КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРЕЛАКСИНА У ПАЦИЕНТА С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Жиров И. В., Насонова С. Н., Терещенко С. Н., Николаева О. А., Ускач Т. М.

Сердечная недостаточность остается одной из актуальных проблем в современной кардиологии с учетом большой частоты госпитализации по причине острой декомпенсации, а также плохому прогнозу у данной категории пациентов. Одним из препаратов, показавших влияние на прогноз таких пациентов, является серелаксин (рекомбинантная форма человеческого гормона релаксина-2). Опыт использования серелаксина в виде 48-ми часовой инфузии у пациента с ОДСН показал быстрое положительное влияние препарата на клинические признаки и симптомы, показатели повреждения органов мишеней (BNP, креатинин), параметры гемодинамики (СДЛА).

Российский кардиологический журнал 2016, 4 (132): 83–88
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-83-88

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, серелаксин, лечение.

НИИ кардиологии им А. Л. Мясникова, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Жиров И. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Насонова С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Николаева О. А. — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Ускач Т. М. — д.м.н., зав. отделением.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
izhirov@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертония, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 04.03.2016
Рецензия получена 09.03.2016
Принята к публикации 16.03.2016

CLINICAL CASE OF USAGE OF SERELAXIN IN THE PATIENT WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

Zhirov I. V., Nasonova S. N., Tereshchenko S. N., Nikolaeva O. A., Uskach T. M.

Heart failure remains one of the main problems in contemporary cardiology, taken high frequency of hospitalizations due to acute decompensation, and worse prognosis for this category of patients. One of the drugs influencing prognosis is serelaxin (recombinant human relaxin-2). Experience of serelaxin usage as 48-hour infusion for patients with ADHF showed rapid positive influence of the drug on clinical signs and symptoms, target organ damage markers (BNP, creatinine), hemodynamics parameters (MPAP).

Russ J Cardiol 2016, 4 (132): 83–88
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-83-88

Key words: acute decompensation of chronic heart failure, serelaxin, treatment.

Myasnikov A. L. SRI of Cardiology, Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Сердечная недостаточность (СН) не только нарушает трудоспособность, но является фактором неблагоприятного прогноза. Так эпидемиологические исследования показывают, что 30-40% больных умирают в течение 1 года после постановки диагноза, а 60-70% — в течение 5 лет и, главным образом, в связи с острой декомпенсацией СН. Декомпенсация СН является одной из наиболее частых причин госпитализаций в стационар пациентов старше 65 лет [1]. Кроме того, сам факт госпитализации по причине острой СН является неблагоприятным прогностическим фактором повторных госпитализаций этих пациентов. Количество пациентов, требующих повторной госпитализации растет с 10-20% через 3 месяца после выписки из стационара до 20-30% через 6 месяцев [2, 3].

Ситуация усугубляется тем, что, несмотря на достижения последних десятилетий в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), большинство препаратов, применяемых для лечения острой декомпенсации СН, не влияют на прогноз этих пациентов. Тем не менее, ряд проведенных исследований, свидетельствует о том, что течение заболевания и прогноз больных с ХСН можно улучшить. Одним из таких препаратов является серелаксин. Данный препарат является рекомбинантной молекулой человеческого гормона релаксина-2, которая была исследована для лечения пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией СН с нормальным и повышенным артериальным давлением (АД). Согласно клиническим испытаниям pre-RELAX-AHF и RELAX-AHF серелаксин оказывает выраженное влияние на симптомы и клинические признаки СН: он уменьшает выраженность одышки и признаков венозного застоя, а также улучшает почечный кровоток. Препарат обладает мощным органопротективным эффектом: серелаксин значительно снижает уровни биомаркеров повреждения органов-мишеней (сердца, почек, печени). Серелаксин почти вдвое снижает риск ухудшения течения СН

в стационаре, кроме того, уменьшает общую продолжительность госпитализации. Также серелаксин снижает риск сердечно-сосудистой и общей смертности в течение 180 дней после госпитализации на 37% при однократном применении во время эпизода острой декомпенсации СН [4].

