

Конференция Рабочей группы по сердечной недостаточности Ассоциации кардиологов Украины

15-16 апреля текущего года в г. Святогорске (Донецкая обл.) состоялась научно-практическая конференция Рабочей группы по сердечной недостаточности Ассоциации кардиологов Украины «Современное лечение хронической сердечной недостаточности: от доказательной медицины до клинической практики». Официальным спонсором мероприятия выступила фармацевтическая компания KRKA.

Небольшой курортный городок Святогорск не случайно был выбран местом проведения конференции. Ежегодные форумы Рабочей группы в живописных уголках Украины стали уже хорошей традицией. Приятным сюрпризом для всех участников конференции в этот раз стало посещение Святогорской Лавры, расположенной на берегу Северского Донца.

Актуальной и насыщенной была научная программа конференции, собравшая ведущих специалистов в области кардиологии для обсуждения новейших тенденций в понимании хронической сердечной недостаточности (ХСН) – распространенного, многоликого и опасного синдрома, приобретающего статус отдельного заболевания.

Во время открытия конференции **модератор национальной Рабочей группы по сердечной недостаточности (СН), профессор Леонид Георгиевич Воронков**, подчеркнул значимость таких ежегодных встреч, на которые собираются специалисты из разных уголков Украины. Это прекрасная возможность для врачей в атмосфере профессионального общения получить новые знания, обменяться мнениями, поделиться личным опытом. Не удивительно, что ежегодные заседания Рабочей группы – важное и ожидаемое событие для украинских кардиологов.

Одной из особенностей заседаний Рабочей группы по СН является разносторонний подход к проблеме. Так, в первом докладе конференции профессор О.И. Жаринов рассказал о современных подходах к диагностике ХСН, подчеркнул значимость своевременного выявления патологии с помощью новейших диагностических возможностей. Актуальные вопросы терапии ХСН затронули академик АМН Украины Г.В. Дзяк, осветивший клиническую проблему

блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ХСН, профессор Л.Г. Воронков, рассказавший о роли β -блокаторов при данном синдроме, а также профессор А.И. Дядык, представивший интересные данные по применению сердечных гликозидов и диуретиков. О лечении аритмий и применении пейсмекеров у больных с ХСН рассказал профессор О.С. Сычев. Представления о применении современных лекарственных препаратов в комплексном лечении данной патологии удачно дополнил доклад профессора А.Э. Багрия, в систематизированном виде представившего данные о роли немедикаментозных подходов в клиническом ведении больных ХСН. Теперь известно, что такие изменения в образе жизни пациента, как отказ от курения, снижение потребления алкоголя, модификация питания, адекватный режим физической нагрузки и другие, могут оказать благоприятное влияние на клиническое течение данного синдрома. Установлено, что повышение знаний пациента об этих аспектах лечения снижает риск развития декомпенсации. Не случайно одним из результатов работы конференции стало принятие решения об издании соответствующего информационного пособия для больных ХСН.

Существенный интерес вызвал доклад профессора Бориса Михайловича Тодурова, посвященный современным возможностям кардиохирургии и трансплантологии. Напомним, что именно профессор Тодуров впервые в Украине успешно осуществил пересадку сердца. Докладчик подчеркнул, что, хотя операции подобного рода не могут решить проблему, в целом их проведение дает реальный шанс существенного продления жизни и улучшения ее качества пациентам с терминальной стадией СН.

Подводя итог работы конференции в целом, следует отметить, что разнообразие тем, присутствие ведущих украинских ученых и прекрасная организация заслужили самой высокой оценки всех ее участников. Излагая основные моменты докладов специалистов, мы постараемся отразить наиболее интересные аспекты.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Олег Иосифович Жаринов:

— В последние годы в области диагностики СН наблюдается значительный прогресс, появляется много новых данных. Подходы к диагностике ХСН интересуют уже не только кардиологов, но и врачей других специальностей, а развитие клинических симптомов ХСН рассматривается как один из критериев, по которому оценивают эффективность и безопасность лечения.

Особенностью последних рекомендаций, касающихся диагностики и лечения данной патологии, является акцент на тесной взаимосвязи между острой и ХСН. Для СН характерны различные клинические проявления: периферические отеки, стойкие явления в легких, синдром низкого сердечного выброса и другие. Кроме того, повышенное внимание уделяется диагностике правосторонней СН, сильно отличающейся как по механизмам развития, так и по подходам к лечению. В последних европейских рекомендациях выделяются три группы СН в зависимости от особенностей течения: это впервые возникшая СН с острым или постепенным началом, транзиторная СН (ранее не выделялась), а также собственно ХСН (персистирующая, стабильная, нарастающая либо декомпенсированная). Введение данной классификации в практику имеет большое значение, поскольку способствует более дифференцированному подходу к лечению. Действующая Американская классификация СН (АСС/АНА) отличается от классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко тем, что учитывает стадии (А, Б), предшествующие СН. Такой подход нацеливает врача на профилактику возникновения клинически явной СН с помощью подходов, прошедших проверку в формате доказательной медицины.

При диагностике СН необходимо обращать внимание на адекватность системной перфузии, вклад факторов, способствующих развитию СН, наличие сопутствующих заболеваний; важно уточнить, является ли состояние больного началом заболевания, либо обострением хронической патологии, а также определить, сохранена либо снижена фракция выброса левого желудочка. Ключевыми элементами такой оценки являются рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, эхокардиография.

Кроме того, у пациентов с одышкой неуточненного характера целесообразно измерение концентраций натрий-уретических пептидов (NTpro-BNP или BNP), причем для установления окончательного диагноза необходима интерпретация полученных результатов в контексте других клинических данных.

Диагностика острого коронарного синдрома как возможной причины госпитализации вследствие

СН включает оценку ЭКГ и определение уровня тропонинов. При физикальном обследовании больного важно обращать внимание на избыток жидкости в организме, выраженность которого определяет тактику диуретической терапии.

Новым положением последних рекомендаций стало также выделение провоцирующих факторов острой СН. Сюда относят острый коронарный синдром, ишемию, тяжелую АГ, аритмии, инфекционные состояния, легочную тромбоэмболию, почечную недостаточность, отсутствие приверженности к лечению или режиму и диете. В качестве одной из ключевых причин декомпенсации больных ХСН в настоящее время рассматривают плохой комплаенс пациента к выполнению врачебных рекомендаций.

Говоря о конкретных признаках СН, следует отметить, что данное состояние характеризуется целым рядом нарушений, выявляемых на ЭКГ. Важным новым критерием является определение блокады левой ножки пучка Гиса, проявляющейся в асинхронности сокращений желудочков сердца как одного из факторов, определяющих рефрактерность пациента к медикаментозному лечению. На сегодня это один из важных критериев для назначения ресинхронизирующей терапии. Немаловажным аспектом обследования является также поиск бессимптомной дисфункции левого желудочка. В настоящее время во многих странах говорят о необходимости проведения скрининговых эхокардиографических исследований, позволяющих выявить дисфункцию сердца на ее доклиническом этапе.

В группу больных СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка относят пациентов, у которых фракция выброса превышает 45%. Фракция выброса выше 45-50% выявляется примерно у половины больных СН и часто определяется как «диастолическая СН». Если говорить о долгосрочном прогнозе выживания пациентов, он более серьезный у пациентов с систолической дисфункцией, но частота госпитализаций при систолической и диастолической СН не отличается. Кроме того, указанные варианты СН отличаются по этиологическим факторам, механизмам формирования, физикальным изменениям, систолической функции сердца и доплеровским показателям атриовентрикулярных потоков.

Дополнительными методами исследования, которые назначаются в зависимости от клинической ситуации, являются компьютерная и магнитно-резонансная томография, радионуклидная вентрикулография, определение функции легких, нагрузочный тест, холтеровское мониторирование ЭКГ,

коронарна ангиографія, ендомиокардіальна біопсія і інші. Багатьом пацієнтам з клінічними ознаками СН показана коронарна ангиографія, оскільки во багатьох випадках, коли СН обумовлена ішемічною хворобою серця, ревазуляризація міокарда дозволяє значно покращити якість життя пацієнтів.

