизация применения у пациентов с СН лекарственных средств, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему;

- алгоритмы неотложной терапии при острой СН;
- повышение эффективности симптоматического лечения ХСН;
- особенности лечения СН у лиц пожилого и старческого возраста;
- особенности лечения СН на фоне пороков сердца;
- перспективы применения в лечении СН стволовых клеток;
- новые техники оперативного лечения, применяемые у пациентов с СН;
- экономические аспекты терапии пациентов с СН.

Новые биомаркеры острой и хронической СН (ХСН)

В рамках симпозиумов и заседаний конгресса широко освещались результаты последних фундаментальных научных исследований, направленных на раскрытие молекулярных механизмов патогенеза СН, которые в обозримом будущем могут стать основой для внедрения в повседневную клиническую практику новых инструментов ранней диагностики СН, мониторинга ее клинического течения и оценки прогноза. Так, при ведении пациентов с СН используется ряд биомаркеров, определение которых позволяет уточнить диагноз, оценить влияние на течение СН сопутствующих заболеваний, провести стратификацию риска и мониторинг эффективности проводимой терапии. Более того, некоторые биомаркеры не только характеризуют патофизиологические особенности СН у конкретного пациента, но и сами могут являться потенциальными мишенями для терапевтического воздействия. Последние данные, полученные в области изучения биомаркеров острой и хронической СН, представил на конгрессе член ESC, профессор Военного госпиталя г. Вроцлава (Польша) Петр Пониковский (Piotr Ponikowsky). Так, высокий уровень ST2 (один из рецепторов интерлейкина 1) может служить независимым предиктором неблагоприятного прогноза при тяжелой ХСН, а данные серийного мониторинга его содержания в сыворотке крови могут быть использованы с целью стратификации риска у пациентов с острой СН. Предиктором плохого прогноза при ХСН также является повышение содержания в сыворотке крови тропонинов – маркеров повреждения и гибели кардиомиоцитов. В перспективе в качестве прогностического

биомаркера при острой СН, по-видимому, смогут использовать проадреномедуллин, являющийся предшественником мощного гормонального вазодилатора адреномедулина, обладающего инотропными и натрийуретическими свойствами. Заслуживают внимания данные о том, что в качестве биомаркера у мужчин с СН может использоваться уровень эстрадиола в сыворотке крови, при этом любые отклонения от нормативного диапазона (как снижение, так и повышение) являются мощным предиктором плохого прогноза.

Ключевые клинические исследования по СН, завершившиеся в 2009 г.

• **СК 1827452** – многоцентровое клиническое исследование по изучению эффективности нового инотропного препарата из группы селективных активаторов миокардиального миозина, в ходе которого была продемонстрирована его способность улучшать систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХСН и хорошая переносимость. В дальнейших более масштабных исследованиях планируется оценить влияние этого препарата на клинически значимые конечные точки и изучить профиль его безопасности.

• **Pre-RELAX-AHF** – исследование по изучению эффективности у пациентов с острой СН нового вазодилатора релаксина (J.R. Teerlink et al.), представляющего собой гормон, который вырабатывается яичниками и плацентой во время беременности и способствует раскрытию шейки матки. Релаксин снижает сосудистое сопротивление артерий и вен, облегчая работу сердца по доставке крови к жизненно важным органам. В исследовании Pre-RELAX-AHF приняли участие 234 пациента с острой СН, которым в зависимости от группы рандомизации назначали различные дозы релаксина (10, 30, 100 или 250 мкг/кг/сут) или плацебо в течение 2 суток. Как показал анализ его результатов, наиболее эффективной в плане уменьшения выраженности клинической симптоматики является доза 30 мкг/кг/сут. Умеренное или выраженное уменьшение одышки через 6, 12 и 24 ч после введения релаксина в дозе 30 мкг/кг/сут отмечалось у 41% пациентов, в то время как в группе плацебо – только у 23% ($p=0,04$). Спустя 60 сут наблюдения в группах больных, получавших релаксин, отмечалась тенденция к уменьшению количества случаев кардиоваскулярной смерти и снижению частоты повторных госпитализаций вследствие СН или почечной недостаточности ($p=0,053$). Если в более крупных исследованиях будет убедительно подтверждено достоверное влияние релаксина на конечные точки, это станет шагом вперед в лечении больных с СН.

