

Сложные вопросы лечения пациентов с сердечной недостаточностью

Поиск истины важнее, чем обладание истиной.
А. Эйнштейн

24 сентября в Киевском городском центре сердца состоялась конференция, посвященная различным аспектам лечения сердечной недостаточности. В ходе заседания был рассмотрен важный практический вопрос о целесообразности замены сартанов на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), развившейся на фоне артериальной гипертензии (АГ), и представлены две противоположные точки зрения.



Руководитель отдела сердечной недостаточности НИЦ «Институт кардиологии им Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков отметил, что у практических врачей достаточно часто возникает вопрос: следует ли заменять сартан на ингибитор АПФ у пациентов с АГ и развившейся дисфункцией левого

желудочка (ЛЖ) сердца или СН. Рассматривая этот вопрос, следует учитывать, что выбор терапии во многом зависит от стадии сердечно-сосудистого (СС) континуума и развития хронической СН (ХСН). Кроме того, необходимо помнить, что ХСН на фоне АГ формируется двумя путями: один предполагает развитие инфаркта миокарда на фоне коронарного атеросклероза, постинфарктного ремоделирования сердца и дилатации ЛЖ, а другой приводит к ремоделированию через длительно существующую гиперфункцию и гипертрофию ЛЖ. Таким образом, при выборе препаратов для лечения пациентов с СН, развившейся на фоне АГ, следует принимать во внимание данные о том, на какие механизмы ремоделирования сердца они влияют в большей степени.

Для сартанов и ингибиторов АПФ являются доказанными способностью влиять на механизмы, приводящие к развитию СН на фоне АГ, и эффективность в снижении риска развития СН. Что касается уже развившегося заболевания, то в руководстве Европейского общества кардиологов (2012) сартаны рекомендованы пациентам с симптомной ХСН (классы по NYHA II-IV) и фракцией выброса (ФВ) $\leq 40\%$ в случае непереносимости ими ингибиторов АПФ из-за кашля либо в комбинации с ингибиторами АПФ в случае непереносимости антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР). Эти рекомендации основаны на результатах исследований ELITE II, ValHeFT и CHARM, в которых изучалась прогнозирующая эффективность лосартана, валсартана и кандесартана у пациентов с ХСН. В исследовании ELITE II лосартан продемонстрировал сопоставимые с каптоприлом результаты в снижении риска смерти от всех причин, внезапной и СС-смерти при систолической ХСН. По результатам исследований ValHeFT (пациенты со сниженной ФВ), CHARM-Added и CHARM-Alternative (пациенты с ХСН и сниженной ФВ) было достигнуто снижение уровня конечной точки, включавшей риск СС-смерти или госпитализацию; при этом в исследованиях ValHeFT и CHARM-Added сартаны добавляли к стандартной терапии СН, в которую входили в большинстве случаев ингибиторы АПФ. Результаты исследования CHARM-Alternative и соответствующего субисследования ValHeFT продемонстрировали, что назначение сартана вместо ингибиторов АПФ у пациентов с систолической ХСН сопровождается улучшением показателей их клинического прогноза в сравнении с приемом плацебо, что сопоставимо с улучшением прогноза у этой же когорты больных на фоне применения ингибиторов АПФ в сравнении с приемом плацебо.

Немаловажно, что вышеуказанные доказательства прогнозирующего эффекта сартанов при систолической ХСН были получены для категории пациентов, которые изначально не переносили ингибиторы АПФ, вследствие возникновения кашля или ангионевротического отека.

Помимо торможения побочных явлений ангиотензина II за счет угнетения его образования ингибиторы АПФ оказывают такие важные эффекты: повышают действие брадикинина, предотвращая его распад, усиливают индуцированный брадикинином синтез, а также синтез вазодилаторных простагландинов и оксида азота. Это обеспечивает вазодилатирующее, вазопротекторное и антитромботическое

действие. Известно, что функция эндотелия сосудов является мощным предиктором прогноза выживаемости при ХСН, а наличие у ингибиторов АПФ брадикининового механизма действия, обеспечивающего ее улучшение и, как следствие, торможение процессов ремоделирования сердца, является важным дополнительным фактором в пользу скрупулезного выполнения действующих рекомендаций по терапии систолической ХСН, предусматривающих использование ингибиторов АПФ как блокаторов РАС, т.е. в качестве препаратов первой линии у данной категории пациентов.



Профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жарин обосновал противоположную точку зрения, отметив, что на сегодня имеется достаточно большое количество аргументов в пользу продолжения

лечения пациентов с АГ и СН сартанами. Рассматривая целесообразность замены сартана на ингибитор АПФ у пациентов с СН, развившейся на фоне АГ, необходимо в первую очередь ответить на три вопроса.

1. Почему у пациента, лечившегося сартаном, возникла систолическая дисфункция ЛЖ — вследствие неэффективного контроля АГ или возникновения инфаркта миокарда?
2. Принимал ли больной адекватную дозу сартана и целесообразно ли ее увеличение?
3. Имеются ли веские основания для отказа от использования сартанов у пациентов с сочетанием АГ и СН?

Безусловно, эффективность сартанов в профилактике СН во многом зависит от того, насколько хорошо больные отвечают на терапию с точки зрения снижения артериального давления. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что помимо механизма, связанного с антигипертензивным действием, существуют другие, также влияющие на эффективность в предупреждении СН. Так, результаты международного рандомизированного двойного слепого исследования VALUE, в которое были включены свыше 15 тыс. пациентов с АГ и факторами СС-риска, продемонстрировали, что валсартан обеспечивает более выраженное уменьшение частоты госпитализаций, обусловленных СН, по сравнению с таковыми показателями антагониста кальция амлодипина при сопоставимом снижении уровня артериального давления в обеих группах (рис. 1).

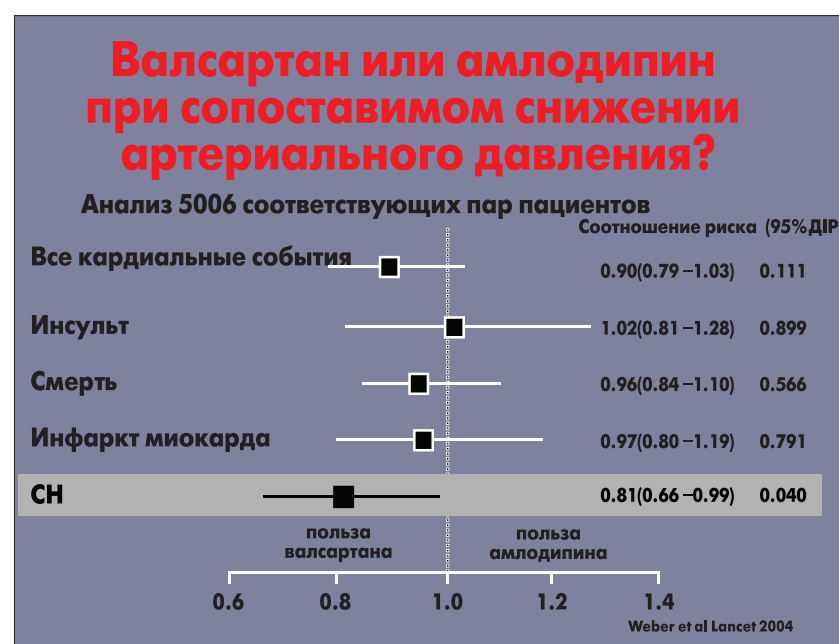


Рис. 1. Результаты исследования VALUE

Что касается результатов исследований с использованием сартанов в лечении ХСН, то их проведение началось в период, когда применение ингибиторов АПФ уже было официально рекомендовано в качестве стандарта терапии данного заболевания. В связи с этим крайне затруднительным является изучение действия сартанов у пациентов с СН, которым ранее не назначали бы ингибиторы АПФ. В исследовании VALIANT валсартан и каптоприл одновременно назначали больным, перенесшим инфаркт миокарда (1-10-е сутки), осложненный систолической дисфункцией ЛЖ. В этом исследовании валсартан в дозе 320 мг/сут обеспечил сопоставимое с каптоприлом снижение риска общей и СС-смертности, частоты развития повторного инфаркта миокарда или развития ХСН.

