

Арутюнов А. Г.

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ

УДК 616.12–008.46–036.12

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕКОМПЕНСАЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ, ПРОГНОЗ, ФЕНОТИП ПАЦИЕНТА, ХСН

KEYWORDS: CIRCULATORY DECOMPENSATION, PROGNOSIS, PATIENT PHENOTYPE, CHF

Ссылка на эту статью: Арутюнов А. Г. Клинические исследования у пациентов с декомпенсацией кровообращения. Возможные пути оптимизации. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;85 (4):250–253

РЕЗЮМЕ

Проблема декомпенсации ХСН была и остается одной из наиболее острых в современной кардиологии. Декомпенсация ХСН в странах Европы является причиной 5% всех неотложных госпитализаций и встречается у 10% всех находящихся в стационарах пациентов. Как правило, больные ХСН – это пожилые люди, имеющие большое количество сопутствующих заболеваний, что делает прогноз этих пациентов неблагоприятным. Введение понятия фенотип пациента с СН позволит врачу уже на начальном этапе ведения больного выбрать стратегию и тактику лечения, иметь представление о его прогнозе.

SUMMARY

The issue of decompensated CHF has been one of the most burning in current cardiology. In European countries, decompensated CHF causes 5% of all urgent hospitalizations and is observed in 10% of all admitted patients. Generally, patients with CHF are elderly people with many comorbidities, which makes prognosis of such patients unfavorable. Introduction of the notion of HF patient phenotype will allow physicians to choose a strategy and tactics for the treatment and to have an idea of the prognosis already during early management of the patient.

Знаковые явления последнего десятилетия – достоверное увеличение продолжительности жизни, снижение смертности от острого ИМ и от сердечно-сосудистых событий, в первую очередь, снижение внезапной сердечной смерти, привели к увеличению в популяции числа пациентов, страдающих ХСН, и, следовательно, к увеличению случаев декомпенсации кровообращения, требующих госпитализации. Современные демографические тенденции, успехи в лечении острых состояний, позволяют предполагать, что рост числа больных ХСН и рост количества госпитализаций по поводу декомпенсации будет продолжаться и в обозримом будущем.

Ezekowitz JA с соавт. (2009 г.) [1], проанализировав развитие болезни после перенесенного острого ИМ у 7733 пациентов старше 65 лет, установили, что у 71% пациентов, не имевших клинических признаков недостаточности кровообращения в период госпитализации, эти признаки развились в течение последующих 5 лет, причем 2/3 всех случаев – в первый год после ИМ. Смертность в последующие 5 лет составила 39,1% в популяции больных, имевших признаки недостаточности кровообращения в остром периоде болезни, и 26,7% в популяции без признаков недостаточности кровообращения в остром периоде. Сопоставляя полученные данные с более ранними, авторы отмечают, что смертность за десятилетие сократилась на четверть и на четверть увеличилось число пациентов с ХСН.

Прогноз пациентов, госпитализируемых по поводу декомпенсации кровообращения, остается очень тяжелым.

Felker GM с соавт (2004 г.) [2] в исследовании OPTIME CHF с участием 949 пациентов установили, что на смертность пациентов с декомпенсацией кровообращения в течение 60 дней оказывают влияние возраст пациента, низкое САД, уровень азота мочевины, ФК ХСН и уровень Na^+ в крови, в то время как на частоту госпитализаций, помимо перечисленных факторов, оказывало влияние количество госпитализаций за предшествовавшие 12 месяцев. Аналогичные прогностически значимые факторы выявлены в регистре OPTIMIZE-HF и в ретроспективном исследовании EFFECT [3]. Уровни летальности в остром периоде декомпенсации достигали в этих исследованиях 9%. Такой уровень смертности остается на протяжении последних десятилетий неизменным, несмотря на возросший уровень назначения иАПФ, β -АБ, диуретиков. Создалась парадоксальная ситуация, когда в лечении стабильной хронической недостаточности кровообращения достигнут значимый прогресс, а в лечении острой декомпенсации кровообращения уровень смертности остался без изменений. Не менее парадоксальна и ситуация с медикаментозным влиянием на выраженность основных симптомов декомпенсации – одышки и отеков. Современные препараты быстро и эффективно их купируют у большинства больных, но их коррекция не приводит к улучшению исходов заболевания, оцениваемых по уровню смертности и регоспитализаций.

