



Эффективность и безопасность применения ацетазоламида у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса NYHA: протокол открытого проспективного рандомизированного многоцентрового исследования (ОРИОН-А)

Рубаненко О. А.¹, Рубаненко А. О.¹, Виллеальде С. В.², Дупляков Д. В.^{1,3}

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения ацетазоламида, назначаемого внутрь пациентам с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на госпитальном этапе в течение 72 ч с момента поступления, по сравнению со стандартной терапией.

Материал и методы. В открытое проспективное рандомизированное многоцентровое исследование планируется включить 400 пациентов, поступивших в экстренном порядке с декомпенсацией ХСН II-IV функционального класса NYHA, находящихся на стационарном лечении: по 200 пациентов в группе стандартной терапии и группе с добавлением ацетазоламида в таблетированной форме. Первичная конечная точка включает количество пациентов, достигших компенсации в соответствии с критериями прекращения диуретической терапии. Вторичные конечные точки следующие: увеличение объема выделенной мочи в первые 72 ч госпитализации (с момента рандомизации), снижение веса, натрийурез (оценка в суточной моче), длительность госпитализации, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, смерть от любых причин в течение 90 дней, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 90 дней, смерть от декомпенсации ХСН или острой декомпенсации сердечной недостаточности в течение 90 дней, количество пункций плевры и перикарда, выполненных за период госпитализации, количество баллов по шкале ШОКС при выписке из стационара, тест 6-минутной ходьбы при выписке из стационара. Планируемая длительность наблюдения — госпитальный период с оценкой клинической картины и лабораторных параметров. Телемедицинский контакт с пациентами проводится через 14, 30 и 90 дней с использованием структурированного опросника.

Заключение. Анализ клинических, лабораторных и эхокардиографических параметров на фоне применения таблетированной формы ацетазоламида позволит определить критерии эффективности диуретической терапии у пациентов с декомпенсацией ХСН в краткосрочном и долгосрочном периодах.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диуретики, ацетазоламид.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov NCT05802849.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ФГБУ Национальный медицинский исследова-

тельский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Рубаненко О. А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Рубаненко А. О. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Виллеальде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olesya.rubanenko@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 30.05.2023

Рецензия получена 16.06.2023

Принята к публикации 02.08.2023



Для цитирования: Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Виллеальде С. В., Дупляков Д. В. Эффективность и безопасность применения ацетазоламида у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса NYHA: протокол открытого проспективного рандомизированного многоцентрового исследования (ОРИОН-А). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5477. doi:10.15829/1560-4071-2023-5477. EDN RQEOXG

Efficacy and safety of acetazolamide in patients with NYHA class II-IV decompensated heart failure: protocol of an open-label prospective randomized multicenter study (ORION-A)

Rubanenko O. A.¹, Rubanenko A. O.¹, Villevalde S. V.², Duplyakov D. V.^{1,3}

Aim. To study the efficacy and safety of acetazolamide administered orally to patients with decompensated heart failure (HF) at the hospital stage within 72 hours from admission, compared with standard therapy.

Material and methods. This open-label, prospective, randomized, multicenter study is planned to include 400 patients urgently admitted to hospital with NYHA class II-IV decompensated HF: 200 patients each in the standard therapy group and additional acetazolamide (tablets) group. The primary endpoint includes the number of patients who achieved compensation in accordance with the criteria for diuretic therapy discontinuation. There are secondary endpoints: increase in urine output in the first

72 hours of hospitalization (since randomization), weight loss, 24-hour natriuresis, length of stay in hospital, length of stay in the intensive care unit, 90-day any-cause death, 90-day cardiovascular death, 90-day death due to chronic HF decompensation or acute decompensated HF, the number of pleuro- and pericardiocentesis episodes during the hospitalization, scale for clinical condition assessment of HF patient (SHOKS) at discharge from the hospital, 6-minute walk test at discharge from the hospital. The planned follow-up duration is a hospital period with an assessment of the clinical picture and laboratory parameters. Telemedicine contact with patients is carried out after 14, 30 and 90 days using a structured questionnaire.