• **CHANCE** (Congestive Heart failure: A multidisciplinary Non-pharmacological approach for Changing in rEhospitalisation and prognosis) – выполненное в России рандомизированное контролируемое исследование (В. Мареев и соавт.) с целью изучения у пациентов с застойной СН эффективности немедикаментозных мероприятий, обычно используемых в дополнение к стандартному лечению больных ХСН после их выписки из стационара. В исследовании CHANCE приняли участие пациенты с ХСН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA, рандомизированные в две группы: в основной группе ($n=360$) наряду со стандартной фармакотерапией проводили обучение больных и осуществляли активное врачебное наблюдение за ними, в контрольной ($n=385$) – только стандартное медикаментозное лечение. Средний возраст участников составил 62 года, среднее значение фракции выброса (ФВ) ЛЖ – 41%. Результаты исследования CHANCE продемонстрировали, что обучение пациентов с застойной СН и активное наблюдение за ними (безусловно, в комплексе с адекватной фармакотерапией) – эффективный метод, позволяющий снизить частоту госпитализаций и смертность. Так, в течение года в основной группе было отмечено достоверное снижение частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН (322 vs 186, $p<0,001$) и уменьшение длительности пребывания в стационаре ($p<0,001$) по сравнению с больными контрольной группы. Смертность от всех причин также была достоверно ниже среди пациентов основной группы ($p=0,04$). Эти данные полностью согласуются с результатами подобных исследований, ранее проведенных в других странах, и еще раз акцентируют внимание на преимуществах междисциплинарного подхода к организации оказания медицинской помощи больным с ХСН и активного амбулаторного мониторинга их состояния.

• **B-convinced** – проведенное французскими учеными (G. Jondeau et al.) рандомизированное клиническое исследование по оценке эффектов временного прекращения терапии β -адреноблокаторами у пациентов с ХСН, госпитализированных вследствие ухудшения клинического состояния. Это довольно частая дилемма, с которой сталкиваются практикующие кардиологи. 147 пациентов с ХСН, госпитализированных с отеком легких и снижением ФВ ЛЖ ниже 40%, в течение минимум 1 мес до госпитализации получали стабильную дозу β -адреноблокаторов. Из них у 69 больных терапия β -адреноблокаторами была продолжена, у 78 – временно прекращена. В ходе исследования не были выявлены достоверные различия между группами по динамике клинического состояния пациентов и длительности их пребывания в стационаре. Через 3 мес после выписки из стационара

смертность в группе больных, продолжавших терапию β -адреноблокаторами, составила 9,2%, у пациентов, которым ее временно прекращали, — 8,5% ($p=0,87$). Поэтому, учитывая убедительно доказанную эффективность длительной терапии β -адреноблокаторами в отношении снижения риска повторной госпитализации и смертности в популяции пациентов с СН и низкой ФВ ЛЖ, в настоящее время следует признать нецелесообразной временную отмену β -адреноблокаторов при декомпенсации ХСН.

• **CHAT** (Chronic Heart failure Assistance by Telephone) — проведенное австралийскими учеными (Н. Krum et al.) исследование по оценке эффективности телефонного консультирования (по вопросам симптоматики, лечения и др.) пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ ($n=405$), проживающих в отдаленных труднодоступных районах. Средний возраст больных составил 73 года. Показано, что проведение такого консультирования в дополнение к стандартной фармакотерапии достоверно снижает частоту всех госпитализаций и смертность от всех причин в данной популяции больных. Вместе с тем не было выявлено различий между группами по частоте госпитализаций по причине декомпенсации ХСН.

• **CIBIS-ELD** (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly) — исследование по сравнительной оценке переносимости различных доз β -адреноблокаторов бисопролола и карведилола в период их титрации в лечении ХСН у лиц пожилого и старческого возраста. В данное исследование были включены 883 пациента с ХСН старше 65 лет (средний возраст составил 73 года), которые либо никогда раньше не получали терапию β -адреноблокаторами, либо их доза составляла $\leq 25\%$ от целевой. Пациенты были рандомизированы в две группы: одним назначали бисопролол (с титрацией дозы до 10 мг/сут), другим — карведилол (с титрацией дозы до 50 мг/сут). Переносимость терапии оценивали через 12 недель. В целом только у 219 пациентов (25%) удалось провести титрацию дозы до целевой без необходимости ее снижения или замедления темпов ее увеличения, что рассматривалось в качестве первичной конечной точки. При этом достичь целевой дозы β -адреноблокатора без каких-либо осложнений удалось у 24% пациентов, принимавших бисопролол, и у 25% — получавших карведилол. Таким образом, в ходе исследования CIBIS-ELD не были выявлены какие-либо достоверные различия в переносимости бисопролола и карведилола у пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста ($p=0,636$).

