

На правах рукописи

СОЛОВЬЕВА АНЖЕЛА ЕВГЕНЬЕВНА

**СЕРДЕЧНО-ПЕЧЕНОЧНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ,
ПРЕДИКТОРЫ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.
ЭФФЕКТЫ И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕРЕЛАКСИНА**

14.01.05 – кардиология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2017

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Кобалава Жанна Давидовна
Виллевальде Светлана Вадимовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
№1 лечебного факультета ФГБОУ ВО
Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени
Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Гордеев Иван Геннадьевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры клинической
фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО
Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Гиляревский Сергей Руджерович

Ведущая организация:

Научно-исследовательский институт им. А.Л. Мясникова Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «30» марта 2017 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ №64 ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 212.203.18:

доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой конечную стадию всех болезней сердца и одну из главных медико-социальных проблем во всем мире [РКО/ОССН, 2012; ESC, 2016]. Несмотря на значительные успехи в понимании патофизиологических механизмов и лечении стабильной хронической СН (ХСН) [ESC, 2016], декомпенсация СН (ДСН) остается ведущей причиной госпитализации и смертности пациентов [Терещенко С.Н., 2016; Фомин И.В., 2016; Gheorghide M. 2009; Mebazaa A., 2015], что обуславливает необходимость поиска предикторов неблагоприятного исхода и их коррекции.

Существенный вклад в прогрессирование заболевания и прогноз при ДСН вносит развитие дисфункции периферических органов-мишеней. Хорошо изучены неблагоприятные последствия острого повреждения почек (ОПП), обозначаемого термином острый кардиоренальный синдром (КРС) [Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., 2014; Ronco S., 2009-2014]. В противоположность этому, прогностическое значение сердечно-печеночного синдрома (СПС), отражающего повреждение печени при СН, изучено недостаточно. Данные о распространенности и ассоциациях СПС при ДСН в российской популяции отсутствуют. При ретроспективном анализе крупных международных клинических исследований при острой СН (ОСН) СПС наблюдался в среднем у 40% пациентов и ассоциировался с неблагоприятным прогнозом [Nikolaou M., 2013; Samsky M., 2015; Biegus J., 2016], однако предикторы развития и возможности профилактики СПС к настоящему времени остаются неопределенными. Изучение частоты, фенотипов, клинико-лабораторных ассоциаций и прогностического значения СПС при ДСН в реальной клинической практике может стать основой для разработки оптимального лечения пациентов с ОСН и сопутствующим кардиогенным повреждением печени.

Длительное течение СН сопровождается прогрессирующим развитием фиброза печени с нарушением ее синтетической функции, неблагоприятно влияющей на прогноз [Samsky M., 2013; Ford R., 2015]. Неинвазивным методом диагностики фиброза печени в клинической практике является фиброэластометрия (ФЭМ) печени, во многих случаях заменяющая выполнение биопсии [Павлов Ч.С., 2008; Морозов С.В., 2013; Castera L., 2010]. Данные о возможности применения ФЭМ в оценке кардиогенного нарушения функции печени при ДСН неоднозначны [Colli A., 2010; Hopper I., 2012; Nishi H., 2015], в связи с чем актуально изучение диагностических возможностей ФЭМ печени в данной популяции пациентов.

Нарушение функции печени может влиять на фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику лекарственных средств (ЛС), метаболизирующихся в печени, а также увеличивать вероятность развития нежелательных лекарственных реакций [Кобалава Ж.Д., 2010; Ogawa R., 2014; Lainscak M., 2016]. Применение ЛС у пациентов с нарушением функции печени основывается на результатах клинико-фармакологических (КФ) исследований. Одним из инновационных препаратов в лечении ОСН является периферический вазодилататор серелаксин [Жиров И.В., 2016; Teerlink J., 2013; Tietjens J., 2016]. Серелаксин по своей структуре идентичен вырабатываемому в организме гормону релаксину-2, участвующему в системно-гемодинамических адаптивных изменениях организма при беременности. Как рекомбинантная молекула естественного гормона, подобно другим терапевтическим белкам, серелаксин способен вызывать образование аутоантител и может привести к развитию реакций гиперчувствительности [EMA, 2014]. Учитывая возможность применения препарата при ДСН с сопутствующим СПС,

необходимо изучение ФК и безопасности серелаксина у пациентов с нарушенной функцией печени в КФ исследовании, а также оценка риска иммуногенности препарата.