Conclusion. Analysis of clinical, laboratory and echocardiographic parameters of patients using acetazolamide tablets will make it possible to determine the criteria for the effectiveness of diuretic therapy in patients with decompensated HF in the short and long term.

Keywords: heart failure, diuretics, acetazolamide.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov NCT05802849.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ³V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Russia.

Rubanenko O. A.* ORCID: 0000-0001-9351-6177, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
olesya.rubanenko@gmail.com

Received: 30.05.2023 **Revision Received:** 16.06.2023 **Accepted:** 02.08.2023

For citation: Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Villevalde S. V., Duplyakov D. V. Efficacy and safety of acetazolamide in patients with NYHA class II-IV decompensated heart failure: protocol of an open-label prospective randomized multicenter study (ORION-A). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5477. doi:10.15829/1560-4071-2023-5477. EDN RQEOXG

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, обусловленный нарушением способности сердца к наполнению и опорожнению, что связано с дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, приводящим к гипоперфузии органов и систем и появлению таких жалоб и признаков, как одышка, слабость, сердцебиение, повышенная утомляемость, отеки вследствие задержки жидкости в организме [1].

Основными причинами ХСН выступают артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, реже кардиомиопатии, перикардит, метастатические поражения миокарда, отмечается увеличение роли инфаркта миокарда и сахарного диабета как причин ХСН. Необходимо отметить, что до 50% пациентов имеют сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), при этом ее распространенность прогрессивно увеличивается ежегодно.

Распространенность ХСН I-IV функционального класса (ФК) за период с 1998г по 2017г увеличилась с 6,1 до 8,2%, а ХСН III-IV ФК — с 1,8 до 3,1%. Наблюдается увеличение компонентности терапии и расширения базисного лечения пациентов с ХСН, что обусловлено снижением темпов прироста показателя распространенности заболевания к 2007–2017гг. Прогноз пациентов неблагоприятен: при ХСН I-II ФК медиана времени дожития составляет 8,4 (95% доверительный интервал (ДИ): 7,8–9,1) года, а при ХСН III-IV ФК — 3,8 (95% ДИ: 3,4–4,2) года [2].

При декомпенсации ХСН важное клиническое значение имеют повторные госпитализации, которые связаны с худшим прогнозом и прогрессирующей полиорганной недостаточностью.

Под острой декомпенсацией ХСН понимают быстрое нарастание тяжести клинических проявлений (одышки, выраженной артериальной гипоксемии, возникновение артериальной гипотонии), ставшее причиной срочного обращения за медицинской помощью и экстренной госпитализации у пациента, уже страдающего ХСН. Несмотря на то, что препараты для лечения ХСН продолжают расширяться, арсенал медикаментозной терапии, представленный в рекомендациях, обеспечивает полный

охват лечением данной категории пациентов, ведение декомпенсированной ХСН остается сложным. Декомпенсация ХСН требует интенсификации лечения с целью стабилизации состояния пациента. Усиление диуретической терапии в дополнение к стандартной терапии способствует снижению отеочного синдрома [3]. Ацетазолamid как диуретик, избирательно подавляющий активность карбоангидразы в проксимальном извитом канальце нефрона, способствует увеличению выведения с мочой Na^+ , K^+ и гидрокарбоната. В рандомизированном исследовании ADVOR внутривенные формы ацетазоламида у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (СН) продемонстрировали уменьшения выраженности застойных явлений без снижения риска смерти [4, 5].

Таким образом, выдвинута научная гипотеза: применение ацетазоламида у пациентов с декомпенсированной ХСН на госпитальном этапе сопровождается большим регрессом застоя по сравнению со стандартной диуретической терапией (с момента рандомизации).

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения ацетазоламида, назначаемого внутрь пациентам с декомпенсированной СН на госпитальном этапе в течение 72 ч с момента поступления, по сравнению со стандартной терапией.