Следует отметить, что валсартан в исследовании VALIANT использовали в максимальной дозе, что очень важно, поскольку именно высокие дозы сартанов обеспечивают профилактический эффект в отношении развития и декомпенсации СН. Применение недостаточно высокой дозы препарата является возможной причиной того, что лосартан (в дозе 50 мг/сут) в исследовании OPTIMAAL оказался менее эффективным по сравнению с каптоприлом в снижении риска СС-смерти у пациентов с ХСН. В более позднем исследовании NEAAL для лечения пациентов с СН и сниженной ФВ лосартан использовали в дозе 150 мг/сут. Прием такой высокой дозы препарата оказался более эффективным (но все же менее безопасным) по сравнению с его применением в дозе 50 мг/сут в отношении снижения частоты комбинированной конечной точки — смерти от всех причин и госпитализации по поводу СН. Таким образом, назначение пациентам с СН сартанов в дозах, иногда превышающих таковые для терапии АГ, может улучшать результаты лечения.

Если рассматривать вопрос о целесообразности продолжения применения сартанов с точки зрения современных рекомендаций по терапии АГ, нужно учитывать, что дополнительными показаниями для их применения у пациентов с неконтролируемой АГ являются сопутствующий инфаркт миокарда либо наличие ХСН. Кроме того, сартаны показаны при субклинических поражениях органов-мишеней, среди которых гипертрофия ЛЖ, возникновение которой является одним из этапов, предшествующих постепенному развитию СН. Наличие в перечне показаний таких состояний и заболеваний, как дисфункция почек, микроальбуминурия, протеинурия, персистирующая фибрилляция предсердий, метаболический синдром и сахарный диабет, свидетельствует о том, что позиции сартанов в настоящее время не уступают таковым ингибиторов АПФ. Данные исследований, проведенных за последнее десятилетие, отражены в европейских рекомендациях по лечению АГ 2013 года. Вопрос о том, что сартаны якобы повышают риск развития инфаркта миокарда, на сегодня является закрытым — это подтверждают результаты ряда метаанализов, свидетельствующие о том, что сартаны не повлияли на вероятность возникновения коронарных событий (R. Tsuyuki, M. McDonald, 2006).

С учетом современных руководств по лечению СН пациенты с АГ и СН должны обязательно получать базовую терапию ИАПФ или БРА, β -адреноблокаторами (БАБ) и АМР. Основания для отказа от терапии сартанами при возникновении СН или систолической дисфункции (особенно при постепенном ее развитии) у пациентов с АГ на сегодня отсутствуют, и в такой ситуации врач в первую очередь должен рассмотреть возможность увеличения дозы сартана, но не его отмену. Замена сартана на ингибитор АПФ может быть оправдана только в случаях недостаточного антигипертензивного эффекта на фоне применения его в адекватной дозе. Выбор же сартана для лечения пациентов с АГ и СН следует осуществлять с учетом данных клинических исследований в области терапии СН. Эффективность в лечении пациентов с ХСН доказана для валсартана, лосартана и кандесартана. Наиболее широко применяемым в клинической практике в настоящее время является валсартан¹.

¹ В Украине зарегистрирован генерический препарат валсартана — Вальсакор производства компании KRKA.

Продолжение на стр. 6.

Сложные вопросы лечения пациентов с сердечной недостаточностью

Продолжение. Начало на стр. 5.

Разбор данных доказательной медицины в области лечения ХСН был продолжен при обсуждении вопроса, можно ли определить уровень целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с СН и постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Профессор О.И. Жаринов отметил, что убедительные данные доказательной медицины, свидетельствующие о пользе снижения ЧСС <70 уд/мин, получены только для лиц с СН и синусовым ритмом, однако их нельзя экстраполировать на больных с постоянной формой ФП, у которых часто выявляется СН и выше риск тромбэмболических осложнений.