• **SIGNAL-HF** — рандомизированное клиническое исследование по изучению целесообразности определения при обследовании больных с ХСН в учреждениях первичного звена здравоохранения аминотерминального фрагмента предшественника

мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В данное исследование были включены 252 пациента с ХСН II-IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $< 50\%$ и повышенным уровнем NT-proBNP (> 800 нг/л у мужчин и > 1000 нг/л у женщин). Больных рандомизировали в две группы: одним назначали терапию на основании оценки клинической картины, другим — с учетом уровня NT-proBNP. Через 9 месяцев провели сравнительную оценку комбинированной первичной конечной точки, включавшей длительность жизни после начала исследования, продолжительность пребывания в стационаре и выраженность клинической симптоматики. Аналогично данным исследования PRIMA (2009), результаты SIGNAL-HF не показали, что учет этого биомаркера в рутинной амбулаторной практике может способствовать улучшению исходов у пациентов с ХСН — достоверные различия первичной комбинированной конечной точки между группами выявлены не были ($p=0,28$).

Миокардиальная цитопротекция

Среди имеющихся в настоящее время в распоряжении врачей миокардиальных цитопротекторов наибольший интерес исследователей вызывает триметазидин (оригинальный препарат — Предуктал® MR производства компании «Сервье»). Как известно, механизм его действия связан с избирательным блокированием процесса окисления жирных кислот, в результате чего в кардиомиоцитах активируется по принципу реципрокного взаимодействия другой, связанный с меньшим потреблением O_2 биохимический путь образования АТФ — окисление глюкозы. Недавно было показано, что изменение соотношения интенсивности окисления в миокарде двух основных энергетических субстратов — уменьшение окисления свободных жирных кислот и усиление окисления глюкозы — способствует улучшению клинического состояния пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СН (К. Abozguia et al., 2009). Значительное внимание новым возможностям, которые создают определенные предпосылки к включению этого препарата в схемы терапии пациентов с СН, было уделено и в рамках научных симпозиумов конгресса Heart Failure 2009. Так, интересные данные пилотного проспективного клинического исследования по изучению влияния оригинального триметазидина на функцию почек у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ были представлены группой итальянских ученых под руководством профессора P. Di Napoli. Эти результаты представляют существенный интерес для клинической практики, поскольку известно, что ухудшение функции почек у пациентов

с ХСН является значимым неблагоприятным прогностическим фактором: установлено, что повышение уровня креатинина в сыворотке крови при ИБС является предиктором крупных кардиоваскулярных событий и смерти. Пациенты с ишемической кардиомиопатией, включенные в данное исследование, были разделены на две группы: одни больные (n=25) получали оригинальный триметазидин в дозе 60 мг в сутки в сочетании со стандартной терапией, другие – только стандартное лечение (контрольная группа). Обе группы пациентов были сопоставимы по таким характеристикам, как возраст, наличие сопутствующих заболеваний, ФК по NYHA, ФВ ЛЖ. Период последующего наблюдения за больными составил в среднем 18 месяцев. Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование в динамике; состояние функции почек оценивали посредством определения микроальбуминурии, клиренса креатинина и уровня цистатина С в сыворотке крови. Спустя 18 месяцев у пациентов, принимавших оригинальный триметазидин (рис.), констатировали достоверное увеличение ФВ ЛЖ – от $40,1 \pm 5,6\%$ до $50,8 \pm 6,2$ ($p=0,02$ по сравнению с плацебо); уменьшение микроальбуминурии и уровня цистатина С в плазме крови ($p=0,01$ и $p=0,03$ соответственно). На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод о том, что назначение оригинального триметазида (Предуктал® MR) пациентам с ИБС и СН обуславливает улучшение функции сердца и оказывает положительное воздействие на состояние функции почек, предотвращая ее прогрессивное снижение, отмечающееся в терминальной стадии СН.

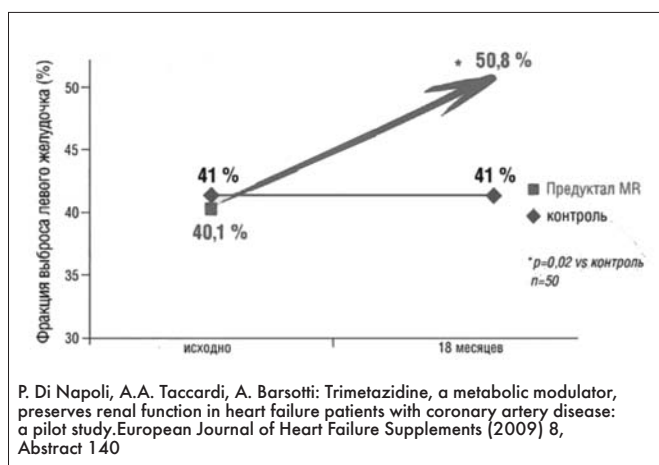


Рис. 1. Предуктал MR улучшает функцию сердца

В другом исследовании, результаты которого также представил профессор Р. Di Napoli на конгрессе Heart Failure 2009, были изучены цитопротективные эффекты оригинального триметазида при острой СН. Включенных в это исследование пациентов,