Даже беглый анализ последних контролируемых клинических исследований препаратов подчеркивает слож-

ность реального положения дел. Внутривенное введение короткодействующего антагониста рецепторов эндотелина тезосертана в исследовании VERITAS [4] у 1 435 пациентов в возрасте 70 лет, имеющих ФВ 29% (пациенты группы сравнения получали плацебо) не повлияло на частоту развития комбинированного показателя смерть + прогрессия недостаточности кровообращения. При этом препарат не оказал влияния и на выраженность одышки.

Внутривенное введение левосимендана (исследование LEAV) – сенситизатора кальция, влияющего на величину и выраженность зоны станинга кардиомиоцитов после реперфузии, 61 пациенту (контроль–плацебо), у которых развилась симптоматика недостаточности кровообращения через 48 часов после первичного коронарного вмешательства (все больные с ОКС с подъемом ST), не привело к различию между группами уровня NT-proBNP, частоты аритмий и неблагоприятных исходов. Первичной конечной точкой этого исследования была оценка влияния препарата на ЭхоКГ параметр WMSI (индекс подвижности стенок сердца). На 5-е сутки показатель улучшился в группе активного лечения, при этом количество случаев гипотензии было больше в группе левосимендана по сравнению с плацебо (67% против 36%, $p=0,029$).

В исследовании REVIVE-II левосимендан сравнивался с плацебо у пациентов с ФВ <35%, госпитализированных по поводу декомпенсации кровообращения и сохраняющегося чувства нехватки воздуха, несмотря на терапию мочегонными и вазодилататорами. В исследование включено 600 пациентов (средняя ФВ 23%). 70% пациентов имели выраженные отеки. Среднее САД равнялось 116 мм рт. ст. Эффект оценивался пациентами на 6, 24 час и 5-й день лечения. Терапия левосименданом привела к улучшению клинического состояния, уменьшению числа пациентов, нуждавшихся во внутривенном введении диуретиков (15% против 26% на терапии плацебо), но не повлияла на смертность – 35 летальных исходов в группе плацебо и 45 в группе лечения левосименданом (различие недостоверно).

В исследовании SURVIVE сравнивался эффект левосимендана и добутамина у пациентов с острой СН и ФВ <30%, имевших выраженную одышку, холодные кожные покровы, олигурию и низкое САД. Цель исследования: оценить влияние препарата на общую смертность. В исследование включено 1327 пациентов. За 5 суток в группе левосимендана умерли 29 пациентов, в группе добутамина – 40. В интервале 30–180 дней этот показатель сравнивался (94 события в каждой группе). Таким образом, было отмечено короткое положительное влияние левосимендана. Влияния на отдаленные события не обнаружено [5, 6].

Внутривенное введение толваптана – блокатора V2 рецепторов вазопрессина, оказывающего мочегонный эффект, больным с декомпенсацией ХСН. Через 9,9 месяцев лечения в группе лечения толваптаном умерли 537 (25,9%)

пациентов, в группе плацебо – 543 (26,3%) Не различались также частота и выраженность прогрессии ХСН [7–9].

Внутривенное введение антагониста аденозиновых рецепторов А1 ролофилина. Предполагалось, что блокада аденозиновых рецепторов А1 может оказать влияние на почечную функцию и смертность у больных с декомпенсацией кровообращения. Эффект терапии ролофилином сравнивался с плацебо. Терапия препаратом не повлияла на смертность или регоспитализации, но уменьшила выраженность симптомов декомпенсации [10].