Не слід забувати і про прогностичну значимість діагностичних критеріїв. Неблагоприятними прогностичними факторами при СН вважаються похилий вік, гіпотензія, недавня часта госпіталізація, складні желудочкові порушення ритму, перенесений інфаркт міокарда, високий функціональний клас (NYHA III-IV), низька фракція викиду лівого желудочка, високий рівень натрійуретического пептида.

Ректор Дніпропетровської державної медичної академії, завідувач кафедри госпітальної терапії № 2, академик АМН України, професор Георгій Вікторович Дзяк:

— В Російських рекомендаціях (2008) вказано, що «ХСН представляє собою синдром з цілим комплексом характерних симптомів, які пов'язані з неадекватною перфузією органів і тканин в спокої або при навантаженні і часто супроводжуються затримкою рідини в організмі. Першою причиною ХСН вважається погіршення здатності серця до наповнення або опорожнення, обумовлене пошкодженням міокарда, а також дисбалансом вазоконстрикторних і вазодилатуючих гуморальних систем». Таким чином, ХСН в сучасному розумінні — це синдром, супроводжується іншими патологіями, при цьому лікування ХСН без урахування основного захворювання недостатньо ефективно. Разом з тим саме ХСН стає причиною високої смертності пацієнтів. Впродовж двох років після постановки діагнозу помирає 37% чоловіків і 33% жінок, а вже через 6 років — 82 і 67% відповідно. Слід зауважити, що пік виявлення ХСН спостерігається в віковій групі 70-79 років, причому основним етіологічним фактором в даному випадку виступає артеріальна гіпертензія (АГ).

Концепція серцево-судинного континууму передбачає єдиність патофізіологічних механізмів, які обумовлюють послідовне виникнення серцево-судинних захворювань — від факторів ризику до гострих і хронічних ускладнень, а також смерті хворих. Один з механізмів, який грає ключову роль в серцево-судинному континуумі, — активація РААС при АГ. В останнє час в терапії АГ велике значення надається унікальним можливостям блокаторів РААС, відкриття яких передували довгі

десятиліття наукового пошуку. На сьогодні відомо, що ангіотензін II грає ключову роль в пошкодженні органів при АГ, сприяючи розвитку атеросклерозу, вазоконстрикції, гіпертрофії, фіброзу і ремоделювання судин і міокарда, ендотеліальної дисфункції, апоптозу, зниженню швидкості клубочкової фільтрації, виникненню протейнури і т. д. Всі ці зміни обумовлюють прогресування серцево-судинної патології і виникнення судинних подій.

Особливе значення в кардіології має така проблема, як гіпертрофія лівого желудочка. Вона виникає вже на найраніших етапах кардіоваскулярного континууму і вважається одним з основних незалежних факторів ризику серцево-судинної захворюваності і смертності. Зокрема, порушення скоротливості і наповнення лівого желудочка, опосередковане гіпертрофією, призводить до СН. При цьому прогресування дисфункції лівого желудочка при ХСН безпосередньо пов'язано з активністю РААС. Найбільш суттєву роль в розвитку гіпертрофії і ремоделювання лівого желудочка грає власна кардіальна гормональна система. Плазменная частина РААС складає всього 10% і викликає негайні ефекти (серцеві, ниркові), в той час як більша частина (90%) РААС розподілена в різних тканинах і відповідає за довготривалі ефекти, в тому числі за формування незворотних змін в органах і тканинах. Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) в тканинах серця первинно представлений в ендотеліальних клітинах і фібробластах, більше в передсерддях, ніж в желудочках, він присутній в усіх клапанах, судинах серця, аорті, легочних артеріях, ендокарді і епікарді. Саме скоротлива система серця містить відносно мало АПФ: тут перетворення ангіотензину I в ангіотензін II відбувається переважно альтернативним шляхом — з допомогою хімаз.

Різні етапи РААС вважаються перспективними для медикаментозного втручання. Так, блокада РААС може здійснюватися шляхом застосування прямих інгібіторів ренину, β -блокаторів, інгібіторів АПФ (іАПФ), антагоністів альдостерону, селективних блокаторів рецепторів до ангіотензину. В даний час доведено, що інгібітори АПФ представляють собою «краєугольний камінь» в лікуванні ХСН. При функції викиду лівого желудочка менше 40% застосування іАПФ надійно підвищує тривалість життя пацієнтів, зменшує кількість госпіталізацій, обумовлених клінічним погіршенням стану хворих, зменшує ризик виникнення повторного інфаркту міокарда і нестабільної стенокардії, покращує

клинико-функциональное состояние больного. Таким образом, иАПФ показаны всем больным ХСН, независимо от этиологии заболевания и стадии процесса, причем, чем раньше начато лечение, тем больше шансы на успех и продление жизни пациента. Мало того, неназначение иАПФ не может считаться оправданным, поскольку приводит к повышению риска смерти декомпенсированных больных. Положительные эффекты иАПФ на течение ХСН проявляются не только при выраженной АГ, но и при исходно низком систолическом АД (85-100 мм рт. ст.). При этом стартовая доза препарата должна быть снижена в 2 раза.

Говоря о роли альдостерона в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, следует отметить, что повышение его концентрации ведет к потенцированию эффектов ренин-ангиотензиновой системы. Получены убедительные доказательства роли альдостерона в патологических структурных изменениях сердца и сосудов, что имеет особое значение при ремоделировании сердечно-сосудистой системы у больных с АГ, ХСН.

Важным доказательством кардиопротекторных свойств антагонистов альдостерона стало многоцентровое исследование RALES, в котором оценивалось влияние низких (25-50 мг/сут) доз спиронолактона, назначенных в дополнение к иАПФ и диуретику, на смертность больных с ХСН III-IV функционального класса с фракцией выброса 35% и менее. Исследование было прекращено досрочно в связи с более выраженной положительной динамикой функционального состояния и более низкой смертностью в группе больных, получавших спиронолактон. Так, при комбинированной терапии смертность от всех причин снижалась на 30%, смертность от сердечно-сосудистых событий – на 35% по сравнению с контрольной группой. Под влиянием терапии спиронолактоном общее число госпитализаций уменьшилось на 17%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН – на 35%. Таким образом, данное исследование наиболее объективно подтвердило безопасность и хорошую переносимость сочетания малых доз антагониста альдостерона с традиционной терапией ХСН, а также явилось одним из первых убедительных доказательств эффективности так называемой полной блокады РААС в лечении больных с ХСН.

Руководитель отдела сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков:

– Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов β-блокаторы рекомендуются для лечения всех пациентов со стабильной (легкой,

умеренной и тяжелой) СН, обусловленной ишемической и неишемической кардиомиопатией со сниженной фракцией выброса левого желудочка, находящихся на стандартном лечении диуретиками и иАПФ, за исключением противопоказаний. В ряде исследований доказано значительное снижение риска смерти и частоты госпитализаций при добавлении β-блокаторов в схему лечения ХСН. Согласно расчетам при наличии в Украине около 1,5 млн больных ХСН надлежащее назначение им β-блокаторов позволит избежать смерти примерно 24 тыс. человек ежегодно.

В списке препаратов данной группы, рекомендованных к применению Европейским обществом кардиологов (2005), указаны следующие средства и их максимальные дозировки: бисопролол (10 мг/сут), карведилол (50-100 мг/сут), ретардная форма метопролола сукцината (CR/XL) (200 мг/сут), а также небиволол (10 мг/сут).

