

Оценка тяжести прогноза и подходов к лечению больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией левого желудочка с позиций доказательной медицины

О.В. Ускова

Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Примерно у 40% госпитализированных пациентов и 80% больных амбулаторного звена, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в ее основе лежит нарушение диастолической функции сердца. Несмотря на лучший прогноз выживаемости таких пациентов по сравнению с больными с систолической сердечной недостаточностью, заболеваемость и смертность этой группы лиц остаются высокими и не снижаются, что является основной проблемой, стимулирующей выработку терапевтических подходов, так же как у пациентов с ХСН и низкой фракцией изгнания левого желудочка.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Диастолической дисфункцией (ДД) левого желудочка (ЛЖ) называют его неспособность к адекватному расслаблению, снижению давления в полости и наполнению соответствующим объемом крови во время диастолы при нормальных величинах давления в нем и в левом предсердии (ЛП). Это влечет за собой повышение конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ, увеличение сократимости ЛП с дальнейшей гемодинамической перегрузкой и дилатацией последнего [1], усугублением имеющейся митральной регургитации и последующим расширением полости ЛЖ (переход к эксцентрической гипертрофии). Указанные гемодинамические и морфологические изменения сопровождаются угрозой развития систолической дисфункции, резко утяжеляющей прогноз больных.

Нарушение диастолической функции (ДФ), с одной стороны, является следствием повышенной жесткости камеры сердца и гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией (АГ), пожилых па-

циентов, лиц, имеющих инфильтративные поражения сердечной мышцы. С другой стороны, это прогностический фактор и патогенетическое звено развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом и больных АГ [2, 3]. Расстройства диастолы более тесно, чем расстройства систолы, ассоциируются с тяжестью клинического состояния пациентов, степенью снижения толерантности к физическим нагрузкам (ФН), показателями качества жизни. Динамика диастолических параметров может служить критерием эффективности лечения и маркером прогноза больных ХСН [4–6].

Пациенты с нормальной фракцией выброса (ФВ) и сердечной недостаточностью (СН) отличаются от пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ по следующим параметрам: они старше, среди них больше лиц женского пола, их состояние более тесно ассоциируется с АГ, чем с ишемией, при имеющейся тенденции к меньшему функциональному ограничению, оцениваемому по NYHA. Частота смертельных исходов и

Контактная информация: Ускова Оксана Васильевна, uskovaova@mail.ru

заболеваемость среди этих пациентов высокие и не снижаются, так же как у пациентов с СН и низкой ФВ. Хотя в текущих эпидемиологических исследованиях указывалось на равную частоту летальных исходов у больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией изгнания (ФИ) ЛЖ, прогноз первых остается окончательно не известным [7, 8]. В исследовании OPTIMIZE-HF сравнивали данные 20118 пациентов с систолической дисфункцией с показателями 21 149 пациентов с ФВ >40%, а также пациентов, имеющих ФВ >50%. Хотя продолжительность госпитализации была схожей в двух группах, риск внутригоспитальной смертности был ниже у пациентов с ФВ ≥40% ($p < 0,0001$). Было обнаружено значительное преобладание в популяции больных СН с сохранной систолической функцией, у которых при сравнении с больными с СН и систолической дисфункцией ЛЖ имелся в течение 60–90 дней после выписки из стационара такой же риск смерти и эквивалентно высокая частота повторной госпитализации [9]. Позднее в приоритетных проспективных исследованиях (CHARM, DIG, Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide) было доложено о лучшем исходе для пациентов с СН с сохранной ФВ. В обширном метаанализе, основанном на данных литературы, опубликованных до 2007 г., и включающем 24501 пациента и 9299 смертей из 17 исследований, в которых измерения ФИ были доступны для всех пациентов, было продемонстрировано, что пациенты с СН и сохранной ФВ имеют вдвое меньшую смертность по сравнению с пациентами с СН и сниженной ФИ ЛЖ [7–19].