Внутривенное введение серелаксина – рекомбинантной формы человеческого серелаксина 2, синтезирующегося как у мужчин, так и у женщин (его концентрация резко увеличивается при беременности). Препарат понижает тонус сосудов, периферическое сосудистое сопротивление и уменьшает задержку жидкости в организме. В единственном крупном исследовании RELAX-AHF (включен 1161 пациент с декомпенсацией кровообращения) применение препарата привело к снижению выраженности симптомов декомпенсации и смертности в течение 6 месяцев на 37%. Следует отметить, что пациенты с гипотензией в исследование не включались [11].

Таким образом, наиболее успешными (универсальными?) препаратами, начиная с 1970-х годов XX века, остаются петлевые диуретики, вазодилататоры и положительные инотропные препараты.

В сложившейся ситуации уместен вопрос: почему не удается разработать новые препараты и тактику лечения синдрома острой декомпенсации? По-видимому, однозначного ответа не может быть. Анализ ситуации позволяет предполагать следующее. Пациенты с декомпенсацией кровообращения – это гетерогенная группа пациентов, имеющих сходные клинические проявления манифеста болезни. Группы больных различаются по ФВ (сохраненная или систолическая дисфункция), степени перегрузки объемом, уровню почечной дисфункции и САД. Трудно предположить, что одинаковые подходы к лечению будут в равной мере эффективны у столь различных пациентов. Возможно, следует идти не только по пути создания препаратов, но и стратегий лечения для «узких» групп пациентов (пациентов различных фенотипов), как, например, это произошло в лечении ОКС (с и без подъема сегмента ST) или в лечении ХОБЛ.

В клинике внутренних болезней в последние годы стал внедряться термин «фенотип пациента». Клинический смысл этого термина несколько отличается от общепринятого биологического – фенотип формируется на основе генотипа, опосредованного рядом внешнесредовых факторов и предполагает, что это характерный признак или комбинация таких признаков, которые описывают различия между пациентами с декомпенсацией кровообращения, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания,

смерть). Фенотипирование дает возможность формировать группы пациентов со сходными прогностическими, клиническими и иными характеристиками, что в повседневной практике врача позволяет выбрать оптимальную тактику лечения. Количество сформированных фенотипов может быть огромным, но отличить фенотип, представляющий реальную значимость для повседневной практики, от мало-значимого позволит анализ данных регистров.

Доминирующая концепция, объясняющая развитие декомпенсации кровообращения – это гемодинамическая концепция, основанная на повышении уровня давления заполнения ЛЖ. К сожалению, эта концепция не учитывает многогранность декомпенсации, в частности, кардиоренальное взаимодействие, системную гипоксию, влияние анемии и т.д. А потому маловероятно, что один препарат (как правило, прямо или косвенно влияющий на уровень давления заполнения ЛЖ) сможет изменить ситуацию. Новый препарат обычно сравнивают с плацебо на фоне стандартной терапии. Однако сравнимой стандартной терапии в контролируемых исследованиях, как правило, не бывает. Она значительно разнится из-за гетерогенности групп пациентов. При анализе клинических исследований часто используют такой параметр, как процент пациентов, находящихся на мочегонной терапии, но дозы мочегонных препаратов разнятся настолько, что можно, а скорее всего, следует говорить о множестве подгрупп. Аналогичная ситуация при использовании положительных инотропных препаратов, вазодилататоров и т.д. Таким образом, проблема стандартизации базовой терапии требует существенной доработки и судя по всему, вряд ли выполнима. Не следует забывать, что терапия, предшествующая декомпенсации кровообращения, разнится настолько, что соответствие двух пациентов одному критерию, например, величине ФВ, позволяет говорить об их клинической идентичности с большим допущением.