Какой же препарат выбрать для лечения пациента с ХСН с учетом критериев эффективности и безопасности? Судя по данным доказательной медицины, наиболее действенным в отношении снижения смертности пациентов с ХСН является карведилол. Согласно данным исследования COPERNICUS лечение карведилолом привело к снижению смертности на 35% по сравнению с группой плацебо. Применение карведилола у больных ХСН IV функционального класса с фракцией выброса $\leq 25\%$ позволяет предотвратить в течение года 71 смертельный исход на каждую 1 тыс. пациентов, что превышает величины аналогичных расчетных показателей для других β-блокаторов. Кроме того, проведенный в США метаанализ ряда соответствующих исследований позволяет говорить о более выраженном в сравнении с метопрололом CR/XL влиянии карведилола на улучшение фракции выброса левого желудочка у больных ХСН. По данным крупного сравнительного многоцентрового исследования COMET, более низкая смертность пациентов с ХСН на фоне приема карведилола по сравнению с метопрололом не была связана с различиями в выраженности замедления ими частоты сердечных сокращений. Предполагается, что более выраженный прогномодулирующий эффект карведилола у больных с ХСН связан с тем, что его молекула содержит три активных радикальных группы, обеспечивающие соответственно блокаду как β_1 , так и β_2 -рецепторов, β_1 -рецепторов, а также антиоксидантную защиту. При этом блокада β_1 -рецепторов обеспечивает периферическую вазодилатацию, способствующую разгрузке сердца и улучшению перфузии скелетных мышц, увеличивает почечный кровоток и диурез, снижает темпы развития гипертрофии

миокарда. Блокада β_2 -рецепторов способствует нормализации метаболических процессов в миокарде, в частности увеличивает экстракцию миокардом лактата и снижает экстракцию свободных жирных кислот.

Кроме того, показано, что применение карведилола, в том числе через антиоксидантный эффект, приводит к выраженному снижению концентрации фактора некроза опухолей TNF- α в плазме крови. Известно, что TNF- α является наиболее хорошо изученным фактором гуморального звена иммунно-воспалительной активации при ХСН, а существенное повышение его уровня в плазме сопутствует переходу СН в терминальную стадию.

Применение карведилола также способствует увеличению биодоступности оксида азота в сосудистой стенке, как опосредованно, так и за счет выраженных антиоксидантных свойств, предупреждающих химическую нейтрализацию NO свободными радикалами. Доказано, что состояние эндотелиальной функции коррелирует с прогнозом 5-летней выживаемости у больных ХСН. Наши исследования показали, что применение карведилола (препарат Кориол) в течение 12 нед приводит к приросту диаметра плечевой артерии в фазе реактивной гиперемии (эндотелийзависимая вазодилатация) у больных с ХСН. По данным метаанализа, проведенного в 2007 г., включившего 11 952 пациентов с ХСН, карведилол проявляет наибольший в сравнении с другими β -блокаторами, рекомендованными для лечения ХСН, превентивный эффект в отношении развития фибрилляции предсердий. Препарат обеспечивает наиболее полную (β_1 и β_2) блокаду симпатической системы, уменьшая симпатическую активность сердца и максимально снижая темпы прогрессирования СН.

Необходимость назначения высоких доз β -адреноблокаторов при ХСН может приводить к неоправданному опасению со стороны врачей. Однако в ряде исследований показана хорошая переносимость терапии высокими дозами β -блокаторов у пациентов с ХСН. Кроме того, по данным американского регистра СИМ-НФ, высокие дозы β -блокаторов, в том числе карведилола, достаточно хорошо переносятся пациентами с хроническими обструктивными заболеваниями легких, которые нередко встречаются у таких пациентов.

К сожалению, назначение украинскими врачами β -блокаторов при ХСН далеко от оптимального, о чем свидетельствуют результаты опроса кардиологов и терапевтов из разных регионов Украины, проведенного в 2006 г. За последнее время ситуация мало изменилась. Соответствующее обучение врачей и внедрение четких стандартов лечения ХСН через

систему страховой медицины должно помочь улучшить текущее положение дел.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней общей практики и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Андрей Эдуардович Багрий:

— Хотя основой современного лечения ХСН является применение фармакологических средств, в последнее время все большее внимание уделяется немедикаментозным подходам в ведении таких пациентов. Модификация образа жизни при ХСН и соответствующие специальные мероприятия, осуществляемые под врачебным контролем, позволяют избежать ряда осложнений и вносят свой вклад в сохранение стабильного клинического состояния таких больных. Сюда относятся отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, режим питания, контроль и коррекция массы тела, а также соблюдение рекомендаций относительно физической активности, вакцинаирования, сексуальной активности, путешествий, приема некоторых сопутствующих препаратов, своевременного выявления и лечения депрессивных расстройств, нарушений дыхания во сне.

Хотя специальные проспективные исследования об эффектах прекращения курения при ХСН не проводились, по согласованному мнению экспертов отказ от курения является важным компонентом модификации поведения таких пациентов. Что касается алкоголя, то его употребление нужно строго ограничить 10-20 г в сутки, т.е. примерно одним бокалом вина в день. Необходимо помнить перечень препаратов, которые противопоказаны пациентам с ХСН, поскольку их прием может обусловить ухудшение их клинического состояния и даже клинического прогноза. Сюда относятся нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды (кроме спорадического их применения с целью коррекции гипотензии), антиаритмические средства I класса, блокаторы кальциевых каналов (кроме амлодипина, феллодипина, а также верапамила или дилтиазема при диастолической ХСН).

Самостоятельный мониторинг массы тела, допускающий возможность первоначальной самостоятельной коррекции доз диуретиков, в настоящее время рассматривается как стандартный рекомендуемый подход в ведении амбулаторных пациентов с ХСН. Пациентам с ожирением следует рекомендовать диетические мероприятия, направленные на снижение массы тела, которые, однако, должны осуществляться с осторожностью у лиц III-IV класса по NУНА. Что касается стабильных эволюционных пациентов с ХСН и избыточной массой тела (ИМТ

$>25<30$ кг/м²), то у них ее снижение, по-видимому, нецелесообразно, поскольку, по последним данным, избыточный вес при ХСН ассоциируется с лучшим долгосрочным прогнозом выживания по сравнению с пациентами с нормальной и особенно со сниженной массой тела.

Ограничение потребления поваренной соли (но не бессолевая диета) остается актуальной рекомендацией для больных с ХСН, в том числе в гемодинамически стабильном состоянии. Наиболее рационально сформулированы соответствующие подходы в рекомендациях АНА (2008): нет солонки на столе; использование вместо соли других специй; приготовление пищи без соли; употребление свежих (неконсервированных) овощей; отказ от употребления чипсов, пиццы, супов и других полуфабрикатов.

Гемодинамически стабильным (не декомпенсированным) пациентам показаны регулярные дозированные физические нагрузки под врачебным контролем, поскольку они существенно улучшают их качество жизни и, по некоторым данным, показатели клинического прогноза. Сексуальная активность повышает риск декомпенсации гемодинамики у пациентов III-IV ФК; профилактический прием нитратов приемлем, однако последние несовместимы с ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (виагра и др.). Что касается контрацепции и планирования беременности, то обсуждение этих вопросов с пациенткой рекомендуется для формирования взвешенной позиции, основанной на отчетливом понимании соответствующего риска. Говоря о путешествиях, следует помнить о нежелательности пребывания пациентов с ХСН на высотах более полутора километров, в условиях жаркого и влажного климата, а также о повышенном риске тромбоэмболических осложнений при длительном неподвижном/малоподвижном нахождении в транспортных средствах. Кроме того, целесообразным является вакцинирование (пневмококком, антигриппозной сывороткой) пациентов с ХСН учитывая повышенный риск у них осложнений пневмонией и гриппом. Повышение знаний больных о природе ХСН, о целях, сути и возможных побочных эффектах лекарственной терапии, о стандартах поведения в быту и самоконтроля клинического состояния является важной составляющей курации таких пациентов, позволяющей благоприятным образом влиять на клинические проявления ХСН. Создание соответствующего информационного сайта и методической литературы, предназначенных для пациентов с ХСН, представляется актуальной задачей ближайшего будущего.