В связи с вышеперечисленными данными, представляется интересным опыт применения серелаксина в клинической практике у пациентов с декомпенсацией СН.

Больной Н., 43 лет, работает продавцом. В течение 10 лет страдал артериальной гипертонией (АГ) с максимальным подъемом АД до 180/100 мм рт.ст., адаптирован к АД 130/80 мм рт.ст. АД регулярно не контролировал. В 2011г находился на стационарном лечении по поводу АГ, симптоматический характер которой был исключен. Тогда же выполнена мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, данных за стенотическое поражение коронарных артерий не получено, была проведена радионуклидная перфузионная сцинтиграфия миокарда левого желудочка (ЛЖ), при которой выявлено накопление радиофармацевтического препарата, соответствующее признакам воспалительных изменений в миокарде ЛЖ. Однако данных за дилатацию камер сердца, нарушение общей сократительной способности миокарда ЛЖ, нарушений ритма сердца выявлено не было. В дальнейшем не обследовался, рекомендованное лечение не принимал. Настоящее ухудшение отметил с июля 2015г, когда появилась выраженная общая слабость. С августа 2015г обратил внимание на появление отеков ног, увеличение живота в объеме. В течение последующего месяца появилась и стала нарастать одышка при физической нагрузке, появилось ощущение удушья в горизонтальном положении. Боли ангинозного характера не беспокоили. Связь появления данных симптомов с острыми респираторными и другими инфекционными заболеваниями отрицает. Однако, по данным медицинской документации от сентября 2015г, по результатам ПЦР-диагностики отмечалось десятикратное повышение IgE, эозинофилия в общем анализе крови. 13.10.2015 пациент обратился амбулаторно в НДО РКНПК ФГБУ МЗ РФ. Выявлены признаки декомпенсации СН, с приема был госпитализирован в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ РКНПК МЗ РФ ИКК им. А.Л. Мясникова.

Поступил с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, общую слабость, отеки нижних конечностей, быструю утомляемость.

В анамнезе жизни: рос и развивался соответственно возрасту, аллергологический анамнез не отягощен, наследственность не отягощена, вредные привычки — алкоголь 0,5-1,0 л пива ежедневно. Из сопутствующих заболеваний обращало на себя внимание наличие псориаза, кожной формы.

При поступлении: состояние тяжелое. Рост 182 см, вес 90 кг. Отеки нижних конечностей до колена, акроцианоз. В постели лежит с приподнятым изголовьем, набухшие вены шеи. Дыхание свободное, частота дыхательных движений 22 в минуту, в нижних отделах ослаблено, ниже угла лопатки выслушиваются влажные мелко и среднепузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД 140/100 мм рт.ст., ЧСС 100 уд./мин. Выслушивается систолический шум в проекции верхушки в положении лежа на левом боку, акцент II тона над легочной артерией. Живот мягкий безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, при пальпации безболезненная.

По данным лабораторных методов обследования при поступлении обращало на себя внимание повышение уровня мочевой кислоты до 561,8 мкмоль/л и общего билирубина до 85,1 мкмоль/л, учитывая нормальные показатели печеночных трансаминаз, а также, со слов больного, отсутствие в анаменезе патологии гепато-билиарного тракта и положительную динамику в дальнейшем, на фоне проводимой в отделении терапии, данные изменения были расценены как явления венозного полнокровия печени на фоне выраженной декомпенсации СН.

Общий анализ крови: Лейкоциты — 6,5 10*9/л; Нейтрофилы — 3,6 тыс/мкл; Лимфоциты — 1,8 тыс/мкл; Моноциты — 0,70 тыс/мкл; Эозинофилы — 0,29 тыс/мкл; Базофилы — 0,06 тыс/мкл; Эритроциты — 4,97 10*12/л; Гемоглобин — 14,60 г/дл; Гематокрит — 45,9%; Тромбоциты — 208 10*9/л; Скорость оседания эритроцитов — 2,0 мм/ч.