Степень разработанности темы: Особенности СПС при ДСН в основном изучались ретроспективно, при анализе данных зарубежных крупных регистров или рандомизированных клинических исследований [van Deursen V.M., 2010, 2014; Ambrosy A.P., 2013, 2015; Brisco M., 2013, 2015; Giallourakis C., 2013; Nikolaou M., 2013; Ford R., 2014; Laribi S., 2014; Scholfield M., 2014; Poelzl G., 2015; Tapper E.B., 2015; Vyskocilova K., 2015; Biegus J., 2016; Okada A., 2016; Samsky M.D., 2016], большинство из которых опубликовано в последние годы, что подчеркивает научную новизну темы. Важно отметить, что в России СПС изучался лишь у пациентов с ХСН [Резник Е.В., 2016; Кинзерская М.Л., 2008], оценка характеристик СПС при ДСН проводится впервые. В отечественной практике не проводилось исследования плотности печени у пациентов с ДСН, а немногочисленность и противоречивость подобных работ в зарубежной литературе [Sagir A., 2008; Colli A., 2010; Millonig G., 2010; Hopper I., 2012; Taniguchi T., 2014; Nishi H., 2015] подтверждает необходимость дальнейшего изучения роли ФЭМ в оценке кардиогенного повреждения печени при ДСН. Учитывая неприемлемо высокую заболеваемость и смертность при ДСН и надежды, возлагаемые на инновационный препарат серелаксин для лечения данной популяции пациентов, актуально изучение его безопасности серелаксина у пациентов с ДСН и нарушениями функции печени, а также оценка риска иммуногенности препарата, в том числе при многократном введении. Клиническая эффективность серелаксина в отечественной литературе представлена несколькими клиническими описаниями [Ковалева Г.В., 2015; Шпагина Л.А., 2015, 2016; Жиров И.В., 2016], с демонстрацией органопротективных эффектов и безопасности.

Цель исследования: изучить фенотипы и клинико-инструментальные ассоциации сердечно-печеночного синдрома у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и влияние нарушенной функции печени на фармакокинетику, переносимость и безопасность серелаксина.

Задачи исследования:

У пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности

1. Изучить распространенность, выраженность, предикторы и прогностическое значение сердечно-печеночного синдрома.

2. Изучить клинико-лабораторные ассоциации сердечно-печеночного синдрома с кардиоренальным синдромом.

3. Изучить ассоциации плотности печени при фиброэластометрии с лабораторными показателями повреждения печени, структурно-функциональными характеристиками миокарда и гемодинамическим профилем сердечной недостаточности.

4. Изучить влияние нарушенной функции печени на фармакокинетику, переносимость и безопасность однократной инфузии агониста рецепторов релаксина серелаксина 30 мкг/кг/сут в течение 24 часов у пациентов с печеночной недостаточностью.

5. Оценить иммуногенность серелаксина при однократном введении препарата здоровым добровольцам и пациентам с нарушенной функцией печени, и при трехкратной инфузии препарата пациентам с ХСН.

Научная новизна

Изучена распространенность, тяжесть, варианты и детерминанты развития СПС у пациентов, госпитализированных с ДСН. Установлено, что СПС встречается у 85,1% пациентов, преимущественно представлен смешанным вариантом, проявляющимся

сочетанным повышением маркеров цитолиза и холестаза, чаще носит умеренный и персистирующий характер. Установлено, что частота СПС выше при гемодинамическом профиле «мокрый, холодный», у пациентов со снижением фракции выброса (ФВ) и увеличением функционального класса СН (NYHA). Выявлено, что индекс MELD $>10,4$ и аспарагинаминотрансфераза (АСТ) >50 Ед/л являются независимыми предикторами смерти в течение 6 мес наряду с повышением NT-proBNP, САД <110 мм рт.ст. при поступлении и ФВ $<35\%$.