По-видимому, преодолеть эту сложность можно будет, отказавшись от сравнения одного препарата с плацебо или другим, а перейдя к сравнению стратегий лечения пациентов, сопоставимых по длительности развития болезни в период до декомпенсации, по выраженности поражения органов-мишеней, по сопутствующим коморбидным состояниям. Нам представляется, что отказ от методического подхода к группе больных с декомпенсацией, как к единой группе, и разработка метода градации пациентов с декомпенсацией на основе ведущих клинических признаков позволит оценить эффект лечения в отношении коррекции симптомов декомпенсации и отдаленных результатов.

В этой связи анализ клинического «портрета» современного пациента с клиникой декомпенсации кровообращения в условиях реальной клинической практики становится важной задачей. Решение этой задачи видится нам в создании регистров. Именно в регистрах можно оценить встречаемость признаков в реальной практике и их влияние на про-

гноз. В качестве примера приводим проанализированные фенотипы пациентов с декомпенсацией кровообращения и пневмонией в регистре Павловской больницы: пневмония + анемия, пневмония + хроническая болезнь почек (ХБП), пневмония + дефицит тощей массы тела, пневмония + ХБП + анемия, пневмония у пациента с ФВ >40%/<40%, пневмония у пациента >65 лет/<65 лет, пневмония + лейкопения, пневмония + гипотермия и т.д. Анализ клинической ситуации (прогноз, исходы, лечение), выполненный на основе фенотипического восприятия пациентов, показал, что прогноз зависит именно от типа «клинического портрета» пациента и радикально отличается в каждом конкретном случае от прогноза для популяции больных, сформированных по принципу соответствия только двум ключевым признакам в целом (например, декомпенсация + пневмония).

Представляется целесообразным пересмотреть принцип формирования первичной конечной точки при исследовании декомпенсации кровообращения. Какой параметр может быть выбран в качестве первичной конечной точки в исследованиях, посвященных изучению декомпенсации кровообращения? Простое перечисление параметров, влияние на которые рассматривается как конечная цель исследования, не занимает много места – это различные биомаркеры, частота (количество) повторных госпитализаций, клинические симптомы, характеризующие течение недостаточности кровообращения, например, выраженность одышки, сердечно-сосудистая смертность и, бесспорно, самый главный параметр – общая смертность. Легко видеть, что последовательность перечисления отражает ценность и значение конкретной конечной точки для клинической практики. Формулирование требований к формированию конечной точки исследования на этапе планирования исследования просты и хорошо известны – это получение действительно новых знаний и на их основе оптимизация организации оказания медицинской помощи, в том числе изменение стандартов лечения. Исследования такого масштаба с конечной столь значимой точкой встречаются очень редко – в отличие от исследований с суррогатными конечными точками, которые явно доминируют.

Разумеется, планирование суррогатных конечных точек – не менее трудная задача, ее клинический смысл должен быть очевиден и иметь практическую направленность, причем результаты исследований должны носить универсальный характер. Но как этого достичь, если критерии включения в исследование практически полностью исключают характерную для реальной практики коморбидность пациентов? Ведь в реальной практике значения ФВ, уровень гемоглобина, объем и характер получаемой терапии, возраст и целый ряд других параметров разнятся настолько, что использование на практике результатов исследований, полученных на основе анализа данных применения конкретного препарата, становится затруднительным.

Рассмотрим несколько наиболее часто встречающихся конечных точек в исследованиях декомпенсации кровообращения.

Смертность (общая или специфическая, например сердечно-сосудистая)

В современной клинической практике нет препарата, который мог бы снизить общую смертность. Если это происходит, то только за счет снижения наиболее значимой составляющей – общей смертности. Справедливо ли такое утверждение для пациентов с декомпенсацией кровообращения? Можно ли отказаться от определения общей смертности, склонившись к определению наиболее значимой ее составной части – сердечно-сосудистой смертности? Скорее всего, нет (!) – в период декомпенсации летальный исход наступает от целого спектра причин: ТЭЛА, острый ИМ, пневмония, отек легких и т. д. В этой связи именно общая смертность должна рассматриваться, как единственное и однозначное мерило изучаемого воздействия, как «золотой стандарт».