В настоящее время нет фармакологической терапии, которая доказала бы свою эффективность в отношении улучшения исходов у пациентов с СН и сохранной ФИ. Учитывая тот факт, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) включена во многие процессы, ассоциированные с этим синдромом (АГ, гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), фиброз миокарда, сосудистая дисфункция), ингибиторы РААС представляют определенный интерес в терапии таких больных. Хотя информация об уровне нейрогормонов при этом синдроме

ограничена, в доступных исследованиях выявлено, что активность ренина плазмы у пациентов с СН и сохранной ФВ была более высокой, чем в группе контроля, но ниже, чем у пациентов с СН и сниженной ФВ, у которых благоприятные эффекты блокады РААС неоспоримы. Подобная патогенетическая терапия также улучшает исходы у пациентов с АГ после инфаркта миокарда (ИМ), у лиц с высоким риском сосудистых заболеваний и развития СН.

Повышенная жесткость миокарда ЛЖ обусловлена увеличением числа и массы мышечных волокон, нарушением их пространственной ориентации, а также развитием усиленного коллагенообразования в строме и неадекватностью кровоснабжения гипертрофированного миокарда [20, 21]. В реализации ДФ задействованы активные процессы, ассоциированные с перемещением ионов кальция внутрь саркоплазматического ретикулума [22, 23]. Основным регулятором активности Ca^{2+} -АТФазы является белок фосфоламбан, в дефосфорилированном состоянии ингибирующий этот фермент. При ишемии миокарда даже в условиях сохранной глобальной сократимости в первую очередь нарушается диастолическое расслабление как энергозависимая функция [24–26]. Повышение давления в ЛП способствует увеличению давления заклинивания легочных капилляров с последующим возможным пропотеванием плазмы в интерстициальное и альвеолярное пространства легких [26–28]. Клинически эти процессы приводят к возникновению одышки, ощущения нехватки воздуха, в тяжелых случаях — к отеку легких. По данным исследования IMPROVEMENT (2000), одышка входит в тройку лидирующих симптомов ХСН (наряду с сердцебиением и повышенной утомляемостью). Практически у половины пациентов она обусловлена наличием ДД ЛЖ [23, 25, 29, 30].

Рутинным методом оценки нарушений ДФ является доплер-эхокардиография, при выполнении которой изучают скоростные показатели трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в фазу быстрого наполнения (Е) и систолу предсердий (А) и их отношение (Е/А), временные парамет-

ры — продолжительность периода изоволюмического расслабления, систолы предсердий, время спада пика E, а также скорость антеградных систолического и диастолического и ретроградного потоков через устья легочных вен. Продолжительность последнего сравнивают с продолжительностью ТМДП во время предсердной систолы [31–33]. На основании полученных показателей выделяют три типа наполнения ЛЖ: с замедленной релаксацией, псевдонормальной и рестриктивной, соответствующие незначительной, умеренной и тяжелой ДД [29]. Данный метод имеет ограничения в применении у больных с мерцательной аритмией (отсутствие фазы предсердной систолы в структуре наполнения), а также у пациентов с митральным пороком, что обусловлено естественным течением стеноза клапанного отверстия, наличием препятствия ТМДП и заведомо высоким давлением в полости ЛП, а не нарушением релаксации ЛЖ. Гемодинамически значимая митральная недостаточность способствует быстрому повышению КДД в полости ЛЖ и тем самым обуславливает изменение параметров ТМДП.

Одним из наиболее точных методов оценки ДФ сердца, применяемым при обследовании больных с синусовым ритмом и пациентов с фибрилляцией предсердий, является радионуклидная вентрикулография. Кроме измерения объемов ЛЖ в конечную систолу и диастолу определяют пиковую объемную скорость наполнения, нормализованную к конечному диастолическому объему (КДО), время до пиковой объемной скорости наполнения, фракцию предсердного наполнения (в % от общего объема наполнения), а также объемы наполнения ЛЖ за первую 1/3, 1/2 и за 2/3 диастолы сердечного цикла с последующим вычислением их процентной составляющей от общего объема наполнения (фракции наполнения) и расчетом скоростей наполнения в указанные временные промежутки диастолы. Данный метод также позволяет выявить регионарные нарушения расслабления [31, 34].