Проанализированы ассоциации СПС с нарушением функции почек у пациентов с ДСН, выявлена ассоциация СПС только с внебольничным ОПП. Сочетание повреждения печени и внебольничного ОПП выявлено в 20,1% случаев. Независимыми факторами, увеличивающими риск сочетанного повреждения печени и почек, являются (в порядке уменьшения значимости): исходная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м², САД <110 мм рт.ст. при поступлении, потребность в вазопрессорах, гидроперикард, ФВ $<35\%$. Сочетание СПС и внебольничного острого повреждения почек ассоциировано с большей длительностью госпитализации и тенденцией к увеличению риска смерти в течение 6 мес.

Установлено, что у всех пациентов с ДСН определяется увеличение плотности печени по данным фиброэластометрии, в 71,9% случаев $\geq 12,5$ кПа. Пациенты с плотностью печени $\geq 12,5$ кПа характеризовались более длительным анамнезом ХСН, большей частотой коморбидности (хронической анемии, хронической болезни почек (ХБП), артериальной гипертензии (АГ)), IV функционального класса NYHA, тяжелой митральной и трикуспидальной регургитации, более низкой ФВ, более выраженным системным застоем. Выявлена положительная корреляция плотности печени с продольным размером правого предсердия, отрицательная – с параметрами застоя по данным биоимпедансного векторного анализа (БИВА), ФВ и относительной толщиной стенок (ОТС) ЛЖ, уровнями САД и пульсового АД при поступлении.

В открытом фармакокинетическом исследовании в параллельных группах у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью и у здоровых добровольцев установлено, что печеночная недостаточность не влияет на ФК и профиль безопасности серелаксина.

Установлено, что терапия серелаксином не ассоциирована с выработкой антител (АТ) при однократной 24-часовой инфузии (n=49) у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью и у здоровых добровольцев. Продемонстрировано отсутствие влияния трехкратного 48-ч введения серелаксина с интервалом в 4 нед на риск иммуногенности у пациентов с ХСН (n=7).

Практическая значимость

Установлено, что СПС высоко распространен в популяции пациентов с ДСН и часто имеет стойкий характер, что следует учитывать при назначении препаратов, метаболизирующихся через печень. Выявлено, что развитие СПС ассоциировано с более тяжелым профилем ДСН, в связи с чем рутинный анализ лабораторных маркеров повреждения печени позволяет идентифицировать пациентов с более выраженными нарушениями гемодинамики и может определять характер терапевтического воздействия. Группу риска неблагоприятных исходов составляют пациенты с ДСН и повышением индекса MELD $>10,4$ и АСТ >50 Ед/л при поступлении.

Установлена высокая частота сердечно-почечно-печеночных взаимодействий при ДСН, что указывает на общие патофизиологические механизмы кардиогенного повреждения органов и предполагает необходимость тщательного мониторинга функции почек и печени в данной популяции пациентов.

Показано, что в увеличение плотности печени по данным ФЭМ у пациентов с ДСН вносят вклад предшествующий анамнез ХСН, высокий функциональный класс NYHA, клапанные нарушения и системный застой, что целесообразно учитывать при интерпретации результатов исследования у пациентов с хроническими некардиальными заболеваниями печени.

Продемонстрировано, что фармакокинетические параметры серелаксина у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности сопоставимы с пациентами с нормальной функцией печени при хорошей переносимости и безопасности препарата, в связи с чем при стандартном 48-ч режиме внутривенной инфузии у пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы серелаксина не требуется.

Не получено данных об иммуногенности серелаксина. При многократном введении препарата антисерелаксиновых АТ не обнаружено, в связи с чем вероятность нейтрализации действия серелаксина при повторном его применении минимальна.

Положения, выносимые на защиту

1. Сердечно-печеночный синдром у пациентов с ДСН наблюдается в 85,1% случаев, чаще представлен смешанным вариантом (66,8%), ассоциируется с более тяжелым течением СН, более выраженными признаками гипоперфузии и системного застоя, большей частотой смерти в течение 6 мес после выписки.