Биохимия крови: Калий — 4,2 ммоль/л; Хлор — 107,5 ммоль/л; Натрий — 141,2 ммоль/л; Креатинин — 103,0 мкмоль/л; АЛТ — 23,0 Ед/л; АСТ — 29,0 Ед/л; Альбумин — 38,0 г/л; Билирубин общий — 85,1 мкмоль/л; Глюкоза — 5,31 ммоль/л (N:3,50-5,80); Общий белок — 65,0 г/л; Мочевина — 6,4 ммоль/л; Мочевая кислота — 561,8 мкмоль/л; Триглицериды — 0,91 ммоль/л (N:0,50-2,30); Холестерин — 2,98 ммоль/л; ЛПВП-холестерин — 0,75 ммоль/л; D-димер — 2,48 мкг/мл (N:0,00-0,50). По данным эхокардиографии сердца, а также при исследовании глубоких и поверхностных вен обеих нижних конечностей, признаков тромбоза не выявлено, что тоже, по-видимому, обусловлено выраженной декомпенсацией СН [5].

Общий анализ мочи: Цвет — 0 Желтая; Кислотность — 5,5 Слабокислая; Белок — 0,03 г/л; Глюкоза — 0,2 ммоль/л; Кетоновые тела — 0 отрицательно; Билирубин — 0 отрицательно; Уробилиноген — 0 норма; Лейкоциты — 6 Лей/мкл; Эритроциты неизмененные — 9 Эр/мкл; Удельный вес — 1 019; Прозрачность — 0 Полная; Белок мочи (количественное определение): Белок (за сутки) — 0,315 г/сут.; Креатинин мочи: 143,0 мкмоль/л; Мочевая кислота мочи: 463,0

мкмоль/л; Тяжесть острой декомпенсации СН подтверждена повышением уровня мозгового натрий-уретического гормона до 3706,8 пг/мл.

По данным инструментального обследования отмечалось:

На ЭКГ регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС 104 уд./мин, отклонение электрической оси сердца влево, признаки комбинированной гипертрофии желудочков. Кроме того, на фоне блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса требовалось исключить рубцовое поражение миокарда. Обращало на себя внимание изменение предсердного компонента (рис. 1). При **рентгенографии органов грудной клетки** выявлены признаки венозного застоя, артериальная легочная гипертензия, не исключен выпот в перикарде, следовое количество выпота в правом наружном и заднем синусах, уплотнение аорты. Кроме того, обращала на себя внимание кардиомегалия (КТИ 70%) и увеличение левых и правых отделов сердца (рис. 2).

По данным **ЭхоКГ** выявлено увеличение всех камер сердца со снижением общей сократимости миокарда ЛЖ. Локальных зон нарушенной сократимости миокарда ЛЖ, как и клапанных регургитаций тяжелых степеней, не выявлено. Обращала на себя внимание повышенная трабекулярность апикального и среднего сегментов задней и боковой стенок ЛЖ, однако соотношение толщины компактного слоя к некомпактному на уровне верхушки была меньше, чем 1/2 (0,8/1,2). Имелись признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Диастолическая функция миокарда ЛЖ была нарушена. В полости перикарда следовое количество жидкого содержимого (расхождение листков по задней стенке — 2-3 мм). Подробные данные представлены в таблице 1, рисунке 3.

Рис. 1. Результаты электрокардиографии при поступлении.

Рис. 2. Результаты рентгенографии органов грудной клетки при поступлении.

