

Редакционная статья

© Е.З. Голухова, 2020

УДК 616.12-008.64:616.124.2-089

Е.З. Голухова

«Эксперты призывают незамедлительно начинать четырехкомпонентную терапию больным с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка»

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой, и. о. директора НМИЦССХ имени А.Н. Бакулева, зам. главного редактора, orcid.org/0000-0002-6252-0322

В статье представлен современный анализ фармакотерапии, а также использования ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и выраженной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), приведены результаты последних мировых исследований, основанных на изучении отдаленных результатов этой тяжелой категории больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; лечение сердечной недостаточности; ресинхронизирующая терапия.

Для цитирования: Голухова Е.З. «Эксперты призывают незамедлительно начинать четырехкомпонентную терапию больным с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка». *Креативная кардиология*. 2020; 14 (3): 201–5. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-3-201-205

Для корреспонденции: Голухова Елена Зеликовна, e-mail: egolukhova@yahoo.com

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.10.2020
Принята к печати 21.10.2020

E.Z. Golukhova

«Experts tout immediate quadruple therapy for HFrEF patients»

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Elena Z. Golukhova, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief of Chair, Acting Head of Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Deputy Chief Editor of the Journal, orcid.org/0000-0002-6252-0322

The article presents a modern analysis of chronic heart failure therapy including medical treatment and cardiac resynchronization therapy in patients with severe left ventricular dysfunction according to latest trials and long-term follow-up results.

Keywords: chronic heart failure; heart failure treatment; cardiac resynchronization therapy.

For citation: Golukhova E.Z. «Experts tout immediate quadruple therapy for HFrEF patients». *Creative Cardiology*. 2020; 14 (3): 201–5 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-3-201-205

For correspondence: Elena Z. Golukhova, e-mail: egolukhova@yahoo.com

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received October 20, 2020
Accepted October 21, 2020

«Эксперты призывают незамедлительно начинать четырехкомпонентную терапию больным с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка» – так называется статья, цитирующая выступление известного американского профессора, кардиолога и исследователя Gregg S. Fonarow во время ежегодного собрания Американской ассоциации сердца (AHA).

Ранее, во время Европейского конгресса кардиологов, ученые впервые доложили о результатах исследования EMPEROR-Reduced, свидетельствующих о существенном снижении неблагоприятных событий у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса (СНСФВ) ЛЖ при приеме ингибитора натрий-глюкозного транспортера (SGLT2) – эмпаглифлозина (Jardince). Годом ранее подобный эффект был описан и при назначении другого представителя этой группы препаратов – дапаглифлозина (Farxiga). Так ингибиторы SGLT2 заняли свое почетное место в ряду препаратов для лечения СНСФВ ЛЖ – ингибиторов рецепторов ангиотензина и неприлизина (ИРАН) (сакубитрил и валсартан), бета-блокаторов и антагонистов рецепторов минералокортикоидов (РМК). При этом остается актуальным вопрос о порядке и последовательности назначения указанных препаратов. Наш коллега, выступление которого мы цитируем, рекомендует делать это одновременно. Такой ранний старт четырехкомпонентной терапии, по мнению автора, способен улучшить прогноз у больных с СНСФВ ЛЖ, их функциональный класс и выживаемость, а также гемодинамические характеристики ЛЖ (показатели объемов и сократительной способности), снизить частоту повторных госпитализаций. По данным G.S. Fonarow, 30-дневный курс четырехкомпонентной терапии существенно снижает относительный риск летального исхода (около 70%). При этом каждый из упомянутых компонентов терапии вносит свой уникальный специфический «физио-

логический» вклад в достижение столь значимых результатов, «не перекрываемый» другими классами препаратов [1]. Автор призывает не следовать по пути «клинической инерции», а назначать их в ранний период одновременно, в период постановки диагноза СНСФВ ЛЖ. В качестве аргумента он приводит данные исследования CHAMP-HF (Change the Management of Patients with Heart Failure), анализирующего регистр, включающий более 3500 больных с СНСФВ ЛЖ из 150 медицинских американских практик за период с 2015 по 2017 г. Оказалось, что доступную на тот момент времени трехкомпонентную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или ингибиторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы и антагонисты РМК) получают только 22% больных. При этом рекомендуемые дозы всех трех препаратов принимали весьма ограниченное число пациентов – около 1%. Уникальная в своем роде комбинация сакубитрила и валсартана появилась на американском рынке в 2015 г. По данным обзора S. J. Greene, основанного на анализе регистра СН, в который были включены более 9000 больных с СНСФВ ЛЖ в возрасте 65 лет и старше в период с 2015 по 2017 г., эту комбинацию препаратов получали лишь 8–13% больных, которым необходимо было ее назначение [2].