2. Повреждение печени и почек при ДСН часто носит сочетанный характер (20,1%) и ассоциируется между собой, с более выраженными структурно-функциональными изменениями миокарда ЛЖ, воспалением, более высокой частотой известной ХБП, признаками гипоперфузии (низким САД и пульсовым АД при поступлении) и застоя (набуханием шейных вен, гепатомегалией) и характеризуется неблагоприятными прогнозом.

3. Плотность печени при ФЭМ повышена у всех пациентов, госпитализированных с ДСН. Увеличение плотности печени $\geq 12,5$ кПа ассоциировано с анамнезом ХСН, коморбидностью, IV функциональным классом NYHA, низкой ФВ, клапанными нарушениями и застоем крови.

4. Печеночная недостаточность не влияет на фармакокинетику и профиль безопасности серелаксина.

5. Введение серелаксина не ассоциируется с образованием анти-серелаксиновых антител.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедрах пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии, кафедре внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу кардиологических, терапевтических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля ГБУЗ ГКБ№64 ДЗМ (Москва).

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры факультетской терапии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГБУЗ ГКБ №64 ДЗМ г. Москвы 27 октября 2016 г. Основные положения диссертации доложены на XV ежегодном Конгрессе «Сердечная недостаточность' 2015» (Москва, 2015), XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), Европейском кардиологическом конгрессе (Лондон, 2015), 53-ом Конгрессе Европейской почечной

ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (Вена, 2016), Европейских конгрессах по артериальной гипертензии (Милан, 2015; Париж, 2016), Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (Севилья, 2015; Флоренция, 2016), Всероссийских конференциях «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2015, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационная кардиоангиология» (Москва, 2016), Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH (Москва, 2015, 2016).

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 33 работы, в том числе 4 работы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 144 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, описания двух клинических случаев и списка литературы, включающего 55 отечественных и 169 зарубежных источников. Работа содержит 51 таблицу и 38 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Работа состоит из трех частей. Первая часть – ретро-проспективное исследование СПС у пациентов, госпитализированных с ДСН; вторая – изучение ассоциаций плотности печени при ФЭМ у пациентов с ДСН; третья – открытое фармакокинетическое исследование в параллельных группах по оценке влияния печеночной недостаточности на ФК, безопасность и переносимость серелаксина у пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми лицами и изучение иммуногенности препарата при его однократном и многократном применении.

В исследование частоты и фенотипов СПС включено 322 пациента (190 (59%) мужчины, возраст $69,5 \pm 10,6$ (от 39 до 87) лет, длительность СН $4,2 \pm 2,9$ лет), госпитализированных с ДСН (таб. 1), под которой понимали быстрое появление или ухудшение симптомов СН при наличии объективных признаков поражения сердца (систолическая и/или диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия по данным ЭХО-КГ) [ESC, 2016].

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=322)

Показатель	Значение
Курение, n (%)	124 (38,5)
Ожирение, n (%)	238 (73,9)
Алкоголь, n (%)	116 (36)
Функциональный класс СН, NYHA, n (%) II / III / IV	8 (2,5) / 134 (41,6) / 180 (55,9)
Фракция выброса, % (M±SD)	$37,6 \pm 12,6\%$
ФВ <40%, n (%)	162 (50,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	280 (86,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	182 (56,5)
Фибрилляция предсердий (ФП), n (%)	210 (65,2)
Сахарный диабет (СД), n (%)	134 (41,6)
Хроническая болезнь почек, n (%)	126 (39,1)

Не включали больных с острым коронарным синдромом, терминальной ХБП, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, нарушением функции печени вследствие первичного заболевания печени (за исключением 7 пациентов с HCV-инфекцией при известном отсутствии вирусной активности и печеночной недостаточности). 32 (9,9%)

пациента имели ранее диагностированный кардиальный фиброз печени. У всех пациентов были оценены жалобы, данные физического обследования, терапия амбулаторно и в стационаре (таб. 2). Фактор алкоголя оценивался как с учетом анамнестического указания на злоупотребление алкоголем самим пациентом и его родственниками, так и с использованием клиничко-лабораторных стигм хронической алкогольной интоксикации.

Таблица 2.

