

# Сердечная недостаточность с позиций доказательной медицины

По материалам Европейского конгресса кардиологов,  
г. Стокгольм, Швеция, 2010 г.

**В**недрение в клиническую практику ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов (б-АБ) и антагонистов альдостерона (АА) явилось одним из наиболее впечатляющих достижений медицины XX века, поскольку позволило существенно улучшить прогноз хронической сердечной недостаточности (ХСН). Наряду с этим данные ряда многоцентровых испытаний последнего десятилетия, в которых оценивалось прогноз-моделирующее действие некоторых новых средств, подавляющих различные звенья нейрогуморальной активации при ХСН (антагонистов эндотелина-1 и др.), дали основания для осторожного предположения о том, что ресурс реализации нейрогуморального подхода в лечении пациентов с ХСН, возможно, близок к своему исчерпанию и что дальнейший прогресс в лечении ХСН требует разработки новых подходов.

## Новые данные по медикаментозному лечению ХСН

В этом отношении большие надежды вселяет недавно законченное исследование SHIFT. Теоретической предпосылкой для его проведения послужила установленная взаимосвязь между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и выживаемостью пациентов с дисфункцией ЛЖ. В частности, предшествующее исследование BEAUTIFUL показало, что увеличение ЧСС на каждые пять ударов в минуту ассоциируется с повышением смертности от сердечно-сосудистых причин на 8%. Исследование SHIFT дало ответы на два вопроса: чем является ЧСС – независимым фактором сердечно-сосудистого риска или только его «свидетелем» (то есть следствием какой-то общей причины, ухудшающей прогноз) и может ли изолированное (селективное, специфическое) урежение ЧСС с помощью ингибитора I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадина увеличить выживаемость больных манифестной ХСН?

В исследовании SHIFT приняли участие 6505 пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК). Критериями включения служили фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $\leq 35\%$  и синусовый ритм с частотой  $\geq 70$  уд/мин. Все больные получали стандартную терапию, в том числе и б-АБ (при условии их переносимости). Были сформированы две группы обследуемых: пациенты, принимавшие ивабрадин (в Украине – Кораксан) – селективный ингибитор функции синусового узла (n=3241); пациенты, принимавшие плацебо (n=3264). В среднем наблюдение длилось 22,9 мес. Первичной конечной точкой (ПКТ) служили смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализация, вызванная прогрессированием ХСН.

Повышение исходной ЧСС в покое на 1-5 уд/мин ассоциировалось с возрастанием риска неблагоприятного прогноза. ПКТ регистрировали у 28,7% больных группы плацебо и 24,5% больных группы ивабрадина (p<0,0001), что соответствует снижению относительного риска на 18%. Снижение частоты ПКТ происходило главным образом за счет уменьшения частоты госпитализации, вызванной прогрессированием ХСН, с 20,6 до 15,9% (снижение относительного риска на 26%, p<0,0001), и частоты смерти, обусловленной ХСН, на 26% (p=0,014). Особенно отчетливое влияние на прогноз ивабрадин оказывал у пациентов с ЧСС  $\geq 77$  уд/мин. Клинически значимые побочные эффекты в группе ивабрадина не наблюдались. Таким образом, было подтверждено, что ЧСС является независимым прогностическим фактором риска развития ХСН, а ивабрадин за счет отрицательного хронотропного эффекта улучшает исходы этого заболевания.

Вызванное ивабрадином снижение ЧСС в среднем на 9 уд/мин сопровождалось снижением частоты комбинированной ПКТ на 18%. Следует отметить, что в исследовании SHIFT целевые дозы б-АБ получали лишь 26% больных. Возникает

вопрос: может быть, эффект ивабрадина неспецифичен и достижение у пациентов целевых доз  $\beta$ -АБ приводило бы к тем же результатам? Положительный ответ, однако, представляется маловероятным. Так, по данным метаанализа 23 клинических исследований (19 209 пациентов), увеличение выживаемости под влиянием  $\beta$ -АБ зависит не от дозы препарата, а от степени снижения ЧСС. Вместе с тем повышение дозы  $\beta$ -АБ не вызывает существенного замедления ритма. Например, в исследовании SHIFT уменьшение ЧСС в общей когорте составило 15,4 уд/мин, что сопоставимо с уровнем снижения ЧСС у пациентов, которые принимали  $\beta$ -АБ в дозе  $>50\%$  целевой, – 15,5 уд/мин.