Серьезных крупномасштабных исследований, посвященных лечению ДД, не проводилось, за исключением двух больших

проспективных испытаний с блокаторами РААС — PEP-CHF с периндоприлом и I-PRESERVE с ирбесартаном [35–40]. В проведенном в 1990-х годах исследовании DIG с дигоксином продемонстрировано снижение частоты госпитализаций среди пациентов с ФИ >45%, но не выявлено значительного влияния терапии на смертность, не представлена информация о симптомах и толерантности к ФН у этой категории больных [7–10, 41, 42]. В исследовании CHARM кандесартан снижал количество госпитализаций по поводу СН, но не влиял на смертность и симптомы ХСН. Также нет информации о переносимости ФН [40, 43–45].

Первичной точкой PEP-CHF была комбинация смерти от всех причин и внеплановых госпитализаций по поводу СН, включая госпитализации по поводу ухудшения симптомов и/или признаков СН (снижение переносимости нагрузок, острые сосудистые осложнения, аритмии, инфекции или неизвестные причины). Вторичная точка включала по отдельности компоненты первичной, сердечно-сосудистую смертность, декомпенсацию СН, требующую госпитализации или усиления диуретической терапии, продолжительность (койко-дни) госпитализации по сердечно-сосудистым и другим причинам, а также динамику класса по NYHA за 1 год от начала исследования [35, 36]. Средний период наблюдения составил 26,2 мес, за это время 207 человек достигли первичной точки и 109 умерли. Частота сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу СН (первичная конечная точка CHARM) через год была достоверно ниже при приеме периндоприла (схожий эффект отмечен при применении эналаприла у больных с систолической дисфункцией ЛЖ в исследовании SOLVD) [45–48]. За весь период исследования первичная точка имела место у 107 пациентов группы плацебо и у 100 пациентов группы периндоприла, а за год — у 65 и 46 больных соответственно ($p = 0,055$). В течение первого года 53 и 34 пациента соответственно имели незапланированные госпитализации по поводу СН ($p = 0,033$), но за весь период наблюдения различия оказались статистически незначимыми. Часто-

та ухудшения течения СН, требующего госпитализации или увеличения диуретической терапии, была схожей. Продолжительность госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин у пациентов, получавших периндоприл, была в среднем на 3 койко-дня меньше. Через 1 год у них улучшился функциональный класс (ФК) ($p < 0,03$). PEP-CHF явилось первым исследованием, подтвердившим, что лечение может улучшить симптомы и переносимость ФН у пациентов с диастолической СН. Частота первичной конечной точки была выше в 3 раза у больных, у которых значения N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NTpro-BNP) выше медианы, что является фактором плохого прогноза не только у пациентов с систолической ХСН, но и у пациентов с ДД ЛЖ [49–52].

Таким образом, в исследовании PEP-CHF не выявлено статистически значимого благоприятного действия периндоприла в сравнении с плацебо на долгосрочную смертность и заболеваемость у пациентов с диастолической СН, но отмечена тенденция его влияния на частоту и продолжительность госпитализаций по поводу СН, ассоциированного с улучшением симптомов и переносимости ФН. Это может служить аргументом в пользу его применения у пациентов с СН и сохранной систолической функцией. В то же время отсутствуют доказательства, что другое лечение более эффективно у пожилых пациентов, получающих диуретики для контроля симптомов задержки жидкости.

В большом проспективном исследовании I-PRESERVE изучали эффекты ирбесартана у пациентов с синдромом СН и сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ $\geq 45\%$). Обследовано 4128 пациентов в возрасте старше 60 лет, со II, III или IV ФК СН (NYHA), которые были рандомизированы на группы ирбесартана (300 мг/сут) и плацебо. Первичными конечными точками были смерть по любой причине или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам (прогрессирование СН, ИМ, нестабильная стенокардия, предсердные и желудочковые аритмии, инсульт). Вторичные конечные точки включали смерть от СН