госпитализированных с острой СН (n=36), разделили на две равные группы: группу А составили больные, получавшие в дополнение к стандартному лечению оригинальный триметазидин в дозе 60 мг/сут; группу В – пациенты, которым назначали только стандартную терапию. Всем больным проводили эхокардиографию; о резистентности кардиомиоцитов к повреждению судили на основании определения соотношения уровней в плазме крови мозгового натрийуретического пептида типа В (BNP) и тропонина Т (TnT). Обе группы были сопоставимы по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, ФК по NYHA (III или IV), объему ЛЖ и его ФВ. При этом у пациентов группы А уровень BNP и TnT в плазме крови был достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы ($p<0,001$). У больных группы В исходно отмечалась линейная зависимость между уровнем BNP и TnT в плазме крови; на фоне терапии оригинальным триметазидином отмечалось устранение этой зависимости, что указывает на повышение резистентности кардиомиоцитов к повреждению, последнее, по-видимому, связано с улучшением миокардиального метаболизма.

Возможностям применения триметазида в комплексной терапии ХСН ишемической этиологии с сохраненной ФВ посвятили исследование румынские кардиологи (I.C. Daha et al.), результаты которого также были представлены на конгрессе Heart Failure 2009. 32 пациента-участника (20 мужчин и 12 женщин), средний возраст которых составил 74 ± 3 года, были разделены на две равные группы: больные группы А получали оригинальный триметазидин (Предуктал® MR 35 мг 2 раза в сутки) в дополнение к стандартной терапии в течение 10 недель, группы В – только стандартное лечение. Эффективность терапии оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы, изменения качества жизни – по стандартизированной балльной шкале MLHF (Minnesota living with heart failure®). Как показал анализ полученных результатов, терапия Предукталом MR в течение 10 нед приводила к увеличению дистанции при тесте 6-минутной ходьбы на $15,0 \pm 0,4$ м, в то время как в группе пациентов, получавших только стандартную терапию, этот прирост составил лишь $5 \pm 0,1$ м ($p=0,0468$, ДИ=0,69-1,09). Количество баллов, набранных по шкале MLHF, в группе А снизилось на 21, в группе В – на 11 ($p=0,02$, ДИ=0,58-0,89). У женщин в группе А по сравнению с пациентками из группы В отмечено более существенное улучшение качества жизни (снижение на 18 баллов против 7 соответственно, $p=0,01$, ДИ=0,49-0,86). Аналогичная картина наблюдалась и у мужчин. По сравнению с группой В, более существенное улучшение качества жизни также отмечалось у пациентов группы А с III ФК по

NYHA ($p=0,01$) и со II ФК по NYHA ($p=0,03$). Таким образом, при включении Предуктала MR в состав комплексной терапии пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ наблюдается повышение толерантности к физическим нагрузкам (по данным теста 6-минутной ходьбы) и улучшение их качества жизни.

Информационная работа с пациентами

Можно считать установленной важность обучения пациентов с ХСН, поскольку полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что это обеспечивает более длительное сохранение хорошего качества жизни и увеличение ее продолжительности. К важности информирования пациентов как основной составляющей успеха терапии СН привлек внимание участников конгресса глава Научного комитета HFA, профессор Кеннет Дикстейн (Kenneth Dickstein). Он представил новый проект этой ассоциации – образовательный веб-сайт www.heartfailurematters.org. На этом портале пациенты с СН, их родственники и лица, осуществляющие уход за такими больными, смогут получить всю интересующую их практическую

информацию об этой патологии. Сайт может быть полезен и для практикующих врачей, облегчая им задачу установления с пациентом отношений доверия и конструктивного сотрудничества, поскольку на нем на доступном для пациентов языке приведены ответы на наиболее распространенные вопросы, задаваемые специалисту больными после установления диагноза СН. Следует отметить высокую степень достоверности информации, представленной на этом сайте – она подготовлена кардиологами, врачами первичного звена и медицинскими сестрами, являющимися членами HFA. Сайт позволяет пациентам получать информацию о сути их заболевания в любое удобное для них время, не дожидаясь очередного визита к врачу, и при необходимости снова возвращаться к ней. Кроме того, трудно переоценить субъективную значимость для больного возможности поделиться своими проблемами с другими людьми, имеющими такое же заболевание. В настоящее время информация на сайте доступна на английском, французском и испанском языках. ■

Елена Барсукова