Материал и методы

Дизайн исследования. В открытое проспективное рандомизированное многоцентровое исследование (ОРИОН-А) планируется включить 400 пациентов, поступивших в экстренном порядке с декомпенсацией ХСН II-IV ФК NYHA, находящихся на стационарном лечении: по 200 пациентов в группе стандартной терапии и группе с добавлением ацетазоламида в таблетированной форме (рис. 1).

Исходные данные будут содержать демографические характеристики (возраст, пол, индекс массы тела), кроме этого, пациентам на госпитальном этапе будет проведена оценка клинических параметров (включая жалобы, факторы риска, сопутствующие

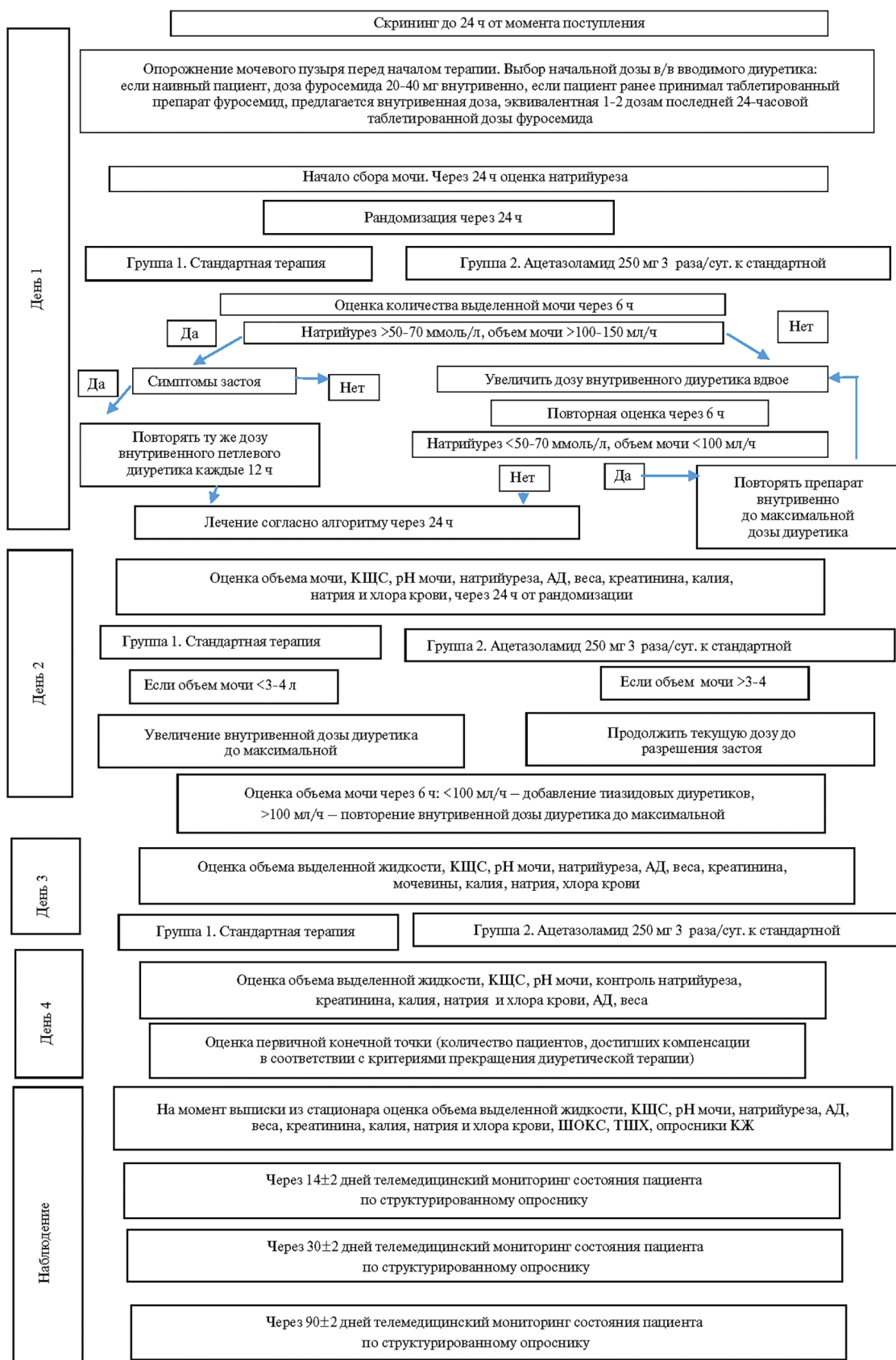


Рис. 1. График ведения пациентов в исследовании.