или госпитализацию по поводу СН, смерть по любой или сердечно-сосудистой причине и качество жизни. За 49,5 мес наблюдения первичные конечные точки имели место у 742 пациентов в группе ирбесартана и у 763 в группе плацебо. Частота первичного события в группах ирбесартана и плацебо составила 100,4 и 105,4 на 1000 пациенто-лет соответственно, частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, которая относилась к первичной точке, — 70,6 и 74,3 на 1000 пациенто-лет соответственно. Не отмечены различия в частоте других специфических исходов. Показатели Миннесотского вопросника улучшились через 6 мес в обеих группах, различия по степени улучшения между двумя группами недостоверны. Также не выявлено статистически значимых различий между группами в изменении уровня NTpro-BNP после 6 мес наблюдения [39, 49, 53, 54]. Таким образом, лечение ирбесартаном не снизило риск смерти или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам среди больных СН с сохранной ФВ ЛЖ. Эти данные противоположны результатам двух других исследований, также включавших больных СН с сохранной ФВ ЛЖ: CHARM (Candesartan in HF: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) и PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure). Хотя в этих исследованиях не доказан превосходящий благоприятный эффект таких препаратов, отмечено 31% снижение частоты смерти или госпитализаций по поводу СН и 37% снижение частоты внеплановых госпитализаций по поводу СН в течение первого года приема периндоприла, а также уменьшение продолжительности госпитализации при лечении кандесартаном. Однако в основных характеристиках пациентов в исследованиях CHARM-Preserved и I-PRESERVE имеются существенные различия: в первом исследовании более молодые пациенты (67 против 72 лет), меньше женщин (39 против 60%), больше пациентов с ИБС (56 против 25%) и более низкий критерий сниженной или сохранной ФВ ЛЖ (40 против 45%). В исследовании CHARM-Preserved у больных кроме признаков диастолической недостаточ-

ности имелись критерии систолической СН, возможно объясняющей благоприятные эффекты кандесартана.

В плане улучшения эндотелиальной функции, предупреждения ишемических эпизодов предпочтительными оказались липофильные ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (периндоприл, рамиприл, квинаприл), обладающие избирательностью действия по отношению к сосудистой стенке и повышенной тканевой специфичностью [55, 56]. Это подтверждается данными исследования HOPE с рамиприлом, включавшего почти 10 тыс. пациентов старше 55 лет из группы высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — с наличием в анамнезе ИБС, инсульта, периферического атеросклероза, сахарного диабета в сочетании хотя бы с одним любым другим фактором риска, но без систолической дисфункции ЛЖ или признаков СН. Спустя 4,5 года наблюдения рамиприл снизил риск смерти, ИМ (острого ИМ), инсульта и необходимости операции аортокоронарного шунтирования [57, 58]. В исследовании EUROPA с участием 12218 больных стабильной ИБС в отсутствие явной и скрытой СН, длящемся 4,2 года, прием периндоприла сопровождался значительным снижением суммарного показателя сердечно-сосудистой смертности, частоты нефатального ИМ или остановки сердца с успешной реанимацией, а также госпитализаций по поводу СН [59, 60]. Следует отметить, что в плане предотвращения фатальных событий ИАПФ оказались примерно одинаково эффективными у больных как с высоким, так и с исходно невысоким риском ССО (у пациентов в исследовании EUROPA он был на 40–80% ниже, чем у больных в исследовании HOPE). Кроме того, профилактическая польза периндоприла не зависела от исходного артериального давления и степени его снижения в процессе лечения. Согласно выводам исследования PERSUADE (в рамках проекта EUROPA), прием периндоприла в течение 4,2 года предотвращал 1 случай ССО у каждые 27 больных ИБС на фоне сахарного диабета [61, 62]. Помимо этого в исследовании PROGRESS (6105 пациен-

тов), посвященном вторичной профилактике инсультов, 4-летнее лечение периндоприлом (Престариум) в дозе 4 мг не только уменьшило общий риск повторных инсультов на 28%, но также достоверно снизило риск острых коронарных осложнений и развития СН на 26% [63–65]. В исследовании ASCOT использование гипотензивной комбинации амлодипина и Престариума при лечении лиц без сопутствующей ИБС снизило общую смертность на 11% больше и сердечно-сосудистую смертность на 24% больше, чем прием атенолола и тиазидного диуретика. Ранее ни один препарат или комбинация препаратов других групп не превосходили β -адреноблокаторы и диуретики по этому важнейшему показателю. Кроме того, лечение Престариумом и амлодипином снизило суммарный риск коронарных осложнений на 13% больше, суммарный риск ССО и вмешательств на 16% больше, чем прием атенолола и диуретика [66, 67]. В крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly With Acute Myocardial Infarction) периндоприл задержал дилатацию (ремоделирование) ЛЖ у пациентов пожилого возраста после ИМ с сохранной систолической функцией (ФВ >40%). Через 1 год в группе ИАПФ было отмечено снижение абсолютного риска развития первичной конечной точки за счет уменьшения числа пациентов с ремоделированием. Последняя включала комбинацию смерти, госпитализаций по поводу СН и случаев ремоделирования ЛЖ (увеличение КДО $\geq 8\%$). Эффективность ИАПФ проявлялась вне зависимости от применения других терапевтических средств (тромболитические препараты, β -блокаторы, антиагреганты, липидснижающие препараты). Тем не менее различия в частоте смерти и госпитализаций по поводу СН не достигли статистической достоверности. Вторичные точки включали компоненты первичной по отдельности, повышение КДО в количественном выражении, смерть от сердечно-сосудистой причины, госпитализации по поводу ИМ или стенокардии, процедуры реваскуляризации миокарда. При оценке