Таблица 1

Основные показатели ЭхоКГ при поступлении и на фоне инфузии серелаксина

Динамика показателей ЭхоКГ на фоне инфузии серелаксина		
	При поступлении	На фоне инфузии серелаксина
Левое предсердие (ЛП), см	5,2	5,2
ЛП апикально, см	6,0*5,0	5,9*5,0
Объем ЛП, мл	118,0	100,0
КДР, см	7,3	7,2
КСР, см	5,7	5,7
МЖП, см	1,4	1,4
ТЗСЛЖ, см	1,3	1,3
ПЖ, см	2,7	2,7
ПП, см	6,0*5,5	5,9*5,5
ФВ ЛЖ, %	22	29
E/A	1,9	1,7
СДЛА, мм рт.ст.	33	20
Трансмитральный поток	Псевдонормальный	Псевдонормальный
Зоны нарушения локальной сократимости	Не выявлено	Не выявлено
Клапанные регургитации	Гемодинамически незначимые	Гемодинамически незначимые

Рис. 3. Результаты эхокардиографии при поступлении.

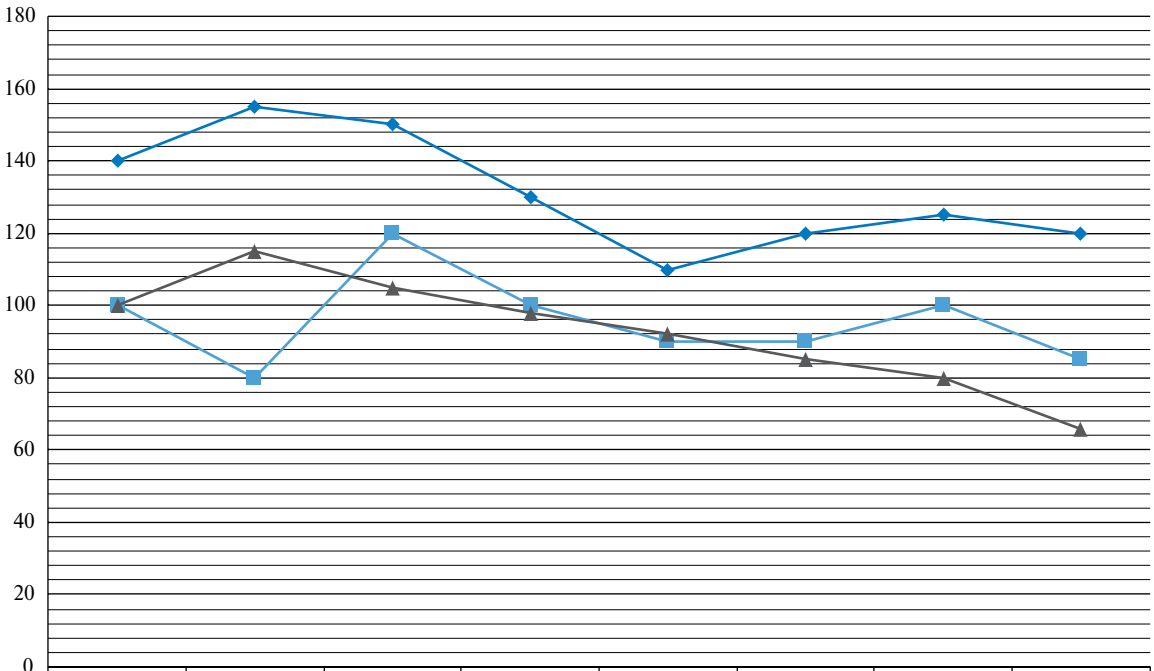
Пациенту с клиникой декомпенсации СН по обоим кругам кровообращения была начата активная мочегонная терапия фуросемидом 40 мг в/в струйно, спиронолактоном 100 мг/сут. *per os*.

Таким образом, не вызывает сомнений факт наличия у пациента острой декомпенсации СН. Учитывая

Таблица 2

Динамика изучаемых параметров на фоне инфузии серелаксина

	Начало инфузии	24 часа	48 часов	4-е сутки
BNP, пг/мл	3 706,8			1 330,9
Вес, кг	92,2	90	87,4	85,4
Диурез, мл		2600	3100	



	Начало инфузии	2 часа	6 часов	12 часов	24 часа	36 часов	48 часов	4-е сутки
АД сист мм рт.ст.	140	155	150	130	110	120	125	120
АД диаст мм рт.ст.	100	80	120	100	90	90	100	85
ЧСС	100	115	105	98	92	85	80	66

Рис. 4. Изменение показателей гемодинамики.