Сокращения: АД — артериальное давление, КЖ — качество жизни, КЩС — кислотно-щелочное состояние, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ШОКС — Шкала оценки клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью.

Таблица 1

События, манипуляции и исходы за период госпитализации и до 90 дня

События	Дата	
	Стационар	После выписки
Пребывание в ОРИТ		
Катетеризация крупных сосудов		
Катетеризация мочевого пузыря		
Плевральная пункция		
Лапароцентез		
Диализ		
Крупное кровотечение по BARC		
Перевод в ОРИТ (в т.ч. повторный)		
Инсульт		
Инфаркт миокарда		
Смерть		

Сокращения: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

заболевания), лабораторные параметры, инструментальная диагностика (Р-графия органов грудной клетки, эхокардиография или магнитно-резонансная томография сердца, ультразвуковое исследование легких и/или органов брюшной полости).

В период госпитализации пациенты будут получать стандартную терапию ХСН согласно клиническим рекомендациям [1].

У всех пациентов будет проводиться оценка объема выделенной жидкости, кислотно-щелочное состояние, рН мочи, контроль креатинина, натрийуреза, калия, натрия и хлора крови, артериального давления, веса, учитывается Шкала оценки клинического состояния.

Все данные будут собираться специально выделенным персоналом, не задействованным в лечении пациентов. Исходные, процедурные данные будут проспективно собираться и сообщаться в форме отчета о пациенте. Все данные будут храниться в электронном виде (база данных) с использованием соответствующего программного обеспечения. Пациенты будут идентифицированы в базе данных с помощью уникального кода, полученного после включения в исследование. Формы отчета о пациентах будут оформляться только в виде инициалов и даты их рождения. Информированное согласие и контактные данные (для 90-дневного последующего телефонного контакта) будут храниться отдельно от других документов, содержащих медицинские или другие персональные данные. Ответственный исследователь будет иметь доступ к личным данным пациентов для выполнения наблюдения и проверки медицинских записей, если потребуются коррекция данных.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическим аспектам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, п. 15 ст. 37 ФЗ

"Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом каждого центра, зарегистрирован на ClinicalTrials.gov (NCT05802849).

Сводная таблица по анализу данных учитывает различные события (табл. 1).

Критерии включения следующие: мужчины или женщины в возрасте от 18 лет и старше, декомпенсированная ХСН NYHA II-IV ФК, потребовавшая внутривенного введения диуретиков, ФВ ЛЖ любая (у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$: наличие структурных изменений сердца (гипертрофия миокарда ЛЖ, увеличение левого предсердия) и/или диастолической дисфункции и/или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (BNP >400 пг/мл или NT-proBNP >450 пг/мл у лиц моложе 50 лет; >900 пг/л у лиц 51-75 лет; >1800 пг/мл старше 75 лет)) [1], подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: терапия ацетазоламидом в течение месяца до госпитализации, ожидаемое внутривенное применение инотропов, вазопрессоров или нитропруссиды натрия в любой момент исследования, воздействие нефротоксичных агентов (например, контрастного красителя) ожидается в течение следующих 3 дней, повышенная чувствительность к ацетазоламиду, другим сульфонидами и/или компонентам препарата, систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст., беременность и кормление грудью, гипокалиемия (калий $<3,5$ ммоль/л), гипонатриемия (натрий <135 ммоль/л), тяжелая хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина <10 мл/мин) или использование заместительной почечной терапии или ультрафильтрации в любое время до включения в исследование, метаболический

