

Научные заседания Американской ассоциации сердца АНА-2010

13-17 ноября, г. Чикаго, США

13-17 ноября в г. Чикаго (США) состоялись очередные научные заседания Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА). Помимо представления результатов последних исследований, программа мероприятия включала лекцию нобелевских лауреатов 2009 года Майкла Брауна и Джозефа Л. Голдштейна, Международный симпозиум по кардиоренальному синдрому, специальные заседания, посвященные 50-летию кардиопульмональной реанимации, а также международный обед в честь 10 стран, из которых было принято больше всего абстрактов. В целом организаторы конгресса получили почти 10 тыс. абстрактов и приняли около 37% из них.

В данном обзоре представлены результаты наиболее значимых исследований, касающихся профилактики и лечения сердечной недостаточности (СН).

Прогностическое значение низких уровней тропонина у пожилых пациентов

Тропонин – регуляторный белок, участвующий в процессе мышечного сокращения. Тропонин обнаруживается в скелетных мышцах и миокарде и отсутствует в гладкой мускулатуре.

Как известно, высокие уровни тропонина у пациентов с нестабильной стенокардией являются маркером повышенного риска неблагоприятных событий. В то же время анализ исследования PEACE показал, что очень низкие уровни тропонина у больных стабильной ИБС ассоциируются с СН и смертью.

На АНА-2010 были представлены результаты исследования, целью которого было установить, могут ли низкие уровни тропонина обладать прогностической ценностью для выявления пациентов в общей популяции, имеющих повышенный риск кардиоваскулярной смерти и госпитализации по поводу СН.

Ученые из США проанализировали данные 4221 участника национального когортного исследования Cardiovascular Health Study в возрасте 65 лет и старше

без СН в анамнезе, у которых уровни кардиального тропонина Т определялись с помощью высокочувствительного анализа в начале исследования (1989-1990) и затем каждые 2-3 года (n=2918).

Первичными конечными точками были развитие СН и кардиоваскулярная смерть. Статистические анализы проводили с поправкой на демографические характеристики, традиционные факторы риска и уровни двух других кардиоваскулярных биомаркеров: С-реактивного белка и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Тропонин определялся (уровень 3 пг/мл и выше) у двух третей всех участников (n=2794, 66,2%). На протяжении периода наблюдения (в среднем 11,8 года) у 1279 пациентов диагностировали СН и зафиксировали 1102 случая кардиоваскулярной смерти, при этом более высокие уровни тропонина независимо ассоциировались с более высоким риском каждой конечной точки. У пациентов с наиболее высокой концентрацией тропонина (>12,94 пг/мл) заболеваемость СН составила 6,4 на 100 пациентов в год, кардиоваскулярная смертность – 4,8 на 100 пациентов в год, что было почти в 2,5 раза выше (скорректированный относительный риск 2,48) и в 3 раза выше (ОР 2,91) по сравнению с участниками, у которых тропонин не определялся (ОР 1,6 и 1,1 соответственно).

Корреляция тропонина с СН не зависела от других биомаркеров, таких как почечная функция и электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка. По мнению авторов, выявленный с помощью высокочувствительного анализа диапазон повышенных уровней тропонина позволяет определить степень риска у большинства пациентов, в том числе не имеющих других клинических факторов риска, кроме возраста.

Исследователи также показали, что у пациентов с определяемым тропонином на момент включения в дальнейшем часто наблюдались изменения концентрации тропонина, которые соответствовали динамике риска. Так, увеличение уровня тропонина

более чем на 50%, отмеченное у 393 пациентов (22%), ассоциировалось с более высоким риском развития СН (ОР 1,61) и кардиоваскулярной смерти (ОР 1,65), в то время как его снижение более чем на 50% (247 пациентов – 14%) – с более низким риском развития СН (ОР 0,73) и кардиоваскулярной смерти (ОР 0,71).

Таким образом, была установлена клиническая значимость колебаний уровня тропонина на протяжении относительно короткого периода времени. Теперь, как считают авторы, необходимо выяснить, можно ли повлиять на эту траекторию событий с помощью модификации образа жизни или специфических методов лечения.