Команда исследователей опубликовала в журнале Lancet интереснейшую статью о возможностях увеличения продолжительности жизни у больных с СНСФВ ЛЖ при различных режимах фармакологической поддержки. Основываясь на данных трех важнейших исследований, авторы показали, что своевременное назначение всех четырех указанных классов препаратов 55-летнему больному способно увеличить общую выживаемость в среднем на 6 лет и отсрочить наступление летального исхода или первой госпитализации в результате декомпенсации СН примерно на 8 лет. Кроме того, анализ показал значимое уве-

личение общей выживаемости у больных старше 80 лет при использовании четырехкомпонентной терапии в сравнении с «обычным» лечением [3]. В статье М. Vaduganathan проведено не прямое сопоставление данных трех основополагающих исследований по фармакологическому лечению СНСФВ ЛЖ – EMPHASIS-HF (n=2737), PARADIGM-HF (n=8399) и DAPA-HF (n=4744), для этого использовали существующие методы не прямых сопоставлений. В качестве первичных точек использовали смертность от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализацию из-за декомпенсации СН (рис. 1) [3].

В исследовании EMPHASIS-HF (2006–2010 гг.) оценивали эффекты эплеренона в дозе 50 мг против плацебо у больных с СН в возрасте 55 лет и старше с хронической СНСФВ (ФВ менее 30% или менее 35% с удлинением продолжительности комплекса QRS) и симптомами СН II функционального класса (ФК) по NYHA. Согласно условиям включения пациенты должны были получать ингибиторы АПФ или ингибиторы рецепторов ангиотензина и бета-блокаторы в максимально переносимых дозах в качестве базисной терапии. Первичной конечной композитной точкой являлись смертность от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу ХСН. Исследование было приостановлено через 21 мес. Первичные исходы развились в группе эплеренона у 18,3% больных, в группе плацебо – у 25,9% (отношение рисков 0,63; $p < 0,001$). Смертность от сердечно-сосудистых причин составила 12,5% против 15,5% соответственно (отношение рисков 0,76; $p = 0,01$) [4].

Двойное слепое исследование PARADIGM-HF (2009–2012 гг.) было ориентировано на проспективное сравнение ингибиторов рецепторов ангиотензина и неприлизина с ингибиторами АПФ по их влиянию на общую смертность и инвалидизацию при ХСН и включало пациентов с СНСФВ ЛЖ (ФВ менее 35–40%, при последующей коррекции согласно протоколу

исследования), СН II–IV ФК по NYHA и повышенным уровнем натрийуретического пептида. Пациентам в дополнение к базисной терапии назначали последовательно увеличивающиеся дозы эналаприла (10 мг дважды в день) или комбинацию сакубитрила и валсартана (200 мг дважды в день). Первичная конечная точка включала смертность от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализацию по поводу СН, но основная цель исследования была ориентирована на определение разницы в показателях смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование также было приостановлено раньше намеченного срока при длительности периода наблюдения 27 мес. Первичная конечная точка была достигнута у 21,8% больных в группе сакубитрила и валсартана и у 26,5% в группе эналаприла (отношение рисков 0,8; $p < 0,001$). Прием тестируемого препарата позволил сократить на 21% число случаев госпитализации по поводу СН, а также ее клинические проявления. Однако в группе пролеченных пациентов чаще встречались гипотензия, и реже – повреждение почек, гиперкалиемия и кашель [5].

Исследование DAPA-HF (2017–2018 гг.) оценивало эффект дапаглифлозина в дозе 10 мг в день для предотвращения неблагоприятных исходов при СНСФВ (ФВ ЛЖ менее 40%, симптомы СН II–IV ФК и повышение уровня натрийуретического пептида) против плацебо. Отметим, что в исследовании были включены как больные с сахарным диабетом (СД) (42%), так и пациенты без этого заболевания. При медиане наблюдения 18,2 мес первичная конечная точка была достигнута у 16,3% больных в группе пролеченных пациентов и у 21,2% в группе плацебо (отношение рисков 0,74; $p < 0,001$). Кардиальная летальность составила 10% и 13,7%, а летальные исходы от всех причин – 11,6% и 13,9% соответственно. Полученные результаты относились как к больным с СД, так и без СД. Частота возникновения побочных эффектов не различалась существенно в группах лечения [6].