Заведующий кафедрой внутренних болезней, общей практики и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Александр Иванович Дядык:

— Говоря о применении сердечных гликозидов в терапии ХСН, нельзя игнорировать данные крупнейшего исследования DIG (1997), в котором исследовалась эффективность и безопасность дигоксина (Д) у пациентов с синусовым ритмом ХСН. Дополнительный анализ исследования, проведенный в 2003 г. с учетом концентраций действующего вещества в плазме крови, показал неожиданные результаты. Так, в группе больных, концентрация Д в крови которых была 1,2 нг/мл и более, частота летальных исходов составляла 40% против 29,9% при концентрации 0,5-0,8 нг/мл, что заметно ниже, чем в группе плацебо. То есть, результаты исследования ставят под сомнение принимаемую как аксиому точку зрения о том, что сердечные гликозиды не влияют на летальность пациентов с ХСН. Авторы анализа заключают, что в данной категории больных необходимо использование низких дозировок Д (0,25, лучше — 0,125 мг/сут), причем плазменные уровни действующего вещества не должны превышать 0,8 нг/мл (в опровержение ранее рекомендовавшегося терапевтического уровня 2 нг/мл). Таким образом, при применении низких доз Д имеет место доказанное снижение летальности и госпитализаций у широкого спектра больных (мужчин и женщин) как с сохраненной, так и сниженной фракцией выброса левого желудочка. По мнению авторов данного исследования, назначение Д показано при систолической СН у симптомных больных, принимающих иАПФ и/или антагонисты рецепторов к ангиотензину, а также β-блокаторы.

Дигоксину свойственны уникальные свойства, не встречающиеся у других препаратов, применяемых при СН. В адекватных дозировках препарат увеличивает фракцию выброса левого желудочка, улучшает почечную функцию, уменьшает клинические проявления СН, не снижает толерантность к физической нагрузке и характеризуется хорошей переносимостью. В многочисленных исследованиях показаны благоприятные нейрогуморальные эффекты малых дозировок Д (снижение активности симпатической нервной системы и повышение — парасимпатической) при застойной СН. Кроме того, одним из потенциальных благоприятных эффектов препарата является снижение частоты сердечных сокращений прежде всего у больных с фибрилляцией предсердий. Кроме того, данные исследования SAFE свидетельствуют в пользу синергического эффекта между Д

и карведилолом. Показаниями к назначению Д являются: фибрилляция предсердий с частотой сердечных сокращений более 80 уд/мин в покое и более 110-120 уд/мин при нагрузке, а при синусовом ритме – II-IV класс по NYHA и наличие систолической дисфункции левого желудочка на фоне приема оптимизированных ранее доз нейрогуморальных антагонистов (иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, β -блокаторы, антагонисты альдостерона).

Современная тактика применения Д при ХСН не предполагает использование его нагрузочных доз, концентрации в сыворотке крови поддерживаются в пределах 0,6-1,2 нг/мл. У больных с нормальной функцией почек, сохраненной мышечной массой при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний доза Д составляет 0,125- 0,25 мг/сут, у пожилых лиц – 0,00625-0,125 мг/сут.

Говоря о стратегии диуретической терапии, профессор А.И. Дядык подчеркнул, что назначение препаратов начинается с минимально эффективных доз с последующим титрованием дозы для достижения желаемого эффекта, при этом потеря массы тела у отечного больного должна составлять в среднем 1 кг/сут. В случае недостаточной эффективности возможно добавление диуретика другого класса. Терапия требует постоянного контроля уровней диуреза, натрийуреза, артериального давления, электролитов, центральной гемодинамики и других показателей. Длительную диуретическую терапию нельзя прерывать остро в связи с развитием «синдрома рикошета».

В целом адекватное назначение диуретиков при острой СН позволяет добиться быстрого улучшения клинической картины, уменьшения отеков и легочного застоя. Вместе с тем, отсутствие крупномасштабных исследований не позволяет говорить о том, что диуретическая терапия увеличивает продолжительность жизни пациентов с СН и требует клинического искусства в связи с риском развития жизнеопасных побочных эффектов.

Руководитель отдела аритмий сердца Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев:

– Говоря о наджелудочковых нарушениях ритма сердца при ХСН, прежде всего следует остановиться на роли фибрилляции предсердий. Существуют данные, что наличие фибрилляции предсердий повышает риск застойной СН примерно втрое, причем еще в большей степени у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений (регистр REACH, 2006). Сочетание ХСН и фибрилляции предсердий (или трепетания предсердий) требует

достаточно жесткого соблюдения стандартов ведения таких пациентов, мотивированного соответствующими данными доказательной медицины.

При кардиоверсии назначение непрямых антикоагулянтов (НАК) показано независимо от ее способа (электрический или фармакологический) при пароксизмах длительностью более 48 ч (или неизвестной продолжительности), в течение 3-4 нед перед и после процедуры. Неотложная кардиоверсия при острой фибрилляции предсердий с признаками нестабильной гемодинамики может проводиться без длительной антикоагулянтной терапии на фоне болюсного введения низкомолекулярных гепаринов.

Ценным диагностическим подходом, позволяющим выявить высокий риск инсульта у пациентов с планируемой кардиоверсией (наличие тромба в левом предсердии, спонтанное эхоконтрастирование, низкая скорость изгнания крови из ушка, то есть <20 м/с) является чреспищеводная эхокардиография, которая в случае отсутствия вышеуказанных признаков позволяет существенно (на 3-4 нед) сократить сроки антикоагулянтной терапии.

Длительная поддерживающая терапия с помощью НАК у пациентов с фибрилляцией предсердий и СН и/или фракцией выброса левого желудочка <35% предусматривает поддержание международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0, а при ревматических пороках сердца, клапанных протезах, внутрисердечных тромбах – в пределах 2,5-3,5. Применительно к случаям, когда нет возможности определять МНО, следует помнить, что значениям МНО 2,0-3,0 приблизительно соответствует значение протромбинового индекса 50-60%. На начальном этапе терапии при постоянной форме фибрилляции предсердий МНО следует определять не реже 1 раза в неделю, а после стабилизации его целевой величины – не менее 1 раза в месяц.

Оптимальным медикаментозным подходом к сохранению восстановленного синусового ритма у пациентов с ХСН является использование амиодарона. При соответствующих показаниях может быть рекомендована радиочастотная катетерная абляция. Последнее касается случаев неадекватного контролируемого ритма желудочков, наличия дополнительных путей проведения, реанимированной внезапной смерти, связанной с фибрилляцией предсердий/трепетанием предсердий, а также непереносимости медикаментозной терапии.

При постоянной форме фибрилляции предсердий у пациентов с ХСН оптимальным методом контроля частоты желудочковых сокращений является использование комбинации дигоксина и β -блокаторов.

Касаясь проблемы внезапной сердечной смерти (ВСС) следует констатировать, что на пациентов с инфарктом миокарда и/или СН приходится 80% ее случаев, причем риск аритмической смерти пропорционально возрастает по мере снижения фракции выброса левого желудочка (наиболее высокий у лиц с ее величиной <20%). Такая же зависимость прослеживается при возрастании класса по NYHA пациентов с ХСН. Особенно высоким является риск выраженной аритмической смерти у пациентов с низкой (<35%) фракцией выброса, сочетающейся с низкой вариабельностью сердечного ритма и низкой барорефлекторной чувствительностью, оцениваемой с помощью специального стандартизированного теста (увеличение в 6,7 и 8,7 раза соответственно).

В свое время в исследованиях CAST и CAST II продемонстрировано существенное повышение риска ВСС у постинфарктных пациентов, в том числе с дисфункцией левого желудочка, на фоне использования антиаритмических препаратов I класса. Напротив, длительное применение β -адреноблокаторов, рекомендуемых в настоящее время для лечения ХСН, сопряжено с существенным снижением риска ВСС. В качестве примера можно привести результаты испытаний карведилола у пациентов с клинически манифестированной ХСН (USCP, 1996) и у больных с систолической дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда (CAPRICORN, 2001) – снижение риска на 56 и 41% соответственно. Ингибиторы АПФ также снижают риск ВСС у пациентов с ХСН, что в 90-е годы было продемонстрировано в формате доказательной медицины. Относительно недавно (исследование GISSI-HF, 2008) получены данные, свидетельствующие о способности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, обладающих

отчетливым антиаритмическим потенциалом, умеренно (на 8%), однако статистически достоверно снижать риск смерти у пациентов с ХСН, что, возможно, в дальнейшем будет учтено в рекомендациях по их лекарственной терапии.