Таблица 2

Оценка клинических застоев

Отеки	Нет отеков (0 баллов)	Пастозность (1 балл)	Отек до лодыжек (2 балла)	Отеки выше лодыжек (3 балла)	Отеки выше колен (4 балла)
Плевральный выпот (подтверждение рентгенологически или УЗИ)	Нет выпота (0 баллов)	Минимальный выпот (не подлежащий пункции) (2 балла)		Значимый выпот (подлежащий пункции) (3 балла)	
Асцит (УЗИ)	Нет асцита (0 баллов)	Незначительный асцит (2 балла)		Значимый асцит (3 балла)	



Успешная компенсация (0-1 балл)



Продолжение в/в терапии

Сокращение: УЗИ – ультразвуковое исследование.

ацидоз (бикарбонат <12 ммоль/л), анемия тяжелой степени (гемоглобин <70 г/л), острая почечная недостаточность, болезнь Аддисона, декомпенсированный сахарный диабет, неотложные состояния (инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, острый миокардит, перикардит, аневризма аорты), цирроз печени с энцефалопатией и печеночной недостаточностью, врожденные пороки сердца, злокачественное новообразование в фазе активного лечения или терминальная форма рака, гипокортицизм.

Будет проводиться оценка нежелательных явлений: увеличение уровня креатинина сыворотки крови в 2 раза, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) на $\geq 50\%$ от исходного, потребность в заместительной почечной терапии или ультрафильтрации; гипокалиемия (калий сыворотки крови $<3,5$ ммоль/л); гипотензия (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.); метаболический ацидоз (бикарбонат <12 ммоль/л); синкопальные состояния.

Скрининг. На этапе отбора в исследование пациенту, соответствующему критериям включения/невключения, описывается цель и задачи исследования, подробно разъясняются все риски и польза от участия. В случае согласия участвовать в исследовании, пациент подписывает 2 экземпляра информированного согласия и получает один из них на руки, а также получает форму, содержащую информацию для участника исследования. В первые 24 ч от момента поступления проводится скрининг пациентов на соответствие критериям включения. Взятие крови и мочи на момент поступления проводится в соответствии с протоколом лечебно-профилактического учреждения. Данные каждого участника заносятся в специально разработанные для каждого визита индивидуальные регистрационные карты пациента. Все пациенты во время скрининга и при последующем наблюдении будут получать базовую терапию, рекомендуемую для пациентов с ХСН [1].

Рандомизация. Процедура рандомизации будет проводиться случайным образом с помощью блочной рандомизации после скрининга.

Режим приема мочегонных средств

Прекращается введение гидрохлоротиазида, тиазидоподобных, таблетированных петлевых диуретиков, инициируется внутривенное введение петлевого диуретика фуросемида. Выбор начальной дозы внутривенно вводимого диуретика: если пациент не принимал амбулаторно фуросемид, то доза фуросемида составляет 20-40 мг внутривенно, если пациент амбулаторно принимал фуросемид, внутривенная доза эквивалентна 1-2 дозам последней 24-ч дозы фуросемида внутрь.

Перед началом диуретической терапии попросить пациента опорожнить мочевой пузырь. Если невозможно, катетеризируется мочевой пузырь для сбора мочи.

Через 24 ч проводится рандомизация путем генерации случайных чисел центром-инициатором клинического исследования для распределения пациента к группе стандартной терапии или группе назначения ацетазоламида внутрь в дополнение к стандартной терапии.

Через 24 ч оценивается натрийурез (при возможности), через 6 ч оценивается объем выделенной мочи. Если натрийурез $>50-70$ ммоль/л, объем мочи $>100-150$ мл/ч, оцениваются симптомы застоя по критериям прекращения пробы. Если симптомов нет, рассмотреть другие причины одышки, учитывая быстрое купирование застойных симптомов. Если симптомы застоя сохраняются, повторять дозу диуретика внутривенно каждые 12 ч.