Таким образом, ивабрадин улучшает клинический прогноз больных ХСН II-IV ФК с систолической дисфункцией ЛЖ и ЧСС  $>70$  уд/мин. На долю таких пациентов приходится около 40% всех случаев симптомной систолической дисфункции ЛЖ в популяции. При этом для того чтобы предупредить одну смерть от сердечно-сосудистого заболевания или одну госпитализацию, вызванную прогрессированием ХСН, нужно в течение года пролечить ивабрадином 26 больных. Обращает на себя внимание хорошая, сопоставимая с плацебо, переносимость препарата. Клинически значимая брадикардия, вынуждавшая отказаться от дальнейшего приема ивабрадина, отмечалась всего у 1% обследованных.

Итак, оба вопроса, ради разрешения которых было организовано исследование SHIFT, получили исчерпывающий ответ: ЧСС – независимый фактор сердечно-сосудистого риска; ивабрадин – препарат, способный улучшать прогноз у больных ХСН. Таким образом, у Кораксана появился шанс стать таким же базисным (для пациентов с синусовым ритмом) средством для лечения ХСН, как ИАПФ,  $\beta$ -АБ и АА.

### Гиперкалиемия при ХСН

Еще одним фактором, который способен ограничить полноценное использование при ХСН нейрогуморальных модуляторов, особенно если в их числе назначают АА, является гиперкалиемия – побочный эффект, повышающий риск внезапной сердечной смерти.

Так, по данным исследования RALES, гиперкалиемия может наблюдаться у 13 и 20% больных ХСН, получающих 25 и 50 мг/сут спиронолактона соответственно. При этом вероятность гиперкалиемии значительно возрастает в случае присоединения к ХСН дисфункции почек. Данная ситуация объясняется такими особенностями больных ХСН,

как ухудшение почечного кровотока; прием ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы; наличие заболеваний, являющихся общей причиной как для ХСН, так и для хронической болезни почек (ХБП) и др. (сахарный диабет, реноваскулярная артериальная гипертензия).

Перспективным направлением, предложенным для профилактики гиперкалиемии, служит пероральный прием неабсорбируемых полимеров, затрудняющих всасывание калия из толстого кишечника.

Эффективность такого средства изучалась в исследовании PEARL-HF, в котором оценивали способность препарата RLY5016 предупреждать у пациентов с ХСН и ХБП гиперкалиемию, обусловленную блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование PEARL-HF включало 104 больных ХСН I-III ФК. Исходная плазменная концентрация калия у обследованных составила 4,3-5,1 ммоль/л. Пациенты принимали один или несколько препаратов из следующих групп: ИАПФ, БРА,  $\beta$ -АБ. При этом отдельно анализировали две подгруппы больных: первая – лица с сопутствующей ХБП 3-4 стадий (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин), которые на момент включения в исследование получали вышеназванные препараты; вторая – пациенты, которые принимали данные препараты в течение предшествующих 6 мес и у которых они были отменены вследствие документально подтвержденной гиперкалиемии. Кроме того, все пациенты во время исследования получали спиронолактон в дозе 25-50 мг/сут. По результатам рандомизации было сформировано две группы. В одну из них включили больных, получавших 30 г/сут RLY5016 ( $n=55$ ). Другую группу составили пациенты, получавшие плацебо ( $n=49$ ). В обеих группах были сопоставимы доля больных ХСН I-II ФК (57 и 59% соответственно) и значения ФВ ЛЖ (39,6 и 41,2% соответственно). Наблюдение продолжалось не менее года. Конечной точкой служил прирост плазменной концентрации калия к концу периода наблюдения. Кроме того, учитывались количество пациентов, у которых была зарегистрирована гиперкалиемия (плазменная концентрация калия  $>5,5$  ммоль/л); количество больных, которым можно было увеличить дозу спиронолактона, а также частота побочных эффектов RLY5016.

Исходные характеристики обеих групп были сопоставимы. В частности, исходная концентрация

калия в плазме крови у больных I группы составила  $4,69 \pm 0,06$  ммоль/л, у пациентов II группы –  $4,65 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). К концу периода наблюдения в I группе уровень плазменного калия снизился на  $0,22$  ммоль/л, тогда как во II, напротив, увеличился на  $0,23$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Прием RLY5016 обусловил уменьшение количества пациентов с гиперкалиемией (7% в I и 25% во II группе больных,  $p = 0,015$ ) и повышение числа пациентов, которым можно было увеличить дозу спиронолактона (91% в I и 74% во II группе больных,  $p = 0,019$ ). Эффективность терапии оказалась выше в подгруппе пациентов с сопутствующем ХБП по сравнению с больными, в анамнезе которых отмечали гиперкалиемию. Переносимость RLY5016 была относительно хорошей. Доля пациентов, выбывших из исследования, в группе RLY5016 составила 7% (главным образом вследствие гастроинтестинальных расстройств), тогда как в группе плацебо – 6%.