Исследование PROTECT: эффективность терапии СН, основанной на определении уровня NT-proBNP

NT-proBNP является продуктом распада BNP, который секретируется в желудочках сердца в ответ на их перерастяжение и повышение артериального давления. В предыдущих исследованиях уже осуществлялись попытки использовать уровень NT-proBNP как ориентир для коррекции терапии, однако полученные в них результаты были неоднозначными. В исследовании STARS-BNP такой подход улучшал клинические исходы, чего не наблюдалось в исследованиях PRIMA и TIME-CF. Следует отметить, что эти исследования различались по исходным характеристикам пациентов, целевым уровням NT-proBNP и приверженности к лечению, основанному на данном биомаркере. Проведенный недавно метаанализ, не включивший исследование PROTECT, показал, что терапия, проводимая в зависимости от уровня NT-proBNP, улучшает выживаемость при СН.

Одним из отличий исследования PROTECT (ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy) от других подобных испытаний было то, что в него включали только пациентов с систолической СН. Такое решение авторы объясняют существованием четких рекомендаций по ведению больных СН вследствие систолической дисфункции, в то время как доказательная база по лечению пациентов с СН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) значительно меньше.

В ходе исследования 151 пациента с систолической СН (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) II-IV ФК по NYHA и наличием в анамнезе по крайней мере одного события, связанного с СН, рандомизировали для получения стандартной терапии с определением уровня NT-proBNP или без него либо терапии, контролируемой для достижения целевого уровня NT-proBNP ≤ 1000 пг/мл, на протяжении в среднем 10 мес (табл. 1). К событиям, связанным с СН, относили

госпитализацию по поводу СН и амбулаторное повышение дозы петлевого диуретика вследствие дестабилизации СН на протяжении последних 6 мес.

Возраст пациентов составил в среднем 63 года, средняя ФВ ЛЖ – 27%; около 57% больных имели ишемическую СН, примерно двум третям участников был имплантирован дефибриллятор. По основным характеристикам группы не различались.

Таблица 1. Использование и титрация доз лекарственных препаратов в исследовании PROTECT на протяжении 10-месячного периода наблюдения

	Лечение в зависимости от NT-proBNP, n=75 (%)	Стандартное лечение, n=76 (%)	p
Использование препаратов в конце наблюдения			
Антагонисты альдостерона	62,7	44,7	0,001
Петлевые диуретики	85	96	0,05
Нитраты	9,3	18,4	0,06
Препараты, дозы которых повышались во время наблюдения			
Ингибиторы АПФ	25,4	18,1	0,15
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	5,8	22,3	0,01
β -Блокаторы	46	34,5	0,05
Антагонисты альдостерона	22,7	5,8	<0,001

В группе контролируемой терапии целевого уровня NT-proBNP достигли 44,3% пациентов. В этой группе отмечалось снижение первичной конечной точки, включавшей все кардиоваскулярные события, в том числе смерть, усугубление СН, госпитализацию по поводу СН, острый коронарный синдром, желудочковые аритмии и церебральную ишемию на протяжении периода наблюдения в среднем 10 мес (табл. 2).

Положительный эффект в отношении первичной конечной точки был более выражен у пациентов в возрасте ≥ 75 лет ($p=0,005$) по сравнению с больными в возрасте < 75 лет ($p=0,008$) и преимущественно был обусловлен снижением риска усугубления СН ($p=0,001$) и госпитализации по поводу СН ($p=0,002$), который снижался примерно в 2 раза по сравнению со стандартной терапией.

Части пациентов (60 в группе контролируемой и 56 – стандартной терапии) исходно и в период наблюдения была проведена эхокардиография, показавшая среднее увеличение ФВ ЛЖ в обеих группах на 19 и 7% соответственно ($p=0,01$). Контролируемая терапия также сопровождалась более выраженным увеличением конечно-систолического

Таблица 2. Первичные и вторичные исходы в исследовании PROTECT

	Лечение в зависимости от NT-proBNP, n=75	Стандартное лечение, n=76	p
Уровни NT-proBNP (пг/мл)			
Исходно	2344	1946	н/д
Через 10 мес	1125*	1844	0,03
События, включенные в первичную конечную точку# (n)	58	100	0,009
Количество пациентов с первичным событием (%)	29,3	43,4	0,04
Качество жизни†, частота улучшения на 10 баллов (%)	61,2	38,8	0,03
Примечание: н/д – недостоверно; *p=0,01 по сравнению с исходным показателем; #первичная конечная точка; †по данным Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью».			