Рис. 5. Результаты рентгенография органов грудной клетки при выписке.

Рис. 6. Результаты эхокардиографии при выписке.

клинико-демографические особенности больного, было принято решение о назначении лекарственного средства, в клинических исследованиях доказавшим свое влияние на прогноз — серелаксина.

Инфузия серелаксина проведена в дозе 30 мкг/кг/сут. в течение 48 часов со скоростью 10 мл/ч. Изменения гемодинамических параметров представлены на рисунке 4, а динамика веса, диуреза, а также мозгового натрий-уретического пептида представлена в таблице 2.

Также в отделении проводилась стандартная терапия СН: эналаприл 10 мг/сут., эноксапарин натрия 40 мг/сут., бисопролол 5 мг/сут.

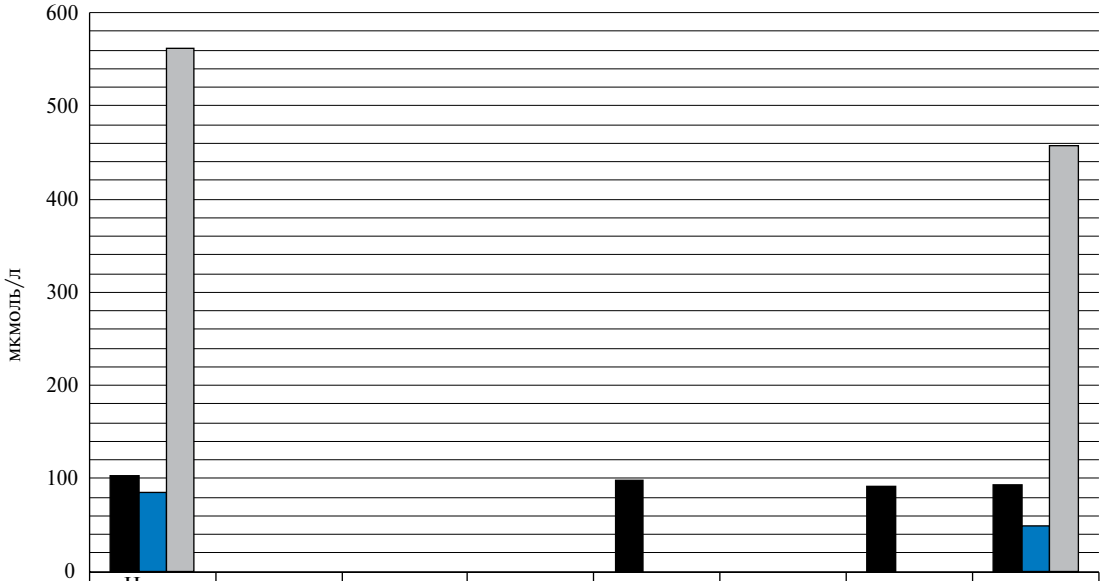
На фоне проводимой терапии серелаксином, петлевыми диуретиками, спиронолактоном, иАПФ и бета-блокаторами достигнута компенсация явлений СН: регрессировала одышка, отечный синдром, вес пациента снизился на 12 кг, по данным контрольной рентгенографии легких признаков венозного застоя не определялось.

Результаты контрольных исследований ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, ЭхоКГ представлены в рисунках 5-7 и таблице 1.

Изменение лабораторных показателей крови подробно представлено на рисунке 8.