Если натрийурез $<50-70$ ммоль/л, объем мочи $<100-150$ мл/ч, увеличить дозу внутривенного диуретика вдвое, через 6 ч повторно оценить натрийурез и объем мочи. Если через 6 ч натрийурез $<50-70$ ммоль/л, объем мочи <100 мл/ч, повторять внутривенное введение с увеличением дозы диурети-

ка до максимальной (400–600 мг). Если через 6 ч натрийурез >50 –70 ммоль/л, объем мочи >100 –150 мл/ч, проводится лечение согласно алгоритму через 24 ч.

Образцы крови и сбор мочи

Взятие крови проводится натощак каждое утро в 8:00 утра в течение следующих 3 дней и перед выпиской. Впоследствии осуществляется три последовательных 24-ч сбора мочи после момента первого введения диуретика в соответствии с протоколом исследования.

Алгоритм дальнейших действий

Оценка объема мочи, кислотно-щелочного состояния, рН мочи, натрийуреза, артериального давления, веса, креатинина сыворотки крови через 24 ч от рандомизации. Оценка застойных явлений: если объем мочи <3 –4 л, увеличить внутривенную дозу диуретика до максимальной, если объем мочи >3 –4 л, продолжить текущую дозу до регресса застоя. Оценка объема мочи через 6 ч <100 мл/ч — добавление тиазидных диуретиков, >100 мл/ч — повторение дозы диуретика внутривенно до максимальной суточной.

Медикаментозная терапия на госпитальном этапе включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II и неприлизиновых рецепторов/блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторы, петлевые диуретики, тиазидные диуретики. Будет проводиться тщательный анализ применения препарата из каждой группы с определением дозы. Оценка приверженности к медикаментозной терапии на амбулаторном этапе не является целью настоящего исследования, тем не менее на каждом визите в соответствии с протоколом определяется применение вышеуказанных групп препаратов, международное непатентованное название препарата и его дозировка.

Будут применяться опросники: по СН (русская версия KCCQ), опросник по здоровью EQ-5D-5L при поступлении и при выписке.

Критерии прекращения диуретической терапии: пациент набирает 0–1 балл по шкале (табл. 2).

Конечные точки

Первичная конечная точка включает количество пациентов, достигших компенсации в соответствии с критериями прекращения диуретической терапии.

Вторичные конечные точки следующие: увеличение объема выделенной мочи в первые 72 ч госпитализации (с момента рандомизации), снижение веса, натрийурез (оценка в суточной моче), длительность госпитализации, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, смерть от любых причин в течение 90 дней, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение 90 дней, смерть от декомпенсации ХСН или острая декомпен-

сация СН в течение 90 дней, количество пункций плевры и перикарда, выполненных за период госпитализации, количество баллов по Шкале оценки клинического состояния при выписке из стационара, тест 6-мин ходьбы при выписке из стационара.

Планируемая длительность наблюдения — госпитальный период с оценкой клинической картины и лабораторных параметров. Телемедицинский контакт с пациентами проводится через 14, 30 и 90 дней с использованием структурированного опросника.

Статистический анализ и размер выборки. Расчет размера выборки проводился на основании ожидаемой разницы в эффектах (группа применения ацетазоламида 42,2% пациентов компенсируются на фоне диуретической терапии, группа без препарата — 30,5%). Мощность исследования составила 80% при p -значении $<0,05$. Планируется включение пациентов в группы случайным образом (методом генерации случайных чисел) в одинаковом количестве: в группу сравнения и группу вмешательства.

Категориальные переменные будут указаны как абсолютные числа и проценты. Относительные риски и 95% ДИ будут вычисляться с помощью метода таблиц "два на два" с использованием логарифмического приближения. Непрерывные переменные будут отображаться как среднее арифметическое и стандартное отклонение или медианный и межквартильный интервал. Для оценки значимости независимых предикторов будет использована модель логистической регрессии. Отсутствующие данные не будут вноситься. Двусторонний уровень значимости будет установлен на уровне 0,05. Все анализы будут выполнены с использованием программного обеспечения SPSS (26 версия).

Текущий статус исследования. В настоящее время проводится набор пациентов в исследование.