Контроль ЧСС у пациентов с СН и постоянной формой ФП оправдан как метод, способствующий снижению выраженности симптомов и риска развития тахикардиомиопатии. Известно, что эффективность контроля ЧСС позволяет прогнозировать влияние лечения на исходы заболевания и выживаемость больных СН, т. е. при лучшем контроле ЧСС можно ожидать более благоприятного прогноза. Однако метод контроля ЧСС имеет ряд ограничений и недостатков, таких как сохранение аритмии, клинических симптомов; высокий риск развития побочных эффектов ЧСС-урежающих препаратов при интенсивном контроле; увеличение стоимости лечения при использовании высоких доз лекарственных средств. Кроме того, данные клинических исследований не позволяют сделать однозначный вывод о пользе интенсивного контроля ЧСС у пациентов с СН и постоянной формой ФП. Результаты исследования AF-SHF, в котором проводили сравнительную оценку двух стратегий ведения таких больных — интенсивного контроля ритма и интенсивного контроля ЧСС (<80 уд/мин), — продемонстрировали отсутствие достоверной разницы в отношении выживаемости, частоты инсультов, декомпенсаций СН.

В одном из наиболее авторитетных исследований в области лечения ФП RACE II проводили сравнительную оценку эффективности двух стратегий контроля ЧСС: мягкого, при котором достигали уменьшения ЧСС до <110 уд/мин в покое, и жесткого, целью которого являлось снижение до <80 уд/мин в покое и <110 уд/мин при умеренной физической нагрузке. Установлено, что в группе жесткого контроля целевой уровень ЧСС достигался значительно реже по сравнению с таковым в группе мягкого контроля. Частота визитов пациентов к врачам, которая отражает количество проблем, возникающих в процессе лечения, была почти в 10 раз больше в группе интенсивного контроля ЧСС, также в ней отмечена тенденция к увеличению частоты СС-осложнений. Интересно, что ретроспективный анализ подгруппы пациентов с легким течением ФП (предположительно у большинства из них отсутствовала СН) показал, что частота СС-осложнений была сопоставимой при обеих стратегиях контроля ЧСС, тогда как у больных с более тяжелой ФП (не исключено, что у многих из них была СН) и большим количеством факторов риска интенсивный контроль ЧСС приводил к существенному увеличению СС-событий по сравнению с использованием стратегии мягкого контроля. Эти результаты наглядно демонстрируют риски, с которыми сопряжен бескомпромиссный, без учета состояния пациентов с сочетанием СН и ФП, выбор стратегии жесткого контроля ЧСС, и свидетельствуют о необходимости применения индивидуализированной тактики контроля у таких больных.

Еще одним аргументом в защиту идеи индивидуализированного контроля ЧСС у пациентов с СН и ФП являются результаты ретроспективного анализа данных исследования AFFIRM, свидетельствующие о том, что показатели частоты СС-осложнений у лиц с ФП, у которых были достигнуты разные уровни ЧСС (70–148 уд/мин),

существенно не отличались. Таким образом, мы не можем формально подходить к решению вопроса, к какой ЧСС следует стремиться у пациентов с СН и постоянной формой ФП, так как это зависит от многих факторов, клинической ситуации и реального ответа на лечение.

Обсуждая вопросы контроля ЧСС у больных с СН и ФП, нельзя не остановиться на методах, с помощью которых можно осуществлять эту стратегию. В исследованиях, посвященных проблемам лечения ФП, доказано, что в данной ситуации основными лекарственными средствами являются БАБ и дигоксин, причем контроль ЧСС лучше всего достигается при их одновременном использовании.

Сегодня выбор лекарственного средства первой линии терапии для контроля ЧСС у пациентов с ФП осуществляется с учетом образа их жизни (активного или пассивного), сопутствующих заболеваний и других факторов в соответствии с определенным алгоритмом (рис. 2). Основные критерии выбора препарата при сочетании СН и ФП представлены в таблице.