Таким образом, применение RLY5016 может улучшать профиль безопасности блокаторов РААС у больных ХСН и ХБП, имеющих высокий риск развития гиперкалиемии.

К достоинствам исследования нужно отнести дизайн, адекватный поставленной цели; участие опытных исследователей; удачный выбор средства для профилактики гиперкалиемии, возникающей на фоне приема АА. Действительно, подавление кишечной абсорбции калия позволяет избежать нежелательного вмешательства в обмен натрия. В то же время нельзя забывать, что «калиевый континуум» – это не только Сцилла гиперкалиемии, но и Харибда гипокалиемии, которые одинаково чреваты развитием злокачественных сердечных аритмий. Следовательно, в дальнейшем необходимо изучить эффективность и безопасность RLY5016 у больных более старшего возраста, с более тяжелыми ХСН и ХБП, поскольку именно у этих категорий пациентов риск как гипер-, так и гипокалиемии выше, чем у лиц, участвовавших в исследовании PEARL-HF. Кроме того, возможно, потребуется сопоставление частоты летальных исходов в группах больных, принимающих и не принимающих RLY5016.

### Стволовые клетки в лечении СН

Доклинические исследования на млекопитающих показали, что костномозговые стволовые клетки (СК), трансплантированные в сердце, способны существенно увеличить его регенераторную способность. В частности, продемонстрирована регенерация, вызванная плюрипотентными эмбриональными СК, тканей

инфарцированного сердца. Постнатальные СК (ПСК) обладают таким же эффектом, а кроме того, вызывают обратное развитие ремоделирования миокарда ЛЖ. Новое поколение индуцируемых плюрипотентных ПСК благодаря генетическому перепрограммированию приобрели эмбриональную пластичность. Это позволило создать клеточные линии, обладающие кардиорегенераторным потенциалом и при этом не вызывающие иммунных реакций, которые возникают при трансплантации эмбриональных СК.

До сих пор изучение клинических эффектов кардиальной трансплантации СК почти всегда проводилось на пациентах с ишемической болезнью сердца (ИБС). Так, по результатам отдельных исследований, интракоронарная трансплантация СК костномозгового происхождения (КМСК) больным инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST оказалась достаточно эффективной и безопасной. Во всяком случае, появились веские аргументы для организации крупномасштабных клинических испытаний этого метода у пациентов с острым коронарным синдромом.

При хронической ИБС эффективность СК-терапии изучена гораздо меньше. Тем не менее удалось установить, что трансплантация различных типов СК (миобластов, СК жировой ткани, КМСК) больным хронической ИБС с дисфункцией ЛЖ приводит к достоверному, хотя и умеренному повышению его сократимости, увеличению перфузии миокарда и улучшению функционального статуса пациентов.

Исследование STAR-heart (см. СН № 2, 2010 г.) явилось логическим продолжением поиска эффективных стратегий СК-терапии при ИБС. В этом исследовании у больных ишемической кардиомиопатией со сниженной ФВ ЛЖ оценивали влияние КМСК-терапии на строение и сократимость ЛЖ, особенности внутрижелудочковой гемодинамики, а также отдаленные исходы.

В исследовании принял участие 391 больной ХСН коронарогенной этиологии с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $< 35\%$ ). В анамнезе у всех обследованных отмечался инфаркт миокарда, по поводу которого проводили чрескожные коронарные вмешательства. Пациентов разделили на две группы. В основную включили 191 больного (средний ФК ХСН – 3,22), согласившегося на терапию аутологичными мононуклеарными КМСК (после ишемического прекондиционирования миокарда). При этом одному больному вводили в среднем  $(6,6 \pm 3,3) \times 10^7$  КМСК. Контролем служили

200 больных (средний ФК ХСН – 3,06), отказавшихся от КМСК-терапии. Значения ФВ ЛЖ в обеих группах были одинаковыми. В процессе исследования в динамике регистрировали основные параметры кровообращения (в покое и на фоне физической нагрузки), выполняли количественную вентрикулографию, спироэргометрию и холтеровский мониторинг ЭКГ, анализировали поздние потенциалы и вариабельность сердечного ритма.