Обсуждение. ХСН является распространенным осложнением ССЗ, которое вызывает значительную заболеваемость и смертность, отражая растущее экономическое бремя в области здравоохранения. По прогнозам, число госпитализаций в результате СН значительно возрастет в течение следующих двух десятилетий [6].

Пациенты, повторно госпитализированные по поводу ССЗ в течение 90 дней после выписки из стационара по поводу декомпенсации ХСН, имеют более высокий риск смертности независимо от срока после выписки [7]. Каждый шестой госпитализированный пациент с ХСН умирает в течение 30 дней после госпитализации [8, 9]. Эти данные статистики по острой декомпенсации ХСН в отличие от доказанной медикаментозной терапии указывают на необходимость оценки причин ухудшения течения. Более того, нерациональное лечение декомпенсации ХСН часто приводит к выраженным застойным явлениям при выписке из больницы и последующему

повышению риска повторных госпитализаций, заболеваемости и смертности [10].

В исследовании Carson PE, et al. (2015) частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки составила 18%, примерно половина госпитализации связана с декомпенсацией ХСН [11]. В исследовании ESC-HF Pilot среди госпитализированных пациентов в течение года у 43,9% больных ХСН была, как минимум, одна повторная госпитализация [12]. В исследовании Виноградовой Н. Г. (2020) отмечено, что доля повторно госпитализированных пациентов в течение первого года в группе, отказавшихся от наблюдения, статистически значимо больше, чем в группе продолживших амбулаторное наблюдение в специализированном центре: 55,3% vs 39,8% пациентов (отношение шансов = 1,9, 95% ДИ: 1,4-2,4; $p < 0,001$) [13].

Лечение декомпенсированного состояния кардинально отличается от лечения стабильного состояния ХСН, поскольку стационарное лечение состоит в основном из стабилизации гемодинамики, облегчения симптомов и профилактики краткосрочной заболеваемости и смертности [14].

Несмотря на десятки лет исследований и разработок, основными фармакологическими средствами лечения декомпенсации ХСН остаются диуретики, сосудорасширяющие средства и кардиотонические препараты [15]. В то время как ранние исследования с применением вазодилататоров предполагали улучшение симптомов, недавнее крупное исследование, оценивающее раннюю интенсивную и длительную стратегию применения сосудорасширяющих средств по сравнению с обычным лечением (преимущественно внутривенными диуретиками), не продемонстрировало различий в смертности от всех причин или повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН [16]. Кроме того, не было различий по улучшению симптомов, снижению веса или уменьшению уровня NT-proBNP. Данные, подтверждающие текущую кардиотоническую терапию у пациентов с декомпенсацией ХСН, были в равной степени печальными, поскольку широко используемые препараты, включая добутамин, дофамин, милринон и адреналин, ассоциировались с увеличением краткосрочной смертности, аритмией и поражением конечных органов без значительно-го улучшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Внутривенные петлевые диуретики являются основной терапией у большинства пациентов, поступивших с прогрессирующим ухудшением состояния, с улучшением симптомов преимущественно за счет уменьшения венозного застоя и перегрузки объемом [17, 18].

Клинические конечные точки для определения эффективности лекарственной терапии варьируют от облегчения симптомов до нормализации кон-

центрации биомаркеров или эхокардиографических параметров, влияющих на продолжительность пребывания в стационаре, частоту повторных госпитализаций и смертность. Остается неуточненным, имеют ли исследования, демонстрирующие облегчение симптомов, значительно меньшую эффективность, поскольку рецидив симптомов является наиболее распространенной причиной повторной госпитализации и заболеваемости.

В многоцентровом параллельном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ADVOR среди 519 пациентов успешное противоотечное лечение наблюдалось у 108 из 256 пациентов (42,2%) в группе ацетазоламида и у 79 из 259 (30,5%) в группе плацебо (отношение рисков 1,46; 95% ДИ: 1,17-1,82; $p < 0,001$). Смерть от любой причины или госпитализация по поводу ХСН отмечались у 76 из 256 пациентов (29,7%) в группе ацетазоламида и у 72 из 259 пациентов (27,8%) в группе плацебо (отношение рисков 1,07; 95% ДИ: 0,78-1,48). Лечение ацетазоламидом было связано с более высоким суммарным диурезом и натрийурезом, что согласуется с лучшей эффективностью диуретиков [4, 5].