После стабилизации состояния пациента с целью уточнения диагноза была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием, по данным которого на фоне гипертрофии миокарда левого желудочка и диффузного снижения глобальной сократимости как левого, так и правого желудочков (ФВ ЛЖ — 13%, ПЖ — 20%), зон нарушения локальной сократимости не выявляется. После введения контрастного препарата в отсроченную фазу отмечается его трансмуральное накопление участком размерами 15х10х6 мм в миокарде нижней стенки на границе среднего и верхушечного сегментов. На Т2-взвешенных изображениях данных за отек миокарда ЛЖ не получено. Характер накопления контрастного препарата в нижней стенке ЛЖ не типичен для ишемического поражения или участка фиброза на фоне гипертрофии миокарда, возможно очаг фиброза воспалительного генеза. Таким образом, диагноз до конца неясен. С учетом длительного течения АГ, гипертонической ангиопатии сетчатки, гипертрофии миокарда, выявленной при ЭхоКГ и МРТ сердца, не позволяли исключить диагноза

Рис. 7. Результаты электрокардиографии при выписке.



	Начало инфузии	2 часа	6 часов	12 часов	24 часа	36 часов	48 часов	4-е сутки
Креатинин, мкмоль/л	103				98,5		92	93,6
Билирубин общий, мкмоль/л	85,1							49,9
Мочевая кислота, мкмоль/л	561,8							457,3

Рис. 8. Динамика лабораторных показателей крови.

декомпенсированного гипертонического сердца. Однако, молодой возраст пациента, зоны накопления контрастного вещества при МРТ сердца, а также данные лабораторного обследования (10-ти кратное повышение уровня IgE, эозинофилия в анализах в крови, выполненных амбулаторно), крайне выраженное снижение фракции выброса ЛЖ не позволяют исключить и перенесенный ранее миокардит. С целью уточнения диагноза пациенту планировалось проведение коронароангиографии с биопсией миокарда, от которых больной категорически отказался.

Таким образом, пациенту был вынесен диагноз: Гипертоническая болезнь 3 стадии, АГ 3 степени, риск 4. Декомпенсированное гипертоническое сердце. Постмиокардитический кардиосклероз. ХСН 2Б, III-IV ФК. Псориаз.

Пациент был выписан на 14-е сутки в удовлетворительном состоянии. При выписке сохранялась незначительная иктеричность склер. Отеков, цианоза не было. Дыхание свободное, частота дыхательных движений 15 в минуту, Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД 130/90 мм рт.ст., ЧСС 60 уд./мин. Живот мягкий безболезненный. Печень по краю реберной дуги.

При выписке из стационара была рекомендована следующая терапия: эналаприл 10 мг/сут., фуросемид 40 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., бисопролол 5 мг/сут. Кроме того, рекомендована консультация аллерголога.

Через 30 дней при опросе по телефону со слов пациента назначенную терапию принимает регулярно, явления недостаточности кровообращения не прогрессируют, вес стабильный; АД в пределах 120-140/90 мм рт.ст., ЧСС 60-70 уд./мин.

Таким образом, настоящий клинический случай является документальным подтверждением того, что серелаксин позволяет эффективно и безопасно в кратчайшие сроки справиться с явлениями острой декомпенсации СН, не используя при этом высокие дозы петлевых диуретиков. Причем, используя серелаксин в реальной клинической практике, мы можем рассчитывать не только на эффективность этого препарата при купировании симптомов жизнеугрожающего состояния, каковым является острая декомпенсация СН, но и, опираясь на проведенные исследования, на улучшение прогноза пациентов [4].

Литература

1. Fang J, Mensah GA, Croft JB, et al. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. J Am Coll Cardiol, 2008; 52: 428-34.
2. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 768-77.
3. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. JAMA 2007; 297: 61-70.
4. Castrini AI, Carubelli V, Lazzarini V, et al. Serelaxin a novel treatment for acute heart failure. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2015; 8(5): 549-57.
5. Vorobyeva NM, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, et al. Increase of D-dimer in patients with cardiovascular disease without thromboembolic complications: what is the reason and what should I do? Angiology and vascular surgery. 2010; 16(4): 34-41. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Повышение Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромбоэмболических осложнений: с чем это связано и что делать? Ангиология и сосудистая хирургия. 2010; 16(4): 34-41).