Медикаментозная терапия амбулаторно и в стационаре (n=322)

Группа препаратов	Амбулаторно, n (%)	Стационар, n (%)
Ингибитор АПФ / БРА	179 (55,6) / 21 (16,5)	298 (92,5) / 10 (3,1)
Бета-блокаторы	182 (56,5)	310 (96,3)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	144 (44,7)	282 (87,6)
Петлевые диуретики внутрь	186 (57,8)	301 (93,5)
Внутривенная терапия петлевыми диуретиками	-	322 (100)
Внутривенная терапия нитратами	-	183 (56,8)
Инотропы / вазопрессоры	-	24 (7,5) / 12 (3,7)

На основании наличия симптомов застоя и гипоперфузии выполнено фенотипирование СН по гемодинамическому профилю [ESC 2016].

Оценка структурно-функционального состояния миокарда выполнялась при стандартной ЭХО-КГ на аппарате VIVID-7 (General Electric, США). При ФВ \leq 40% диагностировали СН со сниженной ФВ (СНнФВ), при ФВ 40-49% – СН с промежуточным значением ФВ (СНсрФВ), при ФВ \geq 50% – СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) [ESC, 2016].

У всех пациентов в локальной лаборатории выполнено исследование общего клинического и биохимического анализов крови с определением уровня общего белка, липидов, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), мочевины, креатинина сыворотки (СКр), электролитов, печеночных показателей (аланинаминотрансфераза (АЛТ), АСТ, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), прямой и общий билирубин (ПБил и ОБил), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПИ), альбумин и холинэстераза). Уровень NT-проBNP определен при поступлении.

Сердечно-печеночный синдром диагностировали при отклонении хотя бы одного печеночного показателя от нормальных значений. В анализ МНО и ПИ не включили 70 пациентов, получавших оральные антикоагулянты (ОАК) на момент госпитализации. Повышение маркера повреждения печени считалось транзиторным при достижении нормальных значений в динамике, в случае сохранения патологических значений к моменту выписки из стационара – повышение расценивалось как персистирующее. Изолированное повышение маркеров синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ) рассматривали как гепатоцеллюлярный вариант СПС, изолированное повышение маркеров холестаза (ГГТ, ЩФ, ПБил и/или ОБил за счет прямой фракции) – как холестатический вариант СПС, сочетанное повышение маркеров цитолиза и холестаза, а также ОБил за счет обеих фракций – как смешанный СПС.

Функциональное состояние почек оценивали по уровню СКр и СКФ, рассчитанной по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Epidemiology Collaboration equation). ОПП и ХБП диагностировали согласно действующим рекомендациям [KDIGO, 2012]. Снижение исходного СКр на \geq 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов от госпитализации рассматривали как внебольничное ОПП, при аналогичном повышении СКр в ходе госпитализации диагностировали внутривольничное ОПП.

Индексы MELD, MELD-Na (у пациентов, не получающих ОАК на момент госпитализации) и **индекс MELD-XI** (у всех пациентов) рассчитывали по формулам на основании сывороточных концентраций СКр (мг/дл) и ОБил (мг/дл) [Kim M.S., 2013]:

$$\text{MELD} = 10 * ((0.957 * \ln(\text{СКр})) + (0.378 * \ln(\text{ОБил})) + (1.12 * \ln(\text{МНО})) + 6.43$$

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} - \text{Na} - (0,025 * \text{MELD} * (140 - \text{Na})) + 140$$

$$\text{MELD-XI} = 5.11 * (\ln(\text{ОБил})) + 11.76 * (\ln(\text{СКр})) + 9.44$$

Использовали коэффициенты перерасчета мкмоль/л в мг/дл: 88,4 – для СКр, 17,1 – для ОБил.

Статус гидратации оценен с помощью БИВА с использованием российского серийного биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс» у 152 пациентов в дни поступления и выписки. Оценивали два компонента электрического импеданса тканей: активное сопротивление R (субстрат - внеклеточная и внутриклеточная жидкости) и реактивное сопротивление Xс (субстрат – клеточные мембраны (диэлектрические перегородки между проводящими областями)) по стандартной одночастотной тетраполярной методике на частоте 50кГц. Величину R и Xс приводили по росту.