Таблица. Критерии выбора препарата при сочетании СН и ФП	
Сердечные гликозиды:	БАБ:
• гипотензия	• нормо- или гипертензия
• декомпенсация	• зумеления;
• без сопутствующих желудочковых нарушений ритма	• сопутствующие желудочковые нарушения ритма
• пассивный образ жизни	• шансы на сохранение синусового ритма
	• активный образ жизни

В недавнем метаанализе четырех клинических исследований с использованием БАБ (CIBIS II — бисопролола, SENIORS — небиволола, MERIT-HF — метопролола, US-Carvedilol — карведилола (M. Rienstra et al., 2013)) оценивали влияние этих препаратов на смертность больных с ХСН в зависимости от фонового ритма сердца. Результаты свидетельствовали об эффективности использования указанных лекарственных средств (кроме небиволола) для снижения риска госпитализаций и увеличения выживаемости среди пациентов с СН и синусовым ритмом: уменьшение риска смерти от любых причин на 42% было достигнуто именно за счет этой группы больных. В то же время остается недоказанным наличие достоверного положительного влияния БАБ на эти показатели у пациентов с ФП. У практического врача возникает естественный вопрос: следует ли применять БАБ у больных с постоянной формой ФП? Ответ однозначно положительный, поскольку альтернативы БАБ, в целом улучшающих прогноз у пациентов с СН, на сегодня не существует. При этом следует обратить внимание, что в перечисленных исследованиях уже на первых этапах лечения у больных был достигнут оптимальный уровень ЧСС, после чего добавляли исследуемый препарат из группы БАБ. Возможно, такая особенность протокола исследований БАБ предопределила полученный в итоге результат. Именно достижение снижения ЧСС (преимущественно до начала титрования БАБ) считается главным критерием эффективности препаратов из группы БАБ. В то же время небольшая тахисистолия является важнейшим механизмом компенсации у пациентов с ФП, поэтому к снижению ЧСС у них нужно подходить с учетом индивидуальной переносимости лечения и, в частности, более низких уровней ЧСС.

Еще один аспект, на который следует обратить внимание, — выбор препарата для контроля ЧСС, поскольку представители группы БАБ отличаются по эффективности в отношении улучшения прогноза у больных ХСН. Например, анализ результатов исследования COMET, в котором участвовали пациенты с СН как с синусовым ритмом, так и с ФП, показал, что карведилол имеет преимущества перед метопрололом в отношении улучшения прогноза больных различных категорий (особенно у тяжелых), независимо от эффективности контроля ЧСС. Таким образом, планируя осуществление стратегии контроля ЧСС у пациентов с ФП и СН, помимо таких критериев, как уровень артериального давления, ЧСС и выраженность клинических симптомов, следует принимать во внимание специфическое действие назначаемого препарата.

Профессор О.И. Жаринов высказал мнение, что антиаритмический препарат амиодарон может рассматриваться

сегодня в качестве оптимального средства для рутинного контроля ЧСС при ФП только в отдельных клинических случаях у пациентов с особенными показаниями, в частности при наличии сопутствующих желудочковых нарушений ритма.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

— критерии эффективности контроля ЧСС у пациентов с СН и ФП отличаются от таковых у больных с синусовым ритмом;

— БАБ (в сочетании с дигоксином или без него) являются основой контроля ЧСС при сочетании СН и ФП; продолжение или приостановка сопутствующей терапии дигоксином могут в определенной мере влиять на последующие дозы БАБ;

— в настоящее время точно не определен единый оптимальный уровень ЧСС для пациентов с ФП и СН, хотя можно предположить, что рутинное снижение этого показателя <70 уд/мин не является оптимальной тактикой ведения таких больных в связи с высоким риском развития полных атриовентрикулярных блокад и возникновением необходимости имплантации кардиостимуляторов.

По мнению профессора Л.Г. Воронкова, важность определения целевого уровня ЧСС у пациентов с ХСН и ФП не вызывает сомнений, поскольку это может стать ключом к улучшению прогноза таких пациентов. Необходимо помнить, что результаты ряда исследований в области терапии СН на сегодня утратили актуальность в связи с тем, что в тактике лечения систолической СН на протяжении последних двух десятилетий произошли значительные изменения. Например, показания к применению дигоксина у пациентов с ХСН и синусовым ритмом основаны на результатах post hoc анализа исследования DIG, проведенного в начале 1990-х гг., когда использование БАБ еще не являлось общепринятым стандартом лечения ХСН. Сегодня БАБ рассматриваются как препараты первой линии терапии этого заболевания, кроме того, более широко применяются ингибиторы АПФ, а также внедрен в клиническую практику ингибитор If-тока ивабрадин. Дигоксин же добавляют к терапии как препарат второй линии при непереносимости или наличии противопоказаний к приему БАБ (например, при бронхиальной астме) или невозможности их дальнейшего титрования (при артериальной гипотензии). Таким образом, вопрос о целесообразности использования дигоксина для улучшения прогноза пациентов с систолической СН и синусовым ритмом может быть решен лишь путем проведения новых рандомизированных клинических исследований, включающих применение БАБ в качестве современного лечебного стандарта.