Регоспитализации

При всей очевидности самого факта госпитализации не очевидна ее причина (низкая комплаентность, истинное прогрессирование недостаточности кровообращения, снижение насосной функции сердца в результате очередного острого ИМ и т. д.). Не следует также опираться на такой параметр, как продолжительность госпитализации, поскольку этот параметр очень часто зависит не от тяжести состояния, а от принятых стандартов ведения пациента.

Количество дней без госпитализации

Представляется, что параметр «количество дней без госпитализации» при приемлемом уровне приверженности пациента к лечению будет более объективным параметром еще и потому, что причиной госпитализации может быть не только декомпенсация кровообращения,

но и некардиальные нарушения. Анализ именно этого параметра позволит ответить на вопрос, какая стратегия ведения пациента наиболее оптимальна.

ЧДД, динамика веса пациента, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)

Одышка у больного с декомпенсацией кровообращения обусловлена перегрузкой объемом и при эффективной мочегонной терапии, как правило, корригируется в первые часы лечения, что нивелирует ее ценность. Попытки объективизации оценки одышки за счет применения визуально-аналоговых шкал мало приемлемы у тяжелых больных в отделениях интенсивной терапии. Во многом динамика одышки зависит от исходного состояния миокарда и величины митральной регургитации. Динамика веса пациента зависит не только от класса мочегонного препарата, его дозы, но и от исходного состояния почек, в частности, от исходного уровня СКФ.

Что предлагает наша группа? На основе результатов регистра Павловской больницы и регистра ОРАКУЛ отказаться от ожидательной тактики и утопической надежды на универсальный эффект какого-то нового препарата и сконцентрироваться на планировании и проведении широкомасштабных регистровых исследований декомпенсации кровообращения. Представляется целесообразным формирование регистров на основе фенотипов пациентов с декомпенсацией кровообращения. Именно такой вектор в планируемых исследованиях позволит приблизить исследования к реалиям повседневной практики; сформировать прогностическое правило для конкретной клинической группы пациентов; определиться с обоснованным выбором оптимальной лечебной тактики. Планирование таких исследований возможно только под эгидой Российского национального профессионального общества терапевтов или Евразийского общества терапевтов. Обсуждение вопросов планирования и организации национальных полномасштабных регистров на основе фенотипического» подхода на предстоящих съездах этих обществ видится нам, как важное и обязательное мероприятие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *JACC* 2009 Jan 6;53 (1):13–20.
2. Felker GM, Leimberger JD, Callif RM et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2004 Dec;10 (6):460–466.
3. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *J Am Med Assoc.* 2003 Nov 19;290 (19):2581–2587.
4. McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G et al. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA.* 2007 Nov 7;298 (17):2009–2019.
5. Packer M, Colucci W, Fisher L et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Failure.* 2013 Apr;1 (2):103–111.
6. Califf RM. Better late than never: a welcome publication of tardy clinical trial results. *JACC Heart Failure.* 2013 Apr;1 (2):112–114.
7. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST outcome trial. *JAMA.* 2007 Mar 28;297 (12):1319–1331.
8. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: The EVEREST clinical status trials. *JAMA.* 2007 Mar 28;297 (12):1332–1343.
9. Yancy CW. Climbing the mountain of acute decompensated heart failure: the EVEREST trials. *JAMA.* 2007 Mar 28;297 (12):1374–1376.
10. Massie BM, O'Connor CM, Metra M et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2010 Oct 7;363 (15):1419–1428.
11. Teerlink JR, Cotter G, Davidson BA et al. Serelaxin, recombinant human relaxin – 2, for treatment acute heart failure (RELAX-AHF): a randomized, placebo – controlled trial. *Lancet.* 2013 Jan;381 (9860):29–39.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 31/03/2014