Плотность печени методом ФЭМ оценена у 57 пациентов с ДСН (67.9±10.1 лет, мужчины 68.4%), сопоставимых по клинико-лабораторным параметрам с основной группой. Исследование проводили в первые 48 часов госпитализации и при выписке (в среднем на 11±5 сутки) на аппарате FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) по стандартной методике. Валидными считались исследования с более чем 60% успешными измерениями. Определяли показатель плотности (эластичности) печени (кПа), интарквартильный размах (IQR) (%). Из исследования были исключены пациенты с анамнезом первичного заболевания печени, невалидными измерениями. Для ориентировочной оценки плотности печени при ДСН использовались отрезные значения, полученные в крупных зарубежных метаанализах и отечественных исследованиях при сопоставлении данных биопсии и ФЭМ печени, рекомендованные для клинической интерпретации стадий фиброза [Морозов С.В., 2010, 2013; Castera L., 2010]: ≤5,8 кПа – для нормальной плотности печени, ≥5,9 – для стадии фиброза F1, ≥7,2 кПа - F2, ≥9,5 кПа - F3, ≥12,5 кПа – для F4 (цирроза печени).

Кратко- и долгосрочный прогноз оценивали с учетом длительности и исходов госпитализации и частоты смерти и повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам через 6 мес (данные были доступны у 280 (86,9%) пациентов).

Влияние печеночной недостаточности на ФК серелаксина изучено в открытом исследовании в параллельных группах у 49 участников без анамнеза СН. 25 участников имели различную степень печеночной недостаточности (лёгкую, умеренную и тяжелую, соответственно классам А, В и С по классификации Чайлд-Пью) вследствие цирроза печени различной этиологии (гепатит С (n=6), гепатит В (n=12), аутоиммунный гепатит (n=7)). Контрольную группу составили 24 здоровых добровольца, подобранных к каждому пациенту с печеночной недостаточностью по демографическим показателям (раса, пол, возраст (±5 лет)) и весу (±15%) (таб. 3).

Таблица 3.

Исходные характеристики групп в клинико-фармакологическом исследовании

	Печеночная недостаточность			Пациенты с печеночной недостаточностью (n=25)	Группа контроля (n=24)
	Легкая (n=9)	Умеренная (n=8)	Тяжелая (n=8)		
Возраст, лет	53,8±5,6	51,4±6,4	50,3±12,2	51,9±8,3	52,2±9,5
Мужской пол, n (%)	6 (66,7)	5 (62,5)	5 (62,5)	16 (64,0)	15 (62,5)
ИМТ, кг/м ²	28,3±4,1	27,9±5,1	29,1±4,4	28,4±4,4	27,1±4,1

Примечание: средние величины представлены в виде M±SD

Пациентов включали с ЧСС 45-100 уд/мин и уровнями САД и ДАД 100-159 и 60-109 мм рт.ст. при печеночной недостаточности и 100-<140 и 60-<95 мм рт.ст. у здоровых добровольцев, соответственно. Критериями исключения были поражение печени вследствие внепеченочных заболеваний, гиперчувствительность к исследуемому препарату, значимые ЭКГ-изменения, любое хирургическое или медицинское состояние, которое могло оказать существенное влияние на распределение и выведение препарата.

Все участники исследования получали однократную 24-ч внутривенную инфузию серелаксина 30 мкг/кг/сут. Параметры ФК серелаксина оценивались до, через 15 мин, 1, 3, 6, 12, 24 ч после начала инфузии и через 48 ч после окончания инфузии. Концентрацию серелаксина в сыворотке определяли с помощью валидированного «сэндвич»-метода иммуноферментного анализа. Первичными некомпартментными параметрами ФК были показатели AUC от нулевой до концентрации препарата в сыворотке крови через 48 ч (AUC_{0-48h}) и AUC от нуля до бесконечности (AUC_{0-∞}) и концентрация препарата в сыворотке крови через 24 ч инфузии (C_{24h}). С учетом фактически установленных доз у каждого пациента представлены доза-нормализованные параметры ФК. Дополнительными некомпартментными параметрами ФК были среднее время удержания препарата в плазме крови, период полувыведения (T_{1/2}), системный клиренс в сыворотке крови и объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}). Величины AUC_{0-48h}, AUC_{0-∞} и C_{24h} сравнивали между группами с различной степенью печеночной недостаточности и между группами лиц с печеночной недостаточностью и здоровых добровольцев.

Иммуногенность серелаксина изучена при проведении однократной 24-ч внутривенной инфузии препарата в дозе 30 мкг/кг/сут у пациентов с нарушением функции печени и здоровых добровольцев определением АТ к серелаксину в образцах сыворотки до введения препарата и на 15 сут после введения (таб. 8).

Для оценки влияния кратности введения на риск образования антисерелаксиновых АТ, выполнено исследование безопасности и иммуногенности серелаксина при его трехкратном 48-ч введении с интервалом в 4 нед у 7 пациентов со стабильной ХСН II-III функционального класса NYHA, получающих стандартную терапию СН, с уровнем NT-proBNP >300 пг/мл (100% мужчины, возраст 70,3±7,4 лет, анамнез ХСН 4,9±2,2 лет, ФВ 37,7±4,4%). Уровни антисерелаксиновых АТ оценивали до введения препарата, по завершении 48-ч инфузии и через 2 нед, согласно рекомендациям по оценке иммуногенности [CHMP guideline, 2007]. Для образцов, взятых после инфузии препарата, применялся специальный валидированный трехуровневый подход с использованием метода иммунодеплеции. Образцы сыворотки, положительные на антисерелаксиновые АТ, были протестированы на их способность нейтрализовать биологическую активность серелаксина с помощью валидированного метода количественного определения биологической активности.

Оценка безопасности серелаксина в фармакологических исследованиях включала физический осмотр, определение АД и ЧСС, оценку ЭКГ в 12 отведениях, стандартное клинико-лабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма и общий анализ мочи) на скрининге, непосредственно перед, во время и после инфузии препарата, а также на завершающем визите. Все участники опрашивались на наличие нежелательных явлений (НЯ).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладного программного обеспечения Statistica (версия 8.0) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Количественные данные представлены в виде M±SD (среднее значение ± стандартное отклонение) при нормальном распределении данных, Me (IQR) (медиана (интерквартильный размах)) – при асимметричном

распределении. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот признаков пользовались критерием хи-квадрат Пирсона (χ^2). Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Значимым считали $p < 0,05$. Для сравнения трех независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса с уровнем статистической значимости $p < 0,017$. Все переменные со значимыми межгрупповыми различиями были включены в многофакторный регрессионный анализ, определялось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки диагностической эффективности показателей использовали ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). Определяли оптимальные пороговые значения для максимальной суммы чувствительности и специфичности, позитивную и негативную прогностическую значимость (ППЗ и НПЗ).

В КФ исследовании отдельно определяли логарифм-трансформированные параметры ФК с использованием линейной смешанной модели влияния. Каждую группу с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью рассматривали в качестве фиксированного эффекта, каждую подобранную по демографическим характеристикам пару контрольной группы - в качестве случайного эффекта. Различия между группами с различной степенью печеночной недостаточности и контрольной группой оценивали по логарифметрической шкале с соответствующими 90% ДИ. Для всех пациентов с печеночной недостаточностью выполняли регрессионный анализ первичных параметров ФК и баллов по шкале Чайлд-Пью, который демонстрировали диаграммами рассеяния.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение распространенности, выраженности, предикторов и прогностического значения сердечно-печеночного синдрома.

Сердечно-печеночный синдром наблюдался у 274 (85,1%) пациентов с преимущественным повышением маркеров холестаза (рис. 1). У большинства пациентов повышение печеночных маркеров было умеренным и не превышало 3 верхних границ нормы (ВГН) (таб. 4). Установлено, что у пациентов с ДСН преобладал смешанный вариант СПС (n=183 (66,8%)), реже наблюдался холестатический вариант СПС (n=90 (32,8%)), у одного пациента выявлен гепато-целлюлярный вариант (0,4%), представленный изолированным повышением АЛТ и АСТ (рис. 2).

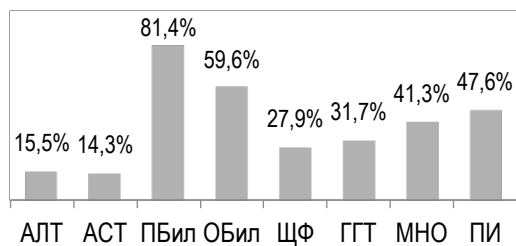


Рисунок 1. Частота повышения маркеров повреждения печени

Таблица 4.

Степень повышения печеночных маркеров, n (%)

Показатель	>1 ВГН	>2 ВГН	>3 ВГН	>5 ВГН
АЛТ, n=50	29 (58)	9 (18)	8 (16)	4 (8)
АСТ, n=46	32 (69,6)	10 (21,7)	4 (8,7)	0 (0)
ПБил, n=262	82 (31,3)	68 (25,9)	64 (24,4)	48 (18,4)
ОБил, n=192	152 (79,2)	34 (17,7)	6 (3,1)	0 (0)
ГГТ, n=102	42 (41,2)	32 (31,4)	28 (27,4)	0 (0)
ЩФ, n=90	75 (83,3)	12 (13,3)	3 (3,3)	0 (0)

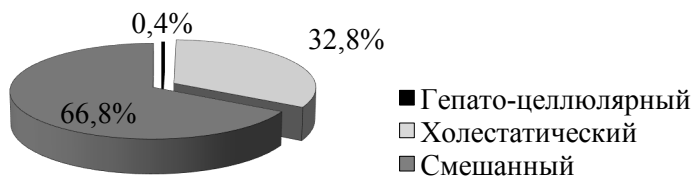


Рисунок 2. Распространенность вариантов СПС у пациентов с ДСН

У пациентов с многократной оценкой уровня маркеров повреждения печени анализ траектории их значений за время госпитализации не выявил определенных трендов и закономерностей динамики как во всей группе, так в подгруппах с и без развития СПС.

На основании оценки печеночных маркеров в динамике (в среднем на $5,6 \pm 3,2$ сутки) проанализирована транзиторность СПС. У пациентов с СПС наблюдалось достоверное снижение всех печеночных маркеров (рис. 3), однако не у всех пациентов их уровни достигли нормальных значений. Выявлено, что повышение АЛТ и АСТ чаще было транзиторным, в то время как повышение билирубина и маркеров холестаза чаще было персистирующим (рис. 4).

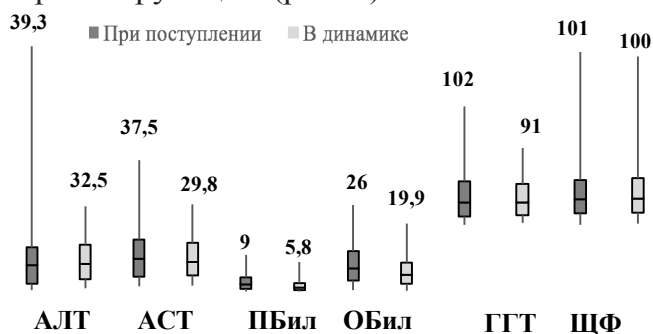


Рисунок 3. Значения печеночных маркеров при СПС при поступлении и в динамике.

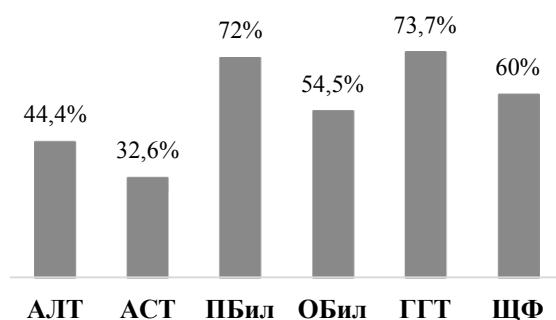


Рисунок 4. Частота персистирующего повышения маркеров повреждения печени.

Выявлено, что частота СПС была достоверно выше у пациентов с гемодинамическим профилем «мокрый, холодный» по сравнению с другими профилями, $p=0,012$ (рис. 5) и у пациентов с СНнФВ и СНсрФВ по сравнению с пациентами с СНсФВ (рис. 