Сходная ситуация наблюдается при трактовке результатов исследований CIBIS II, SENIORS и MERIT-HF, которые вошли в вышеупомянутый метаанализ M. Rienstra и соавт. 2013 г. (небольшое исследование US-Carvedilol практически не повлияло на результаты метаанализа). В перечисленных работах большинство пациентов с СН и ФП получали дигоксин на момент назначения БАБ (90% — в CIBIS II, 85% — в MERIT-HF и 75% — в SENIORS). Этим объясняется невысокий исходный уровень ЧСС во всех трех исследованиях (84–88 уд/мин), который после титрования БАБ удалось снизить в среднем на 10 уд/мин. Между тем такой подход не соответствует условиям современной клинической практики, согласно которой стандартным подходом к лечению пациентов с ХСН и ФП является назначение дигоксина лишь в качестве препарата второй линии, присоединяемого к БАБ, если с их помощью не удается достичь оптимальной частоты желудочковых сокращений.

Таким образом, на основании результатов вышеупомянутого метаанализа можно сделать вывод лишь о том, что у пациентов с систолической ХСН и ФП с исходной ЧСС в пределах 80–90 уд/мин дальнейшее снижение последней на 10 уд/мин не сопровождается улучшением показателей их клинического прогноза. При этом остается неясным, можно ли рассматривать вышеупомянутый диапазон ЧСС в качестве целевого или же следует стремиться к значениям ЧСС ≤70 уд/мин — как у пациентов с систолической ХСН и синусовым ритмом.

Получить ответы на эти вопросы помогут результаты будущих исследований и метаанализов. До этого следует использовать индивидуальный подход при выборе стратегии контроля ЧСС у больных с гемодинамически стабильной систолической ХСН и ФП: правильный выбор препарата в таких ситуациях определяется клиническим искусством врача и индивидуальными особенностями пациента.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

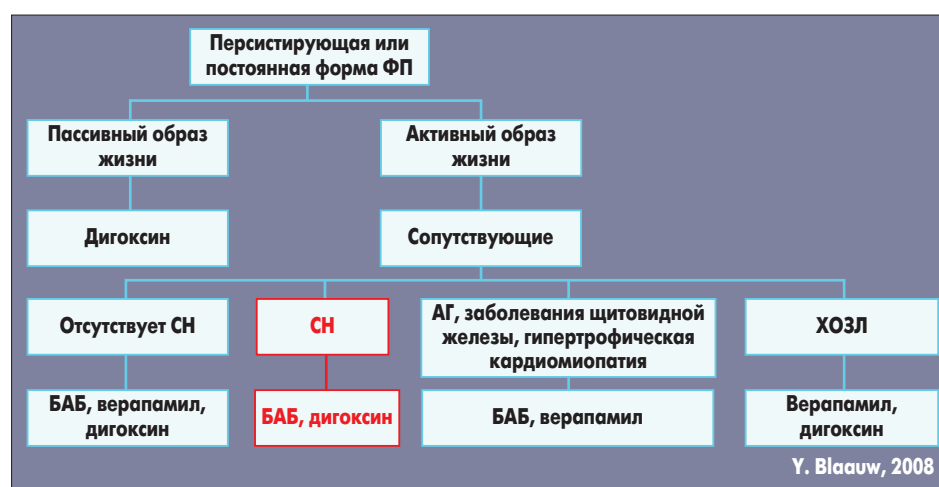


Рис. 2. Выбор препарата для контроля ЧСС при ФП