($p < 0,001$) и конечно-диастолического ($p = 0,008$) объемов левого желудочка.

По частоте побочных эффектов, включая острую почечную недостаточность, головокружение, гиперкалиемию, гипотензию и обморок, группы существенно не различались.

Как отмечают авторы, одним из наиболее примечательных результатов стало значительное снижение использования петлевых диуретиков у пациентов, получавших контролируемую терапию. Эти препараты отменяли при стойком снижении уровня NT-proBNP. Такой подход имеет смысл, так как петлевые диуретики могут усиливать нейрогормональную активацию и способствовать электролитному дисбалансу. Отмена петлевых диуретиков, по-видимому, становилась возможной благодаря более частому использованию антагонистов альдостерона – препаратов, подавляющих нейрогормональную активность.

На сегодня доказано, что антагонисты альдостерона эффективны при легкой, средней тяжести и тяжелой СН. В частности, в исследовании EMPHASIS-HF у пациентов с легкой СН антагонист альдостерона обеспечил снижение кардиоваскулярной смертности, риска госпитализации по поводу СН и других значимых конечных точек.

По мнению авторов, антагонисты альдостерона должны входить в перечень стандартных препаратов для лечения СН независимо от уровня NT-proBNP.

Учитывая небольшой размер исследования PROTECT, окончательные выводы о целесообразности использования уровня NT-proBNP для

коррекции терапии у пациентов с СН делать пока рано – необходимо проведение более масштабных многоцентровых исследований.

Исследование ASCEND-HF: несиририд при острой СН

В свое время несиририд¹ (рекомбинантный человеческий BNP) широко применялся для уменьшения одышки при острой декомпенсированной СН. Однако впоследствии результаты двух метаанализов показали, что препарат может ухудшать почечную функцию и повышать 30-дневную смертность.

Новые данные об эффективности и безопасности несиририда были получены в исследовании ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure).

7141 пациента из 30 стран (45% из Северной Америки) двойным слепым методом и в первые 24 ч от госпитализации и начала внутривенной терапии по поводу острой декомпенсированной СН рандомизировали для получения несиририда или плацебо внутривенно на фоне стандартной терапии. Препарат вводили со скоростью 0,01 мкг/кг/мин в течение 7 дней (длительность устанавливал врач на основании клинических признаков).

Согласно дизайну исследования, чтобы быть достоверными, различия по клиническим конечным точкам должны были иметь значение $p \leq 0,045$. В отношении конечных точек, оценивающих одышку, различие можно было признать значительным при условии, что $p \leq 0,005$ для одышки и через 6 ч и 24 ч либо $\leq 0,0025$ для одышки через 6 ч или 24 ч. Полученные результаты показали отсутствие достоверных различий между группами по всем конечным точкам (табл. 3).

Таким образом, относительно дорогой препарат несиририд, назначаемый на фоне стандартной терапии более дешевыми традиционными диуретиками и вазодилаторами, не оказывал дополнительного положительного эффекта, но в то же время не ухудшал почечную функцию и не повышал смертность.

Следует отметить, что 30-дневная смертность в обеих группах исследования ASCEND-HF составляла менее 5%, что значительно ниже этого показателя в реальной клинической практике (около 10%). Такое существенное различие, по-видимому, связано не с применением препаратов (которые были стандартными), а с более четким следованием рекомендациям, основанным на доказательствах.

Один из авторов исследования ASCEND-HF высказал мнение о том, что, несмотря на полученные результаты, несиририд, вероятно, и далее будет применяться в лечении острой декомпенсированной СН, хотя и не в качестве препарата выбора. При этой патологии выбор лекарственных средств ограничен,

¹Несиририд в Украине не зарегистрирован.