В промежутке от 3 мес до 5 лет после проведения КМСК-терапии отмечали достоверное улучшение гемодинамики (в частности, увеличение ФВ ЛЖ и сердечного индекса), а также толерантности к физической нагрузке с оптимизацией аэробного метаболизма. Однако более существенным результатом оказалось то, что КМСК-терапия ассоциировалась с повышением выживаемости пациентов в отдаленный период.

Необходимо отметить, что количество трансплантированных клеток было недостаточным, чтобы объяснить положительную динамику структуры и функции ЛЖ трансдифференциацией КМСК в кардиомиоциты, то есть сугубо регенераторными механизмами. Вероятно, этот факт подтверждает гипотезу, согласно которой обратное развитие ремоделирования ЛЖ под действием КМСК наступает вследствие их стимулирующего паракринного влияния на резидентные СК сердца (то есть вследствие кардиопротекторных механизмов).

К ограничениям исследования STAR-heart относились отсутствие жесткой рандомизации; относительно небольшое количество обследованных больных; использование в качестве критериев эффективности преимущественно суррогатных конечных точек; применение с терапевтической целью лишь одного типа СК, которые трансплантировали только интракоронарно. Следовательно, в ближайшем будущем необходимо проведение широкомасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого клинического испытания, в котором бы сопоставлялись эффективность и безопасность применения различных типов СК, трансплантированных как интракоронарно, так и внутримиекардиально. Если в таком клиническом испытании будут подтверждены результаты исследования STAR-heart, практическая кардиология получит новый (относительно простой и дешевый) метод лечения ХСН.

#### Новые данные по ресинхронизирующей терапии при СН

В нескольких исследованиях, проведенных в начале этого тысячелетия, было показано, что

сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) длительностью от полугода до 3 лет увеличивает продолжительность жизни при манифестной ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и диссинхронией сердца (расширение комплекса QRS, как правило, возникающее вследствие блокады левой ножки пучка Гиса). Однако исследования по изучению влияния на прогноз более длительного применения СРТ не проводились. Это и определило необходимость организации исследования CARE-HF LTFU.

Клиническое испытание CARE-HF LTFU, включавшее больных с ХСН и диссинхронией сердца, было начато в конце 2000 г. и продолжалось до марта 2003 г. С результатами, свидетельствующими о благоприятном влиянии СРТ на прогноз, ознакомили всех пациентов, которым затем предложили вновь провести имплантацию устройства для СРТ. За больными, давшими согласие участвовать в долгосрочном исследовании, наблюдали до конца сентября 2009 г.

Изначально (2000 г.) в исследование CARE-HF LTFU вошли 813 пациентов. Из них 42% умерли до повторного включения, о 14% исследователи не могли получить никакой информации, 6% были живы, но отказались от дальнейшего участия, 38% (309 пациентов) такое согласие дали. Было установлено, что с момента рандомизации умерли 222 больных, получавших медикаментозную терапию ХСН, и 192 пациента с имплантированным устройством для СРТ. Относительный риск смертельного исхода в группе СРТ по сравнению с контрольной группой составил 0,768 ( $p=0,007$ ). У больных умеренной и тяжелой ХСН с диссинхронией сердца моложе 66 лет СРТ увеличивала медиану выживаемости на 5-8 лет и более.

Особенностью исследования CARE-HF LTFU явилось то, что пациенты с имплантированным устройством для СРТ не имели кардиовертера-дефибриллятора. Кроме того, к моменту окончания исследования период наблюдения длился от 6,5 до 9 лет.

Важно отметить, что клиническое испытание CARE-HF LTFU не является истинно рандомизированным. По сути, это регистр больных, которым в прошлом, основываясь на рандомизированном подходе, имплантировали устройство для СРТ. После окончания исходного исследования, показавшего преимущества СРТ, более 90% больных из группы медикаментозного лечения перешли в группу СРТ. Следовательно, результаты данного клинического испытания нельзя считать абсолютным подтверждением

гипотезы о повышении долгосрочной (свыше 5 лет) выживаемости под влиянием многолетней СРТ. Скорее, они свидетельствуют о преимуществах ее отсроченного проведения. Кроме того, в группе контроля до начала данного исследования выживаемость больных была ниже, чем в основной группе. Поэтому нельзя исключить определенного влияния на полученные результаты систематической ошибки, обусловленной лучшим функциональным статусом оставшихся в живых пациентов из группы контроля.

Если предыдущее исследование было посвящено изучению терапевтического вмешательства, направленного на коррекцию диссинхронии сердца у больных ХСН, то субанализ исследования RAISE поднимает другой не менее интересный аспект проблемы: роль диссинхронии сердца в патофизиологии ХСН.

Недавно опубликованные результаты многоцентрового проспективного рандомизированного плацебо контролируемого двойного слепого исследования RAISE подтвердили, что у больных с брадикардией и сохранной систолической функцией ЛЖ бивентрикулярная (БВ) электрокардиостимуляция (ЭКС) более эффективно, чем апикальная правожелудочковая (АПЖ) ЭКС, предупреждает ремоделирование ЛЖ. По мнению китайских исследователей, предиктором ремоделирования ЛЖ является раннее развитие систолической диссинхронии сердца, обусловленной ЭКС.

Чтобы проверить свою гипотезу, ученые осуществили субанализ данных исследования RAISE.

В исследование RAISE включили 177 больных с сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\geq 45\%$ ), которых разделили на группу БВ-ЭКС ( $n=89$ ) и группу АПЖ-ЭКС ( $n=88$ ). Динамику структуры и функции ЛЖ оценивали по результатам серийной эхокардиографии (исходно, через 1 и 12 мес). За значимое ухудшение систолической функции ЛЖ принимали снижение его ФВ на 5% и более в течение 12 мес наблюдения. Наличие систолической диссинхронии сердца устанавливали с помощью тканевой доплерографии, которую осуществляли спустя месяц от начала исследования.

Систолическая диссинхрония сердца формировалась у 46 больных группы АПЖ-ЭКС (52%) и у 13 пациентов группы БВ-ЭКС (15%) ( $p<0,001$ ). При этом дилатация ЛЖ и снижение его ФВ были свойственны больным с систолической диссинхронией сердца (67%), но не пациентам с ее отсутствием (18%) ( $p<0,001$ ). В группе АПЖ-ЭКС

снижение ФВ ЛЖ имело место в 50% случаев, тогда как в группе БВ-ЭКС – в 20% случаев ( $p<0,001$ ). По данным мультивариантного анализа, независимыми предикторами уменьшения ФВ ЛЖ через год от начала наблюдения оказались как систолическая диссинхрония сердца (ОР 7,08; 95% ДИ 3,16-15,85;  $p<0,001$ ), так и проведение АПЖ-ЭКС (ОР 2,37; 95% ДИ 1,07-5,26;  $p=0,033$ ). Помимо этого, проведение АПЖ-ЭКС обладало положительной предсказывающей ценностью в отношении раннего развития систолической диссинхронии сердца ( $\chi^2=4,324$ ;  $p=0,037$ ).

Таким образом, у больных с ранним ЭКС-индуцированным развитием систолической диссинхронии сердца, к которой предрасполагает проведение АПЖ-ЭКС, через год от начала терапии формируются ремоделирование ЛЖ и уменьшение его ФВ. Эти неблагоприятные эффекты способна предупредить БВ-ЭКС.

Впрочем, клиническая значимость полученных результатов пока не до конца ясна. Действительно, среди больных из группы АПЖ-ЭКС раннее развитие систолической диссинхронии сердца отсутствует в половине случаев. Вместе с тем это нарушение формируется у каждого шестого-седьмого пациента из группы БВ-ЭКС. Поэтому возникает вопрос о том, что может служить предиктором ранней систолической диссинхронии сердца в исходном (до имплантации устройства для ЭКС) статусе больных в обеих группах? Однако небольшое количество включенных в исследование пациентов исключает возможность ответа на этот вопрос. Иными словами, исследование RAISE не дает информации об однозначной тактике ведения больных с сохранной систолической функцией ЛЖ и наличием показаний для ЭКС. Действительно, как правильно поступать: всем пациентам изначально проводить БВ-ЭКС или все-таки допустима имплантация устройства для АПЖ-ЭКС, которое впоследствии, если возникнут систолическая диссинхрония сердца и/или снижение ФВ ЛЖ, следует заменить?

Дать ответы на эти вопросы, вероятно, будет возможно уже в ближайшем будущем благодаря двум крупным рандомизированным контролируемым клиническим испытаниям, сопоставляющим эффективность АПЖ-ЭКС и БВ-ЭКС – BIPACE ( $n\approx 1800$ ) и BLOCK-HF ( $n\approx 1600$ ). ■