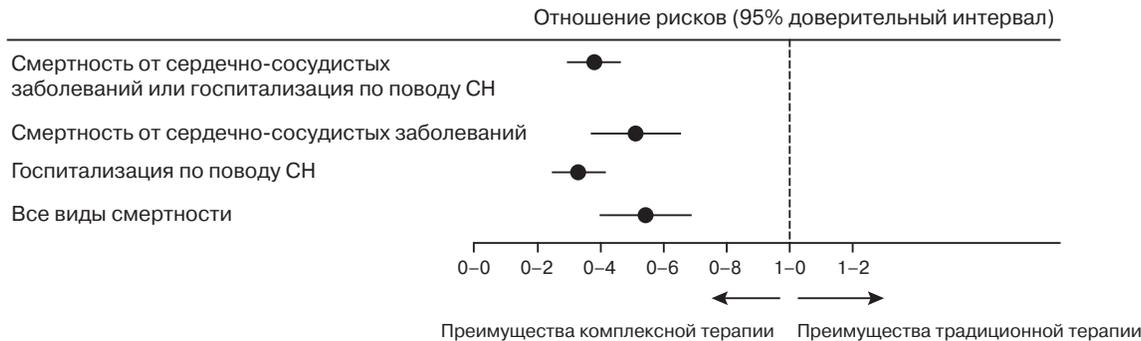


Рис. 1. Оценка основных фармакологических подходов в лечении СНСФВ ЛЖ [3]

В результате проведенного анализа и прямого сопоставления данных цитируемых исследований авторы получили весьма интересное заключение. Отношение рисков агрегированных эффектов современных вариантов четырехкомпонентной фармакологической терапии против обычной терапии по их влиянию на конечные точки состави-

ло 0,38. Отношение рисков оказалось также благоприятным и для смертности от сердечно-сосудистых причин как самостоятельной конечной точки (0,32) и общей смертности (0,53) (см. рис. 1). О добавленной продолжительности жизни уже сказано выше. Приведенные авторами данные заканчиваются выводами о целесообразности

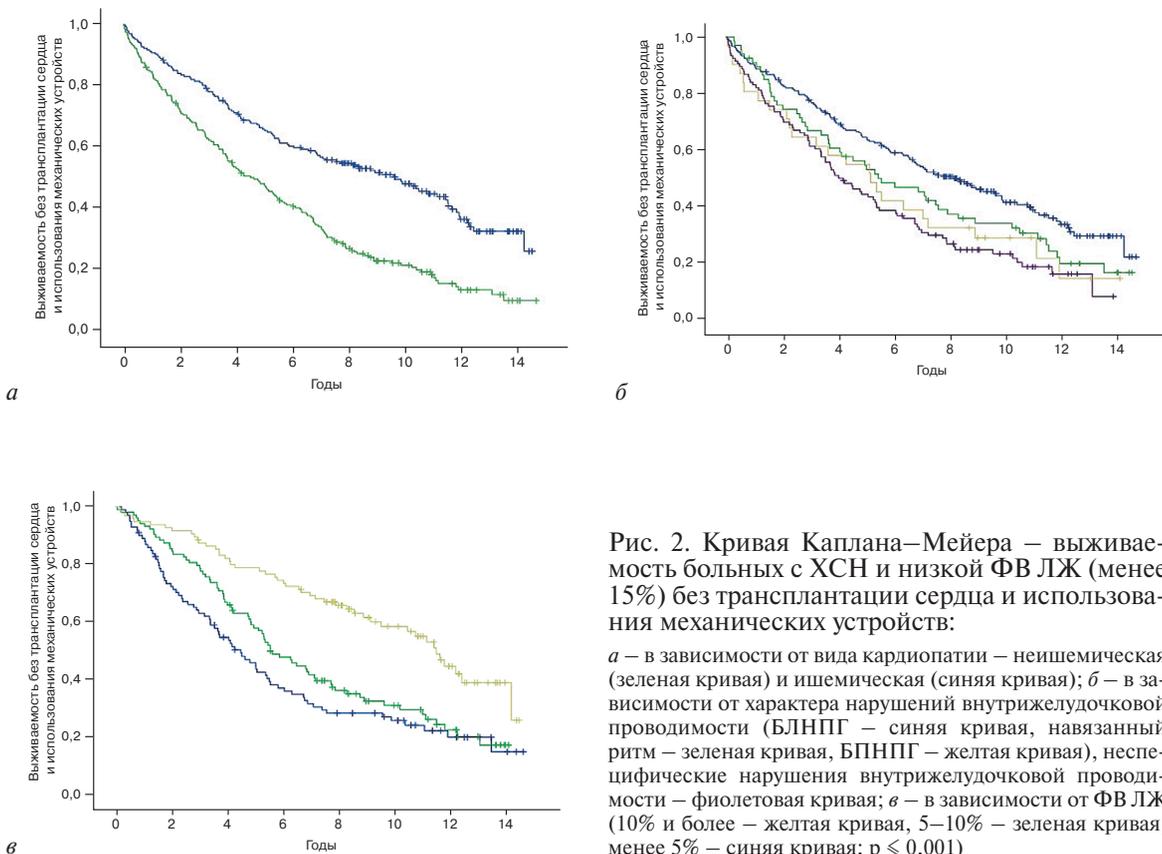


Рис. 2. Кривая Каплана–Мейера – выживаемость больных с ХСН и низкой ФВ ЛЖ (менее 15%) без трансплантации сердца и использования механических устройств:

a – в зависимости от вида кардиопатии – неишемическая (зеленая кривая) и ишемическая (синяя кривая); *b* – в зависимости от характера нарушений внутрижелудочковой проводимости (БЛНПГ – синяя кривая, навязанный ритм – зеленая кривая, БПНПГ – желтая кривая), неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости – фиолетовая кривая; *c* – в зависимости от ФВ ЛЖ (10% и более – желтая кривая, 5–10% – зеленая кривая, менее 5% – синяя кривая; $p \leq 0,001$)

использования полипила, а также повышения приверженности пациентов к принимаемой терапии, поскольку накопленные за длительный период использования препаратов эффекты могут иметь еще более значимые положительные результаты. Даже если использованные математические модели преувеличивают ожидаемые агрегированные и частично перекрывающиеся эффекты действия отдельных препаратов, сильными сторонами представленного анализа является изучение влияния модифицированных режимов лечения на ключевые конечные точки, в том числе общую и сердечно-сосудистую смертность.

Какова популяция больных с СНСФВ ЛЖ, позволяющая по своему клинико-лабораторному статусу назначать все 4 препарата? Сколько из них смогут принимать препараты в рекомендуемых дозах? Какова стоимость такого лечения? На эти и многие другие вопросы смогут ответить дальнейшие исследования.

К счастью, лечение больных с тяжелой ХСН не ограничивается только и исключительно медикаментозной терапией. Больные с очень низкой ФВ ЛЖ (менее 15%) и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) также являются респондерами при проведении кардиоресинхронизирующей терапии, хотя частота позитивных изменений у них существенно ниже, чем в общей группе пациентов, которым выполняется ресинхронизирующая терапия [7].

Последнее исследование по определению долгосрочных результатов и динамики сократительной способности ЛЖ включало 420 больных с кардиопатиями и тяжелой левожелудочковой дисфункцией (ФВ ЛЖ менее 15%, QRS 120 мс и более). К критериям улучшения относили повышение ФВ ЛЖ более 5% и улучшение показателей выживаемости без использования механических устройств и пересадки сердца; кроме того оценивали периоперационную летальность. У 298 больных были доступны пре- и послеоперационные эхокардиограммы, «респондерами» были 145 (48,7%)

пациентов. Согласно данным мультивариантного анализа, критерием ответа на проводимую ресинхронизирующую терапию были размеры ЛЖ и наличие БЛНПГ. Так, у больных с наиболее дилатированным ЛЖ (конечный диастолический размер более 7,8 см), «респондерами» были 30,4% больных. По данным мультивариантного анализа, менее выраженная дисфункция ЛЖ в этой тяжелой группе больных, а также наличие БЛНПГ были также ассоциированы с улучшением выживаемости без использования вспомогательных механических устройств в течение последующих 5,2 года наблюдения (рис. 2) [7].

Литература/References

1. Zoler M.L. Experts tout immediate quadruple therapy for HFrEF patients. *Medscape*. 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/939465> (дата обращения 11.11.2020)
2. Greene S.J., Butler J., Albert N.M., DeVore A.D., Sharma P.P., Duffy C.I. Medical therapy in chronic heart failure with reduced ejection fraction: The SHAMF-HF Registry. *JACC*. 2018; 72 (4): 351–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.070
3. Vaduganathan M., Claggett B.L., Hund P.S., Cunningham J.W., Ferreira J.P., Zannad F. et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomized controlled trials. *Lancet*. 2020; 396 (10244): 121–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0
4. Zannad F., McMurray J.J.V., Krum H., van Veldhuisen D.J., Swedberg K., Shi H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (1): 11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492
5. McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin-Neprilysin inhibition versus Enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (11): 993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
6. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (21): 1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
7. Rickard J., Patel D, Park C., Marine J.E., Sinha S., Tang W. et al. Long-term outcomes in patients with a left ejection fraction 15% undergoing cardiac resynchronization therapy. Published online 28.10.2020. *J. Am. Coll. Cardiol. Clin. Electrophysiol.* DOI: 10.1016/j.jacep.2020.07.025