вторичных точек через 12 мес отмечен достоверный прирост КДО в группе плацебо ($p < 0,001$), различий же в частоте сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций, реваскуляризаций, повторных ИМ, инсультов и их комбинации не выявлено [68].

Альтернативой ИАПФ при их непереносимости являются антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), способные активно воздействовать на процессы интерстициального ремоделирования — пролиферацию и фиброз, что доказано в ряде отечественных и зарубежных работ, в которых продемонстрировано положительное влияние АРА II на ГЛЖ и ДФ [69–71].

В исследовании ПИРАНЬя ирбесартан по сравнению с периндоприлом достоверно уменьшал ФК и улучшал параметры ТМДП, диастолический резерв (при проведении нагрузочных проб) у пациентов с псевдонормальным и рестриктивным типами нарушенной релаксации. Был сделан вывод об отсутствии преимуществ ирбесартана перед периндоприлом по влиянию на ДФ у пациентов с нарушенной релаксацией ЛЖ, когда процессы фиброза, определяющие повышенную жесткость и увеличение давления наполнения ЛЖ, не столь выражены и ДД корригируется гемодинамической разгрузкой и уменьшением ГЛЖ. При наличии далеко зашедших нарушений ДФ использование ирбесартана оказалось предпочтительней [72].

Кроме того, в ряде экспериментальных и небольших клинических исследований совместное использование АРА II и ИАПФ превосходило эффект изолированного

приема представителя каждой из этих групп препаратов по влиянию на выраженность ГЛЖ и содержание ангиотензина II и альдостерона — основных эффекторов фиброза миокарда [73–76].

У больных АГ с ГЛЖ при эффективном гипотензивном ответе на прием одного из блокаторов РААС кандесартан оказывал более выраженное воздействие на ГЛЖ, чем эналаприл. При недостаточной гипотензивной эффективности одного препарата добавление второго блокатора РААС приводило к статистически значимому снижению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). При этом достоверный антифибротический эффект и увеличение уровня матриксных металлопротеаз плазмы, свидетельствующее об уменьшении синтеза коллагена и повышении скорости его распада, были возможны лишь в случае одновременного использования двух блокаторов РААС. В то же время в многоцентровом исследовании САТСН, в котором оценивалось влияние кандесартана и эналаприла на ГЛЖ, оба препарата в равной мере снижали ИММЛЖ [77].

Таким образом, прогноз пациентов, страдающих ХСН и имеющих сохранную систолическую функцию ЛЖ сердца, представляется менее тяжелым, чем у больных с систолической СН. Тем не менее высокая частота осложнений, в том числе сердечно-сосудистых, и наличие клинической симптоматики требуют дальнейшей разработки подходов к диагностике ДД сердца и лечению данной категории больных.

*Список литературы в свободном доступе
выложен на наш сайт www.atmosphere-ph.ru*

Estimation of Prognosis Severity and Approaches to Treatment in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Left Ventricular Systolic Function in View of Evidence-Based Medicine

O.V. Uskova

Almost 40% of in-patients and 80% of out-patients with chronic heart failure demonstrate cardiac diastolic dysfunction. Despite of better survival of such patients vs those suffered with systolic heart failure, parameters of morbidity and mortality remain high and do not decline in this population. It stimulates elaboration of therapeutic treatment, as well as in chronic heart failure patients with low left ventricular ejection fraction.

Key words: diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy, angiotensin-converting enzyme inhibitors.