Таким образом, эффективное противоотечное лечение и оптимизация сердечной функции, частая переоценка клинической картины и обеспечение улучшения симптомов, гемодинамики и биомаркеров, всесторонняя оценка сопутствующих заболеваний, а также безопасная подготовка к выписке и последующее наблюдение являются важными аспектами ведения больных с ХСН [19].

Ограничения исследования. Исследование включает ряд ограничений: открытое, рандомизация без ослепления, отсутствие оценки приверженности пациентов к лечению на амбулаторном этапе, медикаментозная терапия, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II и неприлизиновых рецепторов/блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторы, петлевые диуретики, тиазидные диуретики на амбулаторном этапе, проводится в условиях реальной клинической практики.

Заключение

Анализ клинических, лабораторных и эхокардиографических параметров на фоне применения таблетированной формы ацетазоламида позволит определить критерии эффективности диуретической терапии у пациентов с декомпенсацией ХСН в краткосрочном и долгосрочном периодах.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Sarlykov BK, et al. Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(2):4799. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Сарлыков Б. К. и др. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2):4799. doi:10.15829/1560-4071-2022-4799.
- Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1591-600. doi:10.1002/ehfj.1307.
- Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1185-95. doi:10.1056/NEJMoa2203094.
- Lee C, Beleznaï T, Hassan S, et al. Ambulatory management of acute decompensation in heart failure. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(1):40-5. doi:10.12968/hmed.2019.80.1.40.
- Kitakata H, Kohno T, Kohsaka S, et al. Prognostic implications of early and mid-range readmissions after acute heart failure hospitalizations: a report from a Japanese multicenter registry. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014949. doi:10.1161/JAHA.119.014949.
- Parénica J, Spinar J, Vitovec J, et al. Long-term survival following acute heart failure: the Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main). *Eur J Intern Med*. 2013;24:151-60. doi:10.1016/j.ejim.2012.11.005.
- Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h411. doi:10.1136/bmj.h411.
- Chapman B, DeVore AD, Mentz RJ, Metra M. Clinical profiles in acute heart failure: an urgent need for a new approach. *ESC Heart Fail*. 2019;6:464-74. doi:10.1002/ehf2.12439.
- Carson PE, Anand IS, Win S, et al. The Hospitalization Burden and Post-Hospitalization Mortality Risk in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(6):429-41. doi:10.1016/j.jchf.2014.12.017.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
- Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologiia*. 2020;60(3):59-69. (In Russ.) Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(3):59-69. doi:10.18087/cardio.2020.3.n1002.
- Raj L, Maidman SD, Adhyaru BB. Inpatient management of acute decompensated heart failure. *Postgrad Med J*. 2020;96(1131):33-42. doi:10.1136/postgradmedj-2019-136742.
- Psotka MA, Gottlieb SS, Francis GS, et al. Cardiac calcitropes, myotropes, and mitotropes: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2345-53. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.051.
- Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, et al. Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: the GALACTIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:2292-302. doi:10.1001/jama.2019.18598.
- Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, et al.; CardShock study investigators. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 2016;20:208. doi:10.1186/s13054-016-1387-1.
- Wang XC, Zhu DM, Shan YX. Dobutamine therapy is associated with worse clinical outcomes compared with nesiritide therapy for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:429-37. doi:10.1007/s40256-015-0134-3.
- Mareev VYu, Garganeeva AA, Ageev FT, et al. The use of diuretics in chronic heart failure. Position paper of the Russian Heart Failure Society. *Kardiologiia*. 2020;60(12):13-47. (In Russ.) Мареев В. Ю., Гарганеева А. А., Агеев Ф. Т. и др. Экспертное мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности. Общество специалистов по сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2020;60(12):13-47. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1427.