Новые хирургические подходы в лечении фибрилляции предсердий у пациентов с ХСН представляются перспективными и требуют дальнейшего обобщения соответствующего клинического опыта. Постоянная ресинхронизирующая стимуляция желудочков, показанная пациентам с ХСН III-IV функционального класса и низкой (<35%) фракцией выброса левого желудочка (несмотря на оптимизированную стандартную фармакотерапию) и широким (>0,12 с) комплексом QRS, позволяет существенно улучшить их клинико-гемодинамический статус, качество жизни и долговременную выживаемость (исследование CARE-HF, 2005, и др.). Имплантируемые кардиовертеры дефибрилляторы являются еще одним подходом с доказанной (в исследованиях MADIT II, SCD-HF) эффективностью к улучшению клинического прогноза пациентов с ХСН. В последнее время в лечении пациентов с тяжелой ХСН получило распространение использование имплантируемых устройств, сочетающих функции ресинхронизации желудочков и кардиовертера, которые позволяют добиться наиболее впечатляющего прогресса в снижении риска таких пациентов. К сожалению, ввиду экономических трудностей использование указанных высокотехнологичных инженерных подходов в лечении больных с ХСН в Украине пока носит спорадический характер. Хотелось бы надеяться на постепенное улучшение ситуации в будущем. ■

Календар подій

29 серпня – 2 вересня 2009 р., м. Барселона, Іспанія
Щорічний конгрес Європейського кардіологічного товариства (ESC Congress 2009).
Інформація: www.escardio.org

13-16 вересня 2009 р., м. Бостон, США
13-й щорічний з'їзд Американського товариства з серцевої недостатності.
Інформація: www.hfsa.org

23 – 25 вересня 2009 р., м. Київ, Україна
X Національний конгрес кардіологів України.
Інформація: www.strazhesko.org.ua

14-15 грудня 2009 р., м. Москва, Росія
IV конгрес Загальноросійського товариства спеціалістів з серцевої недостатності (Сердечная недостаточность 2009).
Інформація: www.ossn.ru

9-12 грудня 2009 р., м. Мадрид, Іспанія
Щорічний з'їзд Європейської асоціації ехокардіографії (Euroecho 2009).
Інформація: www.euroecho.org

Эффективность и безопасность Crataegus экстракта MS 1442 у пациентов с сердечной недостаточностью: исследование SPICE
Holubarsch G. I.F., Colucci W.S., Meinertz T. et al.
Europ. Heart Journal, 2008, v. 10, p. 1255-1263

Обоснование

В отличие от других препаратов боярышника, имеющих в западных странах в основном статус пищевых добавок, так называемый особый Crataegus экстракт WS 1442 зарегистрирован в ряде европейских государств в качестве лекарственного фитопрепарата для лечения легкой (II ФК по NYHA) хронической сердечной недостаточности (ХСН). В экспериментальных исследованиях было установлено, что данное средство обладает дозозависимым положительным инотропным эффектом, по механизму сходным с таковым для сердечных гликозидов; эндотелийзависимым вазорелаксирующим эффектом; антиоксидантными и противовоспалительными свойствами; удлиняет потенциал действия и повышает порог возникновения желудочковых аритмий. В некоторых ограниченных клинических исследованиях экстракт WS 1442 продемонстрировал способность улучшать переносимость физической нагрузки и повышать фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Неизученным оставался вопрос о способности этого фитопрепарата улучшать клиническое течение ХСН.

Цель исследования

Оценить долговременное влияние экстракта WS 1442 на смертность и «морбидность» (возникновение клинических «событий») у пациентов с легкой и умеренной (II-III ФК по NYHA) ХСН, а также его безопасность.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Был рандомизирован 2681 пациент с ФВ ЛЖ <35 % (в среднем – 24,4 %) с ХСН II-III ФК по NYHA ишемической и неишемической (ДКМП, гипертензивное сердце) этиологии, получающих стандартную фармакотерапию (диуретики – 85%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 82%, бета-блокаторы – 63%). 1338 пациентам был назначен WS 1442 в дозе 900 мг в сутки, 1343 – плацебо. Группы приема WS 1442 и плацебо достоверно не различались по основным клинико-демографическим, гемодинамическим характеристикам и по переносимости велоэргометрической нагрузки. Срок наблюдения пациентов составил 24 мес.

В качестве главной «конечной точки» исследования выбран комбинированный показатель кардиоваскулярной смертности (внезапная сердечная смерть – ВСС, смерть вследствие прогрессирующей СН, фатальный инфаркт миокарда – ИМ) и «морбидности» (нефатальный ИМ, госпитализация вследствие прогрессирования СН).

Результаты

Вышеуказанный комбинированный показатель кардиоваскулярной смертности/морбидности

практически не отличался в группах WS 1442 и плацебо (соответственно 28 и 29%, $p=0,51$), причем статистически достоверных различий не обнаружилось ни по одному из отдельно взятых вышеуказанных сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем, в группе пациентов с ФВ ЛЖ >25% (1139, или 42% от общего числа) частота внезапной смерти оказалась достоверно ($p=0,025$) на 39,7% ниже в группе WS 1442, чем в группе плацебо. Число зарегистрированных побочных явлений за 2-летний период наблюдения в группах лечения WS 1442 и приема плацебо было практически одинаковым.

Выводы

Несмотря на безопасность, применение Crataegus экстракта MS 1442 не оказало значимого влияния на показатели клинического прогноза пациентов с ХСН II-III ФК и систолической дисфункцией ЛЖ, получавших оптимизированную стандартную терапию. Наряду с этим получены данные, свидетельствующие в пользу потенциальной способности данного средства снижать риск ВСС у пациентов с некритически сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ >25%).

Комментарий

Основной результат исследования является хорошей иллюстрацией того, насколько важны для клинической практики корректно спланированные масштабные рандомизированные испытания лекарственных средств. Лишь они дают возможность объективно ответить на вопрос: целесообразно ли использовать в широкой практике тот или иной препарат, в пользу применения которого при конкретной патологии свидетельствуют предварительные обнадеживающие результаты экспериментальных и ограниченных клинических исследований? При отсутствии значимого влияния Crataegus экстракта MS 1442 на основные показатели клинического прогноза ХСН безопасность его применения не может служить достаточным аргументом для его использования в лечении таких пациентов. Некоторую «нишу» для дальнейших научных испытаний данного средства при ХСН оставляет выявленное в исследовании SPICE его редуцирующее влияние на одну из второстепенных конечных точек – частоту ВСС – в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ >25%, что подразумевает возможность проведения в дальнейшем соответствующего отдельного специально спланированного исследования.

Оценка влияния I_f ингибитора ивабрадина на морбидность и смертность у пациентов с коронарной болезнью и дисфункцией левого желудочка: исследование BEAUTIFUL

Fox K., Ford I., Steg P. et al. Lancet, 2008, v. 372, p. 807-816.

Обоснование

Частота сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

(ИБС) остается высокой даже на фоне современных подходов к их лечению. Еще более высоким является уровень смертности таких пациентов при наличии у них систолической дисфункции ЛЖ. При этом установлено, что превышающая норму частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым предиктором (предсказующим фактором) общей и сердечно-сосудистой смертности у таких больных. Новое кардиоваскулярное средство ивабрадин, являющееся специфическим ингибитором так называемого If тока в синоатриальном узле, в дозо-зависимом порядке угнетает частоту синусового ритма, не влияя при этом на другие показатели сердечно-сосудистой системы (сократимость и проводимость миокарда, реполяризацию желудочков, артериальное давление). Ранее доказанное в рандомизированных исследованиях антиишемическое действие ивабрадина позволило рекомендовать его как одно из средств лечения стенокардии у пациентов со стабильной ИБС.