Таблица 3. Основные результаты исследования ASCEND-HF

Конечная точка	Плацебо (%), n=3511	Несиритид (%), n=3496	p
Смерть или госпитализация по поводу СН в пределах 30 дней*	10,1	9,4	0,31
Смерть в пределах 30 дней	4	3,6	
Повторная госпитализация по поводу СН в пределах 30 дней	6,1	6	
Одышка через 6 ч*	42,1	44,5	0,03
Умеренное улучшение	28,7	29,5	
Выраженное улучшение	13,4	15	
Одышка через 24 ч*	66,1	68,2	0,007
Умеренное улучшение	38,6	37,8	
Выраженное улучшение	27,5	30,4	
Снижение рСКФ >25%	29,5	31,4	0,11

*Первичные конечные точки.
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

и некоторые пациенты, не чувствительные к другим препаратам, могут ответить на несиритид.

Исследование RAFT: ресинхронизирующая терапия у пациентов с СН II и III ФК, низкой ФВ ЛЖ и широким комплексом QRS

В исследовании RAFT 1798 пациентов с СН II и III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ и длительностью комплекса QRS ≥ 120 мс (или ≥ 200 мс при имплантированном водителе ритма) рандомизировали для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) как единственного метода лечения или устройства, сочетающего ИКД с кардиальной ресинхронизирующей терапией (КРТ). Период наблюдения за участниками обеих групп составил в среднем 40 мес.

Первичная конечная точка (смерть от любых причин или госпитализация по поводу СН) была зафиксирована у 33,2% пациентов группы ИКД+КРТ и у 40,3% больных группы ИКД (ОР 0,75; $p < 0,001$). На момент последнего визита умерли 186 из 894 пациентов группы ИКД+КРТ по сравнению с 236 из 904 больных группы ИКД; 5-летняя смертность составила 28,6 vs 34,6% соответственно (ОР 0,75; $p = 0,003$). Иными словами, если 14 пациентам вместо ИКД выполнить ИКД+КРТ, за 5 лет будет спасена одна жизнь. Госпитализаций по поводу СН было 174 в группе ИКД+КРТ и 236 в группе ИКД, то есть проведение КРТ в дополнение к ИКД у 11 пациентов в течение 5 лет предотвратит один случай госпитализации по поводу СН.

Основанием для проведения исследования RAFT (Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) стали результаты предыдущих

крупных испытаний, в которых оценивались имплантируемые устройства. Так, в исследовании COMPANION было установлено, что у пациентов с левожелудочковой дисфункцией, широким комплексом QRS и тяжелыми симптомами СН проведение ИКД+КРТ в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии улучшает выживаемость. В исследовании MADIT-CRT у пациентов с СН I и II ФК по NYHA проведение ИКД+КРТ в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии снижало риск событий, связанных с СН, однако не продемонстрировало улучшения выживаемости.

В группе ИКД+КРТ было зарегистрировано 118 перипроцедурных осложнений, связанных с устройством или его имплантацией; в группе ИКД отмечено 61 такое событие. Тем не менее ни в одном случае осложнения не становились причиной смерти. Повышение частоты осложнений в группе ИКД+КРТ преимущественно было связано с необходимостью имплантации дополнительного электрода, включая повторные вмешательства для его репозиции.

Улучшение выживаемости и снижение риска госпитализаций в группе ИКД+КРТ по сравнению с группой ИКД, проанализированное отдельно у пациентов с СН II и III ФК, было таким же, как и в популяции исследования в целом, однако улучшение выживаемости у больных с СН III ФК (ОР 0,79) не достигло статистической достоверности ($p = 0,14$), что исследователи объясняют недостаточным количеством участников.

Единственным статистически значимым фактором более высокой эффективности ИКД+КРТ была длительность комплекса QRS. У пациентов с QRS ≥ 150 мс комбинация ИКД+КРТ обеспечивала более выраженные преимущества по сравнению с проведением только ИКД, чем у больных с QRS ≥ 150 мс. Этот феномен согласуется с результатами исследования MADIT-CRT, но, как считают авторы, требует дальнейшего изучения.

По мнению некоторых исследователей, комментируя результаты RAFT, действие КРТ во многом похоже на эффект лечения β -блокаторами. КРТ улучшает нейрогуморальный профиль, снимает симпатический тонус, и улучшает функцию бета рецепторов миокарда. Другие авторы считают, что у пациентов с легкой СН, широким комплексом QRS и низкой ФВ ЛЖ проведение только КРТ может оказать такой же или даже более выраженный эффект по сравнению с комбинацией ИКД+КРТ, так как польза от ИКД в этой популяции весьма незначительная. ■