



**ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ  
кафедра поликлинической терапии лечебного факультета**

# **Актуальные вопросы проведения клинических исследований с участием пациентов с сердечной недостаточностью**

**д.м.н., профессор Ларина Вера Николаевна**

**2018 год**

# Бремя сердечной недостаточности

## РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ

8,5% (12,35 млн. человек) в РФ



У каждого 5-го человека в возрасте старше 70 лет

## ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Декомпенсация ХСН - причина госпитализации каждого 2-го пациента

В течение года повторно госпитализируются 60% больных

Каждая 2-я госпитализация ухудшает прогноз



Общая **СМЕРТНОСТЬ** пациентов с ХСН (6%), превышает популяционную в 10 раз (ОШ=10,1,  $p < 0,0001$ )

## Фармакологическая терапия, рекомендованная пациентам с симптомами СН (NYHA II-IV ФК) с низкой ФВЛЖ

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности
Применение <b>иАПФ</b> рекомендовано в комбинации с бета-блокаторами, у пациентов со сниженной ФВ, в целях уменьшения риска госпитализаций связанных с СН и смерти.	I	A
Применение <b>бета-блокаторов</b> рекомендовано в дополнение к иАПФ, у пациентов со стабильной симптоматикой СН со сниженной ФВ, в целях уменьшения риска госпитализаций связанных с СН и смерти.	I	A
Применение <b>АМКР</b> рекомендовано у пациентов со сниженной ФВ, у которых сохраняются симптомы СН, несмотря на лечение иАПФ и бета-блокаторами, в целях уменьшения риска госпитализаций связанных с СН и смерти.	I	A

# Клинические руководства многих стран рекомендуют лечение, которое ассоциируется с улучшением выживаемости и снижением госпитализаций

 **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ** **Кардиология. 2018;58(S6).** DOI: 10.18087/cardio.2475

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ОССН – РКО – РНМОТ. СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ХРОНИЧЕСКАЯ (ХСН)  
И ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ (ОДСН).  
ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Мареев В. Ю.<sup>1</sup> (сопредседатель рабочей группы), Фомин И. В.<sup>2</sup> (сопредседатель рабочей группы), Агеев Ф. Т.<sup>3</sup>, Беграмбекова Ю. А.<sup>4</sup>, Васюк Ю. А.<sup>4</sup>, Гарганеева А. А.<sup>5</sup>, Гендлин Г. Е.<sup>6</sup>, Глазер М. Г.<sup>7</sup>, Готье С. В.<sup>8</sup>, Довженко Т. В.<sup>9</sup>, Кобалава Ж. Д.<sup>10</sup>, Козиолова Н. А.<sup>11</sup>, Коротеев А. В.<sup>12</sup>, Мареев Ю. В.<sup>17</sup>, Овчинников А. Г.<sup>3</sup>, Перепеч Н. Б.<sup>13</sup>, Тарловская Е. И.<sup>4</sup>, Чесникова А. И.<sup>14</sup>, Шевченко А. О.<sup>4</sup>, Арутюнов Г. П.<sup>4</sup>, Беленков Ю. Н.<sup>7</sup>, Галявич А. С.<sup>15</sup>, Гнязревский С. Р.<sup>16</sup>, Драпкина О. М.<sup>17</sup>, Душляков Д. В.<sup>18</sup>, Лопатин Ю. М.<sup>19</sup>, Ситникова М. Ю.<sup>20</sup>, Скибицкий В. В.<sup>21</sup>, Шляхто Е. В.<sup>22</sup>

**ACC/AHA/HFSA FOCUSED UPDATE**

**2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the  
2013 ACCF/AHA Guideline for the Management  
of Heart Failure**

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America

European Heart Journal Advance Access published May 20, 2016

 **ESC GUIDELINES**

**2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski\* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors\* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volker Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain), Frank Ruschitzka (Switzerland), Frans H. Rutten (The Netherlands), Peter van der Meer (The Netherlands)

Document Reviewers: Gerasimos Filippatos (CPG Review Coordinator) (Greece), John J. V. McMurray (CPG Review Coordinator) (UK), Victor Aboyans (France), Stephan Adenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Nawwar Al-Aziz (UK), John James Atherton (Australia), Johann Bauersachs (Germany), A. John Cannon (UK), Scipione Careri (Italy), Claudio Cecconi (Italy), Antonio Coca (Spain), Perry Elliott (UK), Cetin Erol (Turkey), Justin Ezekowitz (Canada), Covadonga Fernández-Golfín (Spain), Donna Fitzmaurice (UK), Marco Guazzi (Italy)

**Терапия, основанная на доказательствах,  
при сердечной недостаточности и низкой ФВЛЖ**

**Золотым стандартом изучения сравнительной эффективности и безопасности различных медицинских технологий (в т.ч. ЛП) являются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и основанные на них мета-анализы**

## Мета-анализы\*

Систематические обзоры и мета-анализы целесообразно выполнять в случаях, когда существует несколько исследований одинакового или сходного дизайна, посвященных оценке эффективности/безопасности одной и той же медицинской технологии, в частности ЛП.

Результаты этих исследований могут быть однонаправленными (согласованными), но могут и противоречить друг другу (например, в одном исследовании доказано существование эффекта, в другом – нет).

В мета-анализы традиционно принято включать только РКИ, однако на практике в них иногда включают и так называемые квази-РКИ

**Цель мета-анализа** – выявить, изучить и объяснить различия (*обусловленные статистической неоднородностью, или гетерогенностью*) в результатах исследований, и более точно оценить изучаемый эффект.

# Влияние классов препаратов на смертность и госпитализации по поводу ХСН

мета-анализ 47 **РКИ\***, n=1667, *M. Thomsen et al.*, 2016 г.

Препараты	Смертность		Госпитализации по поводу ХСН	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
<b>ИАПФ</b>	0,86	0,81-0,91	0,71	0,65-0,77
<b>БАБ</b>	0,79	0,74-0,85	0,74	0,65-0,84
<b>АМКР</b>	0,82	0,76-0,88	0,78	0,66-0,93
<b>АРАII</b>	0,84	0,72-0,97	0,69	0,59-0,79
Дигоксин	0,99	0,93-1,06	Нет данных	
Ивабрадин	Нет данных		0,86	0,67-1,10

\* - включая CONSENSUS; SOLVD treatment, SOLVD prevention; SAVE; RALES; EPHEBUS; EMPHASIS-HF; US Carvedilol; CIBIS-II; MERIT-HF; BEST; COPERNICUS; Val-HeFT subgroup; CHARM-Alternative

Пересмотр результатов старых РКИ подтвердили высокую эффективность наиболее часто применяемых препаратов (**ИАПФ, АРА, АМКР и БАБ**) для лечения больных с ХСН и низкой ФВ ЛЖ.



# Смертность за период 1987-2008 гг. в 7 странах Европы

(Германия, Греция, Англия и Уэльс, Испания, Франция, Швеция)

Стандартизованные по возрасту  
коэффициенты смертности  
на 100 000 жителей

Средний возраст смерти

1987 г.

54.2

40%

2008 г.

32.6

80.0 лет

82.7 лет

50% летального исхода в момент госпитализации

# Наиболее уязвимые пациенты с СН

Ранняя постгоспитальная смертность

Повторные госпитализации

Уязвимая фаза («vulnerable phase») – с момента выписки из стационара

Комплексная сопутствующая патология у лиц старшего возраста

системный  
провоспалительный  
статус

дисфункция  
эндотелия

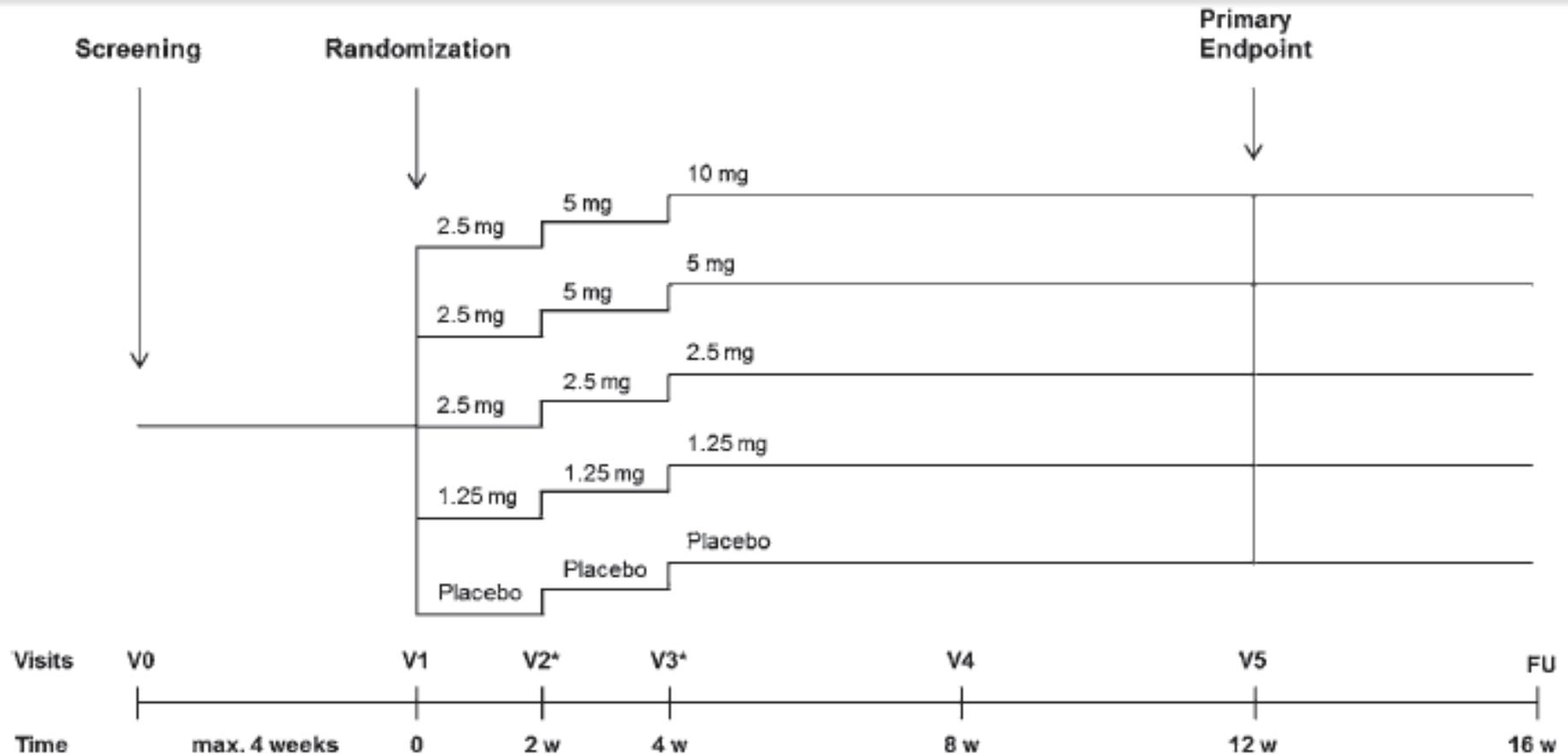
структурные, функциональные  
изменения миокарда



## Недостаточное следование рекомендациям:

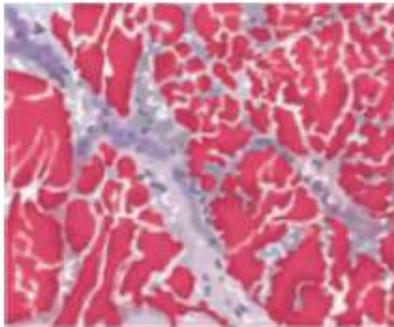
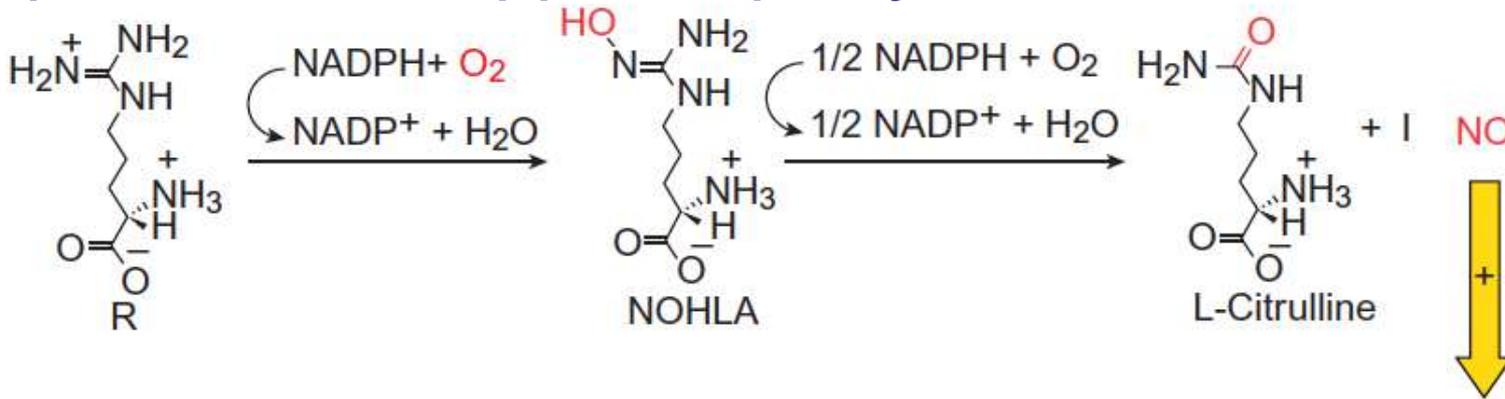
- по приёму конкретных ЛП,
- по приёму доз ЛП
- по титрации доз ЛП

# Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heArT failure Studies (SOCRATES)



Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, проводимое в параллельных группах исследование II фазы с оценкой эффективности и переносимости верицигуата у пациентов с **недавней декомпенсацией СН с нФВЛЖ (SOCRATES-REDUCED)** или сФВЛЖ (**SOCRATES-PRESERVED**).

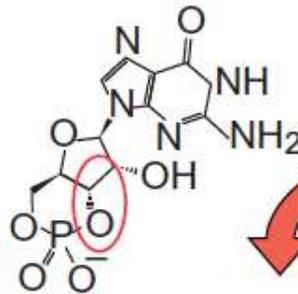
# Фармакологические эффекты верицигуата, биологические последствия



Уменьшение фиброза

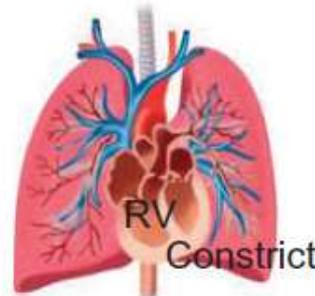


Замедление воспаления



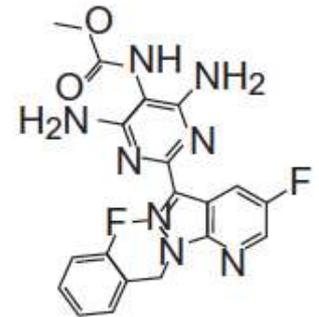
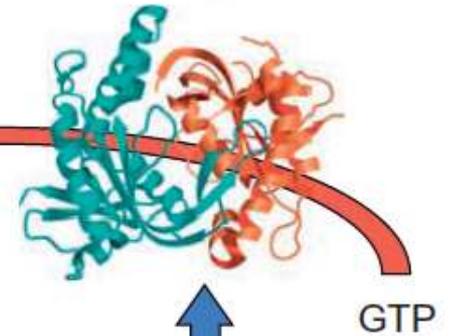
трансформирующий  
Фактор роста  $\beta$

протеин  
киназа G



уменьшение  
лёгочной  
гипертензии

уменьшение  
гипертрофии



**Веригуат**

пероральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы

# Конечные точки

SOCRATES-REDUCED ФВЛЖ<45%

(n = 456)

SOCRATES-PRESERVED ФВЛЖ>45%

(n = 477; 48% женщин; 73 ± 10 лет; ФП 40%)



**Хорошая переносимость верицигуата**



**Изменение уровня NT-proBNP**



**Изменение иОЛП**



**Качество жизни**

(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)

# Уроки клинических исследований при ХСН

«Лекарственные препараты, когда их изучают в лаборатории и в небольших клинических исследованиях I-II фазы не всегда оправдывают наши ожидания в рандомизированных клинических исследованиях....».

Prof. R. de Boer, 2018, Vien



Открытыми остаются вопросы о том, как верно разработать дизайн исследования и в каких популяциях пациентов применение ЛП будет наиболее эффективным и экономически оправданным, чтобы получить истинные результаты.

# Конечные точки

SOCRATES-REDUCED ФВЛЖ<45%

SOCRATES-PRESERVED ФВЛЖ>45%



Изменение уровня NT-proBNP



Изменение иОЛП



**Качество жизни**

(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)

## Ошибки в проведении рандомизации...

Для отбора пациентов и стратификации в группы исследования использовалась

**комбинация:**

•клинический диагноз, признаки застоя с необходимостью назначения диуретиков, ФВ ЛЖ, повышенный уровень NT-proBNP, дилатация ЛП (и, при ФВЛЖ> 45%).

# Новая классификация сердечной недостаточности (2016 г.)

## Фенотипы СН – верное ли решение?

• Heart failure with preserved, mid-range and reduced EF

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
<b>CRITERIA</b>	1	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>
	2	LVEF <40%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

ESC HF GL 2016: Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

<b>HFrEF</b> (СН со сниженной ФВ ЛЖ)	<b>HFmrEF</b> (СН с ФВ 40-49%)	<b>HFpEF</b> (СН с сохранённой ФВ ЛЖ)
Симптомы ±Признаки <sup>1</sup>	Симптомы ±Признаки <sup>1</sup>	Симптомы ±Признаки <sup>1</sup>
ФВ ЛЖ <40%	ФВ ЛЖ 40-49%	ФВ ЛЖ ≥50%
-----	1. повышение уровня НУП <sup>2</sup>  2. Хотя бы один доп. критерий: а. структурное заболевание сердца (ГЛЖ и/или ув. ЛП) б. диастолическая дисфункция	1. повышение уровня НУП <sup>2</sup>  2. Хотя бы один доп. критерий: а. структурное заболевание сердца (ГЛЖ и/или ув. ЛП) б. диастолическая дисфункция

## **Фракция выброса левого желудочка. Недостатки при использовании в РКИ в качестве основной конечной точки**

- значительная вариабельность при определении
- ошибки при измерении
- пороговое значение (например, 40%) – для идентификации пациентов с низкой и промежуточной ФВЛЖ

**Не следует забывать, что идея о применении ФВЛЖ в РКИ как главного критерия пришла 30 лет назад...**

**ФВЛЖ может быть вторичным маркером для других показателей, которые являются важными детерминантами исходов или эффективности терапии:**

- возраст,
- пол,
- этиология дисфункции ЛЖ,
- ФП,
- сопутствующая патология,
- NT-proBNP

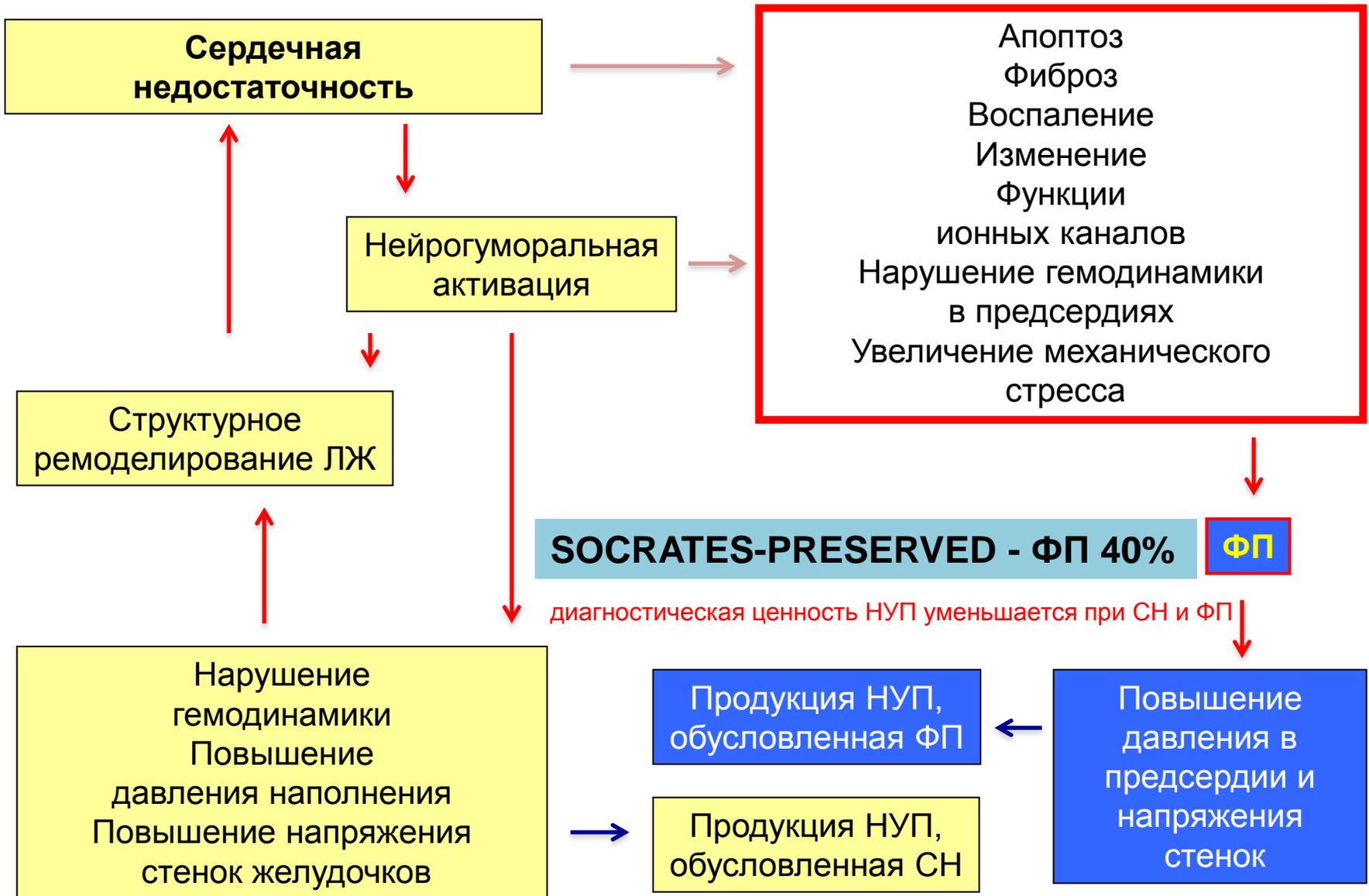
## NT-proBNP – полезный ли косвенный критерий оценки эффективности вмешательства для фазы II клинического исследования при СН?

- NT-proBNP – наиболее точный, простой, широко доступный и используемый прогностический маркер у пациентов с ХСН
- **+**
- косвенный показатель клинического улучшения - в РКИ

### Ограничения:

- NT-proBNP в первые 24 часа декомпенсации СН - не является высокочувствительным предиктором неблагоприятного прогноза.

# Патогенетические связи между ФП и выработкой НУП, при наличии или отсутствии СН



# Причины повышения уровня натрийуретических пептидов

Происхождение	Причины
Сердечные	<ul style="list-style-type: none"><li>• Сердечная недостаточность</li><li>• Острый коронарный синдром</li><li>• Эмболия ветвей легочной артерии</li><li>• Миокардиты</li><li>• Гипертрофия левого желудочка</li><li>• Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия</li><li>• Патология клапанов сердца</li><li>• Врожденные пороки сердца</li><li>• Предсердная и желудочковая тахикардия</li><li>• Хирургические манипуляции с вовлечением сердца</li><li>• Легочная гипертензия</li></ul> <p><b>препятствия для верной интерпретации результатов при СН</b></p>
Несердечные	<ul style="list-style-type: none"><li>• Старший возраст</li><li>• Ишемический инсульт</li><li>• Субарахноидальное кровоизлияние</li><li>• Почечная недостаточность</li><li>• Нарушение функции печени (главным образом цирроз печени с асцитом)</li><li>• Паранеопластический синдром</li><li>• Хроническая обструктивная болезнь легких</li><li>• Тяжелая инфекция, включая пневмонию и сепсис</li><li>• Ожоги тяжелой степени</li><li>• Анемия</li></ul>

## NT-proBNP – полезный ли косвенный критерий оценки эффективности вмешательства для фазы II клинического исследования при СН? (1)

- ЛП, улучшающие прогноз (*ИАПФ, БАБА, АМКР*), снижают уровень НУП.
- Диуретики - наиболее эффективны в снижении концентрации НУП,

Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, проводимое в параллельных группах исследование III фазы с определением числа ключевых событий (*СС смерть и госпитализации по поводу СН*), направленное на изучение эффективности и безопасности применения Веригуата - у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (**VICTORIA**)

- Лечение, которое вызывает длительное снижение НУП должно приводить к улучшению прогноза. Если эта гипотеза верная, то необходима проверка временем и ряд проспективных исследований

# Как улучшить результаты клинических исследований с участием пациентов с СН?

**1. Фокус на конечной цели лечения** (которая важна для пациента, врача или общества, предпочтительно для всех трёх категорий):

- Улучшение (предупреждение ухудшения) симптомов и самочувствия;
- Уменьшение инвалидности и заболеваемости;
- Поддержание независимости или продление жизни.

*В качестве альтернативы возможно рассмотреть вмешательство, которое **упрощает лечение и/или снижает стоимость лечения***

# Как улучшить результаты клинических исследований с участием пациентов с СН? (1)

2. Цели лечения должны определять **популяцию пациентов**, их количество и **длительность** исследования

Применение «обогащённых критериев» при разработке дизайна РКИ:

• **Определение популяции пациентов** (*достаточно подверженной риску развития ожидаемых конечных точек*)

• **Репрезентативность и гомогенность выборки** (*возраст, сопутствующая патология и др..*)

• **Выбор критерия, подтверждающего диагноз СН** (*например, NT-proBNP или BNP*)

• **Особенности пациентов** – для учёта терапевтических исходов

➤ для пациентов с тяжёлыми прогрессирующими симптомами большинство важных конечных точек не будут актуальны, например, продолжительность жизни, а важно будет облегчение симптомов.

➤ для пациентов с маловыраженной клинической симптоматикой и благоприятным прогнозом продолжительность жизни будет наиболее важной целью.

# Как улучшить результаты клинических исследований с участием пациентов с СН? (1)

## 3. Определение оптимальной медикаментозной терапии

- лечение должно иметь **существенную пользу**, чтобы убедить врача и пациента принимать дополнительные ЛП

или

- **упростить лечение**, чтобы рассматривать другое вмешательство в качестве избыточного (ненужного)

## Как улучшить результаты клинических исследований с участием пациентов с СН? (2)

Важно, чтобы рекомендации по СН включали в себя и комплекс мер, более широко содействующих **улучшению самочувствия пациентов**

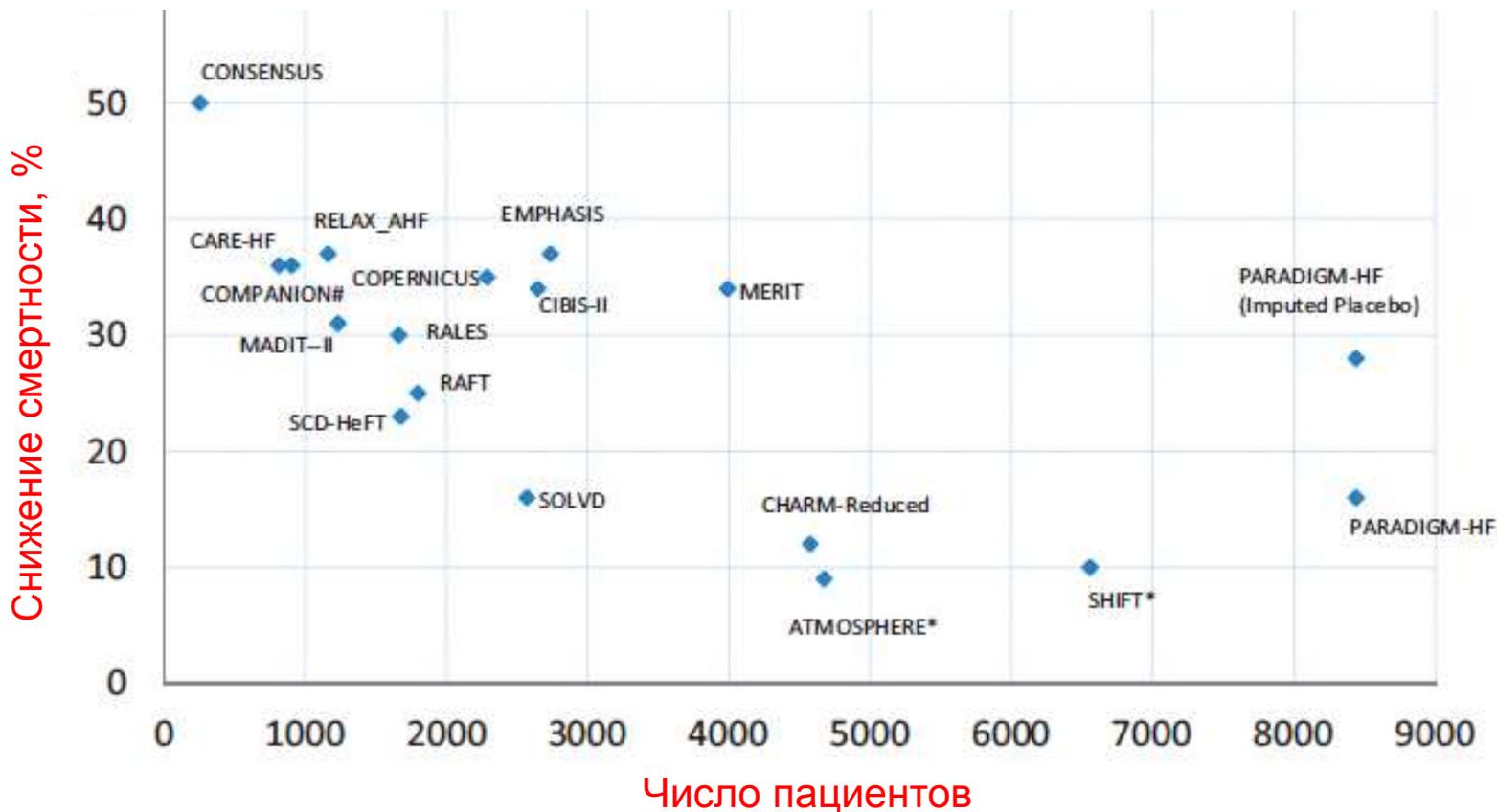
*Существует точка зрения, что для СН, системы здравоохранения, в отличие от многих других заболеваний, менее желательно платить за лечение, которое улучшает только симптомы, но не прогноз...*



Если фокус исследований будет сохраняться на заболеваемости и смертности, то в дальнейшем, безусловно, необходимы крупные РКИ.

Большинство РКИ, которые внесли революционный вклад в ведение пациентов с СН, включали менее 3000 пациентов и большинство из них были преждевременно прекращены из-за очевидного положительного эффекта изучаемого ЛП

## Сравнение числа участников исследований и снижение смертности в % в клинических исследованиях по сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ



## Как улучшить результаты клинических исследований с участием пациентов с СН? (3)

Если лечение высоко эффективное и вероятно будет рентабельным, то в дальнейшем не нужны крупные РКИ

С увеличением затрат и комплексности оказания медицинской помощи, практическая клиническая ценность от небольшого эффекта вызывает вопросы и становится потенциально непозволительной

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 11, 2014

VOL. 371 NO. 11

## Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D.,  
Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D.,  
Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,  
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees\*

### PARADIGM-HF

- многоцентровое двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование, **8442 пациентов** (18 лет и старше), ХСН II - IV ФК NYHA, ФВ≤40% (медиана наблюдения 27 месяцев)
- Применение **сакубитрила/вальсартана** оказалось более эффективным, чем эналаприл, как для **снижения госпитализации** по поводу декомпенсации ХСН, так и риска **летального исхода** (ОШ 0,80, p<0,001).

**Класс I, уровень доказанности B**

Чтобы получить класс 1 уровень доказанности А необходимы подтверждающее исследование с участием аналогичной популяции пациентов, которое, маловероятно будет проводиться

# Заключение

## 1. Приоритетные цели для будущих исследований:

- Предупреждение декомпенсации СН
- Анализ причин прогрессирования заболевания
- Лечение сопутствующей патологии (*особенно в старшем возрасте*)
- Улучшение качества жизни
- Уменьшение госпитализаций в связи с СН и сердечно-сосудистой смертности

**2. Комбинированная конечная точка**, включающая заболеваемость и смертность обеспечивает более надёжную оценку эффективности и безопасности для жизненно важных исследований при СН

## 3. Вопросы, требующие доработки:

- Декомпенсация СН амбулаторных больных - *как конечная точка*
- Улучшение функционального состояния и КЖ – *как конечные точки*
- Декомпенсация СН без дальнейшей госпитализации – *как дополнительная конечная точка*

возможность выполнять повседневную активность и иметь хорошее качество жизни становятся всё более актуальными в свете глобального старения популяции пациентов с СН и увеличения продолжительности жизни

**Благодарю за Ваше время**