Цель исследования

Выяснить, способно ли снижение ЧСС с помощью ивабрадина, назначаемого в дополнение к стандартной терапии, снизить риск смерти от сердечно-сосудистых причин и показатели «морбидности» у пациентов с хронической ИБС с систолической дисфункцией ЛЖ.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

В исследование включено 10 917 пациентов с тщательно документированной ИБС (при ее стабильном течении не менее чем три последних месяца) и ФВ ЛЖ <40% в возрасте старше 55 лет (или старше 18 лет в случае наличия сахарного диабета), относящихся к I-III ФК по NYHA (61% – III ФК). ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) принимали 90% обследованных, бета-блокаторы – 87%, статины – 72%, диуретики – 59%, антагонисты – 44%, антигиперлипидемические препараты – 4%. Ивабрадин (5479 пациентов) назначали в дополнение к стандартному лечению начиная с 5 мг в сутки с последующим увеличением до целевой дозы – 7,5 мг 2 раза в сутки; 5438 больных получали вместо ивабрадина плацебо. Срок наблюдения пациентов составил в среднем 19 мес.

Так называемой первостепенной (главной) конечной точкой исследования явился комбинированный показатель «кардиоваскулярная смерть или госпитализация по поводу острого ИМ, или госпитализация в связи с усугублением СН». Анализировались также смертность от любой причины, отдельно кардиоваскулярная смертность, частота госпитализаций по поводу усугубления СН, частота случаев острого ИМ, частота выполненных реваскуляризирующих процедур и ряд других, в том числе комбинированных точек.

Результаты

Средняя исходная ЧСС составила 71,6 удара в минуту. Ивабрадин замедлил ЧСС в среднем на 6

сокращений в минуту. При этом не обнаружено влияния ивабрадина на первостепенную клиническую точку (число соответствующих клинических событий в группе ивабрадина составило 15,4%, а в группе плацебо – 15,3%; $p=0,94$). Ивабрадин также не оказал значимого влияния на частоту смерти от любой причины, частоту кардиоваскулярной и кардиальной смерти, госпитализаций по поводу острого ИМ или нестабильной стенокардии. Суммарная частота зарегистрированных побочных явлений на фоне терапии ивабрадином, отражающая клиническую переносимость препарата, существенно не отличалась от таковой на фоне приема плацебо. При анализе данных отдельно в группе пациентов с исходной ЧСС >70 в минуту (5392 человека) также не было выявлено различий между группами ивабрадина и плацебо как по первостепенной конечной точке, так и отдельным показателям, отражающим частоту смертельных исходов и частоту госпитализаций по поводу СН (см. выше). Вместе с тем в данной группе пациентов ивабрадин существенно и статистически достоверно снижал риск коронарных событий – госпитализаций по поводу острого ИМ (на 36%), ИМ либо нестабильной стенокардии (на 22%), или коронарной реваскуляризации (на 30%).

Выводы

Снижение частоты синусового ритма с помощью ивабрадина не улучшает показатели кардиоваскулярного прогноза в общей популяции пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца и систолической дисфункцией ЛЖ, однако достоверно уменьшает риск коронарных событий в подгруппе пациентов с исходной ЧСС >70 в минуту.

Комментарий

Исследование BEAUTIFUL оказалось весьма интересной и важной вехой на пути развития наших представлений о патогенетической терапии хронической ИБС, осложненной дисфункцией ЛЖ. Логично думать, что отсутствие изначально казавшегося весьма вероятным и теоретически хорошо обоснованного положительного влияния ивабрадина на показатели смертности в исследовании BEAUTIFUL связано, в первую очередь, с особенностями его дизайна. Скорее всего, установление минимальной границы ЧСС, позволяющей включать пациентов в данное исследование, на уровне 60 ударов в минуту явилось фактором, в итоге заведомо снизившим шансы на получение клинической выгоды от замедления ЧСС в данной популяции испытуемых. Как показано выше, исходная ЧСС составила у них в среднем 71 удар в минуту. Между тем данные соответствующих клинических регистров и клинических испытаний свидетельствуют о том, что у пациентов с ИБС и ИБС с сопутствующей гипертензией, а также у перенесших ИМ, существенное увеличение риска кардиоваскулярных осложнений наблюдается при величинах ЧСС, превышающих 75-83 удара

в минуту (INVEST, 2005; CASS, 2008; Hjalmarsson et al., 1990). По данным выполненного сотрудниками отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины проспективного наблюдения 267 пациентов с клинически манифестированной ХСН (NYHA II-IV с ФВ ЛЖ <40%), с достоверно худшей выживаемостью в течение 3 лет была сопряжена величина среднесуточной ЧСС >75 в минуту. Исходя из приведенных данных наиболее перспективной клинической «мишенью» ивабрадина относительно его потенциального благоприятного воздействия на сердечно-сосудистый прогноз, очевидно, все-таки являются пациенты с относительно высокими исходными величинами ЧСС (более 70-75 ударов в минуту) – его редуцирующее последнее влияние на ЧСС выражено тем более, чем выше исходная ЧСС. Тем не менее важным результатом исследования BEAUTIFUL оказалось то обстоятельство, что ивабрадин оправдал свою «репутацию» высокоэффективного антиишемического средства, продемонстрировав способность снижать риск коронарных осложнений у пациентов со стабильной ИБС и ЧСС покоя >70 ударов в минуту даже на фоне приема ими современной стандартной схемы лекарственной терапии, включающей бета-блокаторы, статины, ингибиторы ИАПФ и антитромботические средства.

Возможность дать окончательный ответ на вопрос о перспективе использования ивабрадина в качестве нового стандартного средства фармакотерапии хронической СН, скорее всего, появится после завершения (ориентировочно в 2011 г.) крупного мультицентрового исследования SHIFT, в которое включено более 5 тыс. пациентов с клинически манифестированной ХСН (NYHA II-IV) и ФВ ЛЖ <35% различного (как ишемического, так и неишемического) происхождения, имеющих исходную ЧСС не менее 70 ударов в минуту.

Эффективность применения ирбесартана у больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка: исследование I-PRESERVE

Massie B.M., Carson P.E., Mc Murray J.J. et al. N. Engl. J. Med., 2008, v. 359, p. 2456-2467

Обоснование

До 50% пациентов с несомненными клиническими признаками СН имеют нормальную или субнормальную (т.е., по крайней мере, превышающую 45%) величину ФВ ЛЖ. В качестве патогенетических механизмов СН у данной категории пациентов рассматривается прежде всего нарушение диастолического наполнения ЛЖ вследствие его гипертрофии (в первую очередь на фоне артериальной гипертензии, АГ) миокардиального фиброза и укорочения диастолы вследствие тахисистолии. У таких пациентов отмечается достаточно высокая смертность и госпитализируемость, частота

которых по данным ряда авторов, сопоставима с таковыми для СН с систолической дисфункцией ЛЖ. Поскольку благоприятное влияние блокады ренин-ангиотензиновой системы (РАС) на показатели клинического прогноза пациентов с ХСН, перенесших ИМ, а также страдающих АГ и имеющих гипертрофию миокарда, ранее доказано, было выдвинуто предположение, что блокада рецепторов ангиотензина II способна уменьшить клинический прогноз у больных с СН и сохраненной ФВ ЛЖ.

Цель

Оценить влияние приема блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана на смертность и частоту развития осложнений у больных с СН и сохраненной ФВ ЛЖ.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

В исследование включили 4128 пациентов в возрасте 60 лет и старше (в среднем 72 года), имеющих симптомы СН и ФВ ЛЖ >45%. Необходимые условия для включения – наличие минимум одной госпитализации по поводу СН за предшествующие 6 мес либо клиничко-функциональное состояние пациента, соответствующее III или IV классу по NYHA. Пациенты были рандомизированы на группы активного лечения (ирбесартан – 2067 больных) и плацебо (2061 пациент). Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали женщины (60%), лица III ФК по NYHA (76%); у 88% в анамнезе была АГ, у 40% стенокардия, у 24% – перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий у 29%, сахарный диабет у 27%. Средняя величина фракции выброса составила 60%. 83% пациентов принимали диуретики, 25% – ингибиторы АПФ, 59% – бета-блокаторы, 39% – антагонисты кальция, 27% – нитраты, 78% – антитромботические средства. По всем вышеуказанным показателям, а также по основным лабораторным параметрам группы ирбесартана и плацебо не различались. К концу фазы подбора дозы ирбесартана его целевого уровня (300 мг) достигли 84% пациентов; средняя доза активного препарата составила 275 мг. Наблюдение длилось в среднем 49,5 мес. Первостепенной конечной точкой исследования служил комбинированный показатель «смерть от любой причины или госпитализация по сердечно-сосудистой причине (т.е. СН, ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт, нарушения ритма). В качестве второстепенных конечных точек рассматривались сердечно-сосудистая смертность, смерть или госпитализация вследствие СН, отдельно смерть от любой причины, стандартизованный показатель качества жизни и динамика концентрации NT-pro BNP в плазме крови через 6 мес лечения.

Результаты

Не обнаружены различия по частоте достижения первичной конечной точки исследования в группе ирбесартана и плацебо (36 и 37% соответственно;

$p=0,35$), а также по другим конечным точкам, включая смерть или госпитализацию вследствие СН, сердечно-сосудистую смерть, смерть от любых причин, частоту госпитализаций по поводу СН и др. Не были зафиксированы статистически значимые различия между группами и по частоте развития ряда других дополнительных показателей, отражающих развитие кардиоваскулярных осложнений. Более того, хотя через 6 мес в обеих группах отмечалось достоверное увеличение балльного индекса качества жизни, различия в выраженности этих изменений между группами отсутствовали. Частота прекращения приема исследуемого препарата в связи с развитием побочных эффектов в группах активного лечения и плацебо не различалась, что в целом свидетельствовало о хорошей переносимости ирбесартана.

Комментарий

Обескураживающе негативные результаты испытания клинической эффективности ирбесартана в исследовании I-PRESERVE еще раз привлекли внимание к во многом не решенной пока проблеме ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. В дискуссии по данному поводу отмечается, что в отличие от хронической «систолической» ХСН появление клинических симптомов СН у лиц с нормальной ФВ ЛЖ очевидно является продуктом более сложных патофизиологических взаимодействий, к каковым, кроме гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, относятся нарушение взаимодействия между ЛЖ и сосудами вследствие уменьшения податливости аорты и стенок сосудов, нарушение транспорта натрия и воды в почках, а также, возможно, ряд других мало изученных патофизиологических факторов. Одновременно, принимая во внимание то обстоятельство, что в других известных мультицентровых исследованиях – CHARM – PRESERVED (с кандесартаном, 2003) и PEP-HF (с периндоприлом, 2007), куда также включались пациенты с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, были получены более благоприятные результаты (достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу СН), внимание аналитиков сфокусировалось на особенностях самого исследования I-PRESERVE. Отмечается, что одной из причин отсутствия желаемого эффекта ирбесартана был значительный процент включенных в испытание пациентов, параллельно получающих препараты, уже блокирующие РАС (к концу исследования 38% испытуемых принимали ингибитор АПФ, 27% – спиронолактон, 72% – бета-блокаторы). Другой потенциальной причиной неудачи трайла могла быть неудовлетворительная диагностика СН – т.е. наличие иных причин одышки (ХОЗЛ, ожирение) при отсутствии объективизации диастолической дисфункции ЛЖ с помощью эхокардиографии, что отмечают сами авторы исследования. Еще одно обстоятельство, которое могло быть причиной отсутствия желаемого прогноз-модулирующего эффекта ирбесартана, – это хороший

базовый контроль уровня артериального давления у испытуемых (средний уровень – 136/79 и 137/79 мм рт. ст. в группе активного лечения и плацебо соответственно). Более того, сам по себе контингент пациентов, вошедших в исследование I-PRESERVE, следует определить как очень хорошо леченный, о чем свидетельствовало отсутствие у них выраженного повышения уровня NT-pro-BNP уже в исходном состоянии, который существенно не изменился и на фоне лечения ирбесартаном. Таким образом, присоединение последнего к в целом эффективной схеме поддерживающей фармакотерапии могло определить низкую вероятность трансформации его фармакодинамического потенциала во влияние на клиническое течение СН у обследованных больных.

Пероральное применение левосимендана у пациентов с тяжелой ХСН: исследование PERSIST

Nieminen M.S., Cleland J.G.F., Eha J. et al. Europ. Journal of Heart Failure, 2008, v. 10, p. 1246-1254

Обоснование

Левосимендан – относительно новый инотропный агент с сопутствующими вазодилатирующими свойствами, внутривенная форма которого сейчас используется для лечения острой СН, в том числе у пациентов с тяжелой декомпенсированной ХСН. Данные мультицентровых исследований свидетельствуют о его способности редуцировать симптоматику и в сравнении с добутамином значимо снижать уровень мозгового натрий-уретического пептида, являющегося маркером тяжести гемодинамических нарушений при СН. Недавно созданная пероральная форма этого препарата, подтверждающая возможность длительного его приема, была впервые испытана в небольшом пилотном исследовании у пациентов с ХСН III-IV ФК, однако рандомизированных мультицентровых испытаний таблетированной формы левосимендана до сих пор не проводилось.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность пероральной лекарственной формы левосимендана у больных с тяжелой ХСН.

В исследование, проводившееся в 32 центрах 5 европейских стран, включено 307 пациентов с тяжелой (III В – IV) ХСН и ФВ ЛЖ <30%, которые были рандомизированы на 3 группы: левосимендан в суточной дозе 1 мг – 102, в суточной дозе 2 мг – 103 и плацебо – 102 человека. Вышеуказанные виды вмешательства присоединяли к ранее оптимизированному стандартному лечению (ИАПФ или БРА получали 94% пациентов, бета-блокаторы – 90%, диуретики – 96%, антагонисты альдостерона – более 70%, дигиталис – 40% испытуемых). Длительность приема левосимендана составила 180 дней.

Первостепенной конечной точкой исследования явился комбинированный показатель, включающий стандартизованную оценку симптомов ХСН в динамике; частоту эпизодов клинического усугубления ХСН, требующих госпитализации либо соответствующей коррекции назначений; частоту смертельных исходов, вычислявшийся для первых 60 дней наблюдения пациентов. Второстепенными конечными точками исследования, оценивавшимися для всего 180-дневного периода наблюдения, явились: период времени до смертельного исхода либо эпизода усугубления ХСН, смертность от любой причины, смертность от сердечно-сосудистой причины, а также количество дней, прожитых пациентом, и дней, свободных от пребывания в больнице. Кроме того, по результатам 180-дневного наблюдения оценивали динамику симптомов по специальной шкале, динамику индекса качества жизни по так называемому Миннесотскому опроснику и концентрацию NT-фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) в плазме.

Результаты

Не обнаружено различий по комбинированной первичной конечной точке между группами левосимендана 1 мг, 2 мг и группой плацебо. Не выявлено также различий по любой из второстепенных конечных точек (180 дней наблюдения) между испытываемыми группами. В то же время индекс качества жизни на протяжении наблюдения был достоверно лучше в обеих группах пациентов, получавших левосимендан в сравнении с группой плацебо. При этом длительному приему обеих доз левосимендана сопутствовало существенное (на 33-41%) и высоко достоверное снижение циркулирующего NT-pro BNP, в то время как в группе плацебо концентрация последнего в плазме не претерпела значимой динамики. По основным показателям переносимости группа левосимендана и группа плацебо мало различались между собой за исключением достоверно большей ($p=0,009$) частоты случаев увеличения ЧСС на фоне лечения левосименданом в дозе 1 мг (10,8%) и в дозе 2 мг (14,6%) по сравнению плацебо (2,9%).

Комментарий

В данном пилотном многоцентровом исследовании длительный прием новой пероральной формы левосимендана не показал значимого влияния на изучавшиеся показатели клинического течения тяжелой ХСН. Отсутствие статистически значимого негативного влияния данного препарата на эти показатели наряду с улучшением под его влиянием качества жизни и достоверным снижением концентрации циркулирующего NT-pro BNP как маркера тяжести ХСН оставляют определенные шансы для дальнейшего испытания эффективности и безопасности данного лекарственного средства у больных с тяжелой ХСН в более масштабном исследовании.

Антиремоделлирующий эффект канренона у пациентов с легкой ХСН (AREA IN-CHF study)

Bocanelli A., Mureddu G.F., Cacciatore G.

Europ. J. Heart Failure, 2009, v. 11, p. 68-76

Обоснование

Установленным неблагоприятным патофизиологическим эффектом гиперальдостеронизма при ХСН является задержка жидкости и ионов Na^+ , увеличение экскреции K^+ , стимуляция гипертрофии кардиомиоцитов и миокардиального фиброза, системного воспаления, дисфункции эндотелия. В то же время блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью ИАПФ не обеспечивает достаточной блокады синтеза альдостерона (т.н. «феномен ускользания» последнего). В современных рекомендациях по лечению ХСН Европейского кардиологического общества, базируясь на имеющихся данных доказательной медицины (исследование RALES), прием антагонистов альдостерона (AA) рекомендован в дополнение к стандартному лечению (ИАПФ, бета-блокатор и диуретик) пациентам с III-IV ФК по NYHA. Однако остается неуточненным вопрос, в какой мере полезен аналогичный сопутствующий прием AA пациентам с легкой ХСН (II ФК по NYHA), получающим аналогичную стандартную терапию.

Цель исследования

Оценить влияние на показатели ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН II ФК нового AA канренона, являющегося активным метаболитом спиронолактона.

В многоцентровое (46 клинических центров) исследование включено 382 больных с ХСН II класса по NYHA с ФВ ЛЖ $<45\%$, получающих вышеуказанное стандартное лечение (ИАПФ или БРА – 96%, бета-блокаторы – 80%, диуретики – 70%), не имеющих противопоказаний к назначению AA. 188 пациентам к вышеуказанной терапии добавлен канренон (начиная с дозы 25 мг, которую увеличивали через 1 мес до 50 мг (если уровень K^+ плазмы не превышал 5 ммоль/л), а 194 – плацебо. По основным (всего 17) клинико-демографическим и гемодинамическим показателям группы достоверно не различались. Эхокардиографическое исследование и определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме выполняли перед назначением канренона или плацебо и спустя 12 мес их приема. Параллельно в испытываемых группах оценивали комбинированный показатель «число случаев кардиальной смерти или госпитализаций».

Результаты

Уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ к концу 12 мес наблюдения оказалось сопоставимым в обеих группах. В то же время увеличение ФВ ЛЖ в группе канренона (с 39,9 до 45,1%) оказалось достоверно большим ($z=0,02$), чем в группе плацебо. В группе канренона аналогично наблюдали более выраженный регресс массы ЛЖ (различие достоверно: $p=0,02$). Кроме того, в отличие от

больных группы плацебо у пациентов, принимавших канренон, было отмечено уменьшение передне-заднего размера левого предсердия. Частота достижения прогностической комбинированной конечной точки (см. выше) оказалась достоверно ниже в группе канренона (8 против 15% в группе плацебо, $p=0,02$). Концентрация BNP в плазме существенно (на 37%) снизилась у пациентов, принимавших канренон, в отличие от пациентов группы плацебо (снижение на 8%, разница высокодостоверна: $p<0,0001$). Переносимость препарата была удовлетворительной. Общее число случаев отмены препарата, гиперкалиемии и ухудшения функции почек было сопоставимо с аналогичными показателями, ранее описанными для других АА. В отличие от исследований со спиронолактоном в данном испытании не выявлено случаев гинекомастии.

Комментарий

В данном исследовании выявлен ожидаемый (исходя из соответствующих патофизиологических предпосылок) антиремоделирующий эффект канренона, верифицированный выраженной благоприятной динамикой уровня циркулирующего BNP – высокочувствительного маркера состояния внутрисердечной гемодинамики. Принимая во внимание лучшую переносимость канренона в сравнении со своей «материнской» субстанцией – спиронолактоном, данный препарат представляется перспективным в плане оценки его способности благоприятно влиять на прогноз долговременного выживания/«морбидности» пациентов с легкой (II ФК) ХСН в соответствующем более масштабном мультицентровом исследовании. Оценивая последнюю перспективу, нельзя не учитывать, что в настоящее время уже проводится спланированное с аналогичной целью крупное многоцентровое испытание селективного АА эплеренона у больных с ХСН II ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $<35\%$ – EMPHASIS.

SADHAFT-HF: исследование безопасности и эффективности сертралина в лечении депрессии у пациентов с ХСН

O'Connor C. et al.: Heart Failure Society of America Meeting, 2008

Обоснование

Психическая депрессия достаточно часто наблюдается у пациентов с ХСН, ее наличие сопряжено с худшим клиническим прогнозом. Предполагается, что адекватное лечение депрессии может способствовать улучшению прогноза таких пациентов.

Цель исследования

Оценить влияние антидепрессанта сертралина, являющегося селективным ингибитором обратного захвата серотонина, на депрессивный синдром и показатели клинического прогноза у пациентов с ХСН и сопутствующей депрессией.

Было обследовано 469 пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $<45\%$ и психической депрессией,

подтвержденной на основании соответствующих стандартизованных критериев. Все пациенты получали современное стандартное медикаментозное лечение и были рандомизированы на две равночисленные клинически сопоставимые группы, одна из которых в дополнение к вышеуказанной терапии получала сертралин (234 человека) (начиная с 50 мг в сутки с последующим постепенным увеличением дозы до 200 мг в сутки), другая – плацебо (235 человек). Период наблюдения, в течение которого использовался двойной слепой метод назначения активного препарата и плацебо, до оценки результатов составил 12 недель. Необходимо отметить, что у всех обследованных лечение было контролируемым, обеспечивался их активный медицинский патронаж.

Результаты

В конце срока наблюдения отметили отчетливое достоверное уменьшение депрессивных расстройств, а также сопоставимое улучшение индекса качества жизни в обеих группах. Не обнаружено достоверных различий в частоте случаев смертельных исходов от любой причины и от сердечно-сосудистых причин. В группе сертралина была отмечена отчетливая тенденция к меньшей частоте госпитализаций в связи с усугублением СН (19 против 30 в группе плацебо), не достигшая, однако, статистической достоверности ($p=0,1$).

Комментарий

Проведенное исследование не позволило выявить влияние антидепрессивного лечения пациентов с ХСН с помощью сертралина на показатели клинического прогноза таких пациентов. Более того, результаты данного исследования дают основание предполагать, что активное медицинское наблюдение и правильное лечение пациентов с ХСН и сопутствующей депрессией является весьма существенным, если не решающим, фактором, способствующим уменьшению у них депрессивных нарушений и улучшению качества жизни. Вместе с тем существенным недостатком данного исследования является его малая репрезентативность, то есть недостаточное число испытуемых в сочетании с небольшой длительностью наблюдения, что не дает возможности с достаточной достоверностью судить о влиянии антидепрессивного лечения на показатели прогноза пациентов с ХСН, в первую очередь на их госпитализацию. Возможно, ситуацию позволит прояснить более крупное и более длительное (со сроком наблюдения до 2 лет) плацебо-контролируемое рандомизированное испытание антидепрессанта со сходным механизмом действия эциталопрама у пациентов с клинически манифестированной ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ – MOOD-HF, которое проходит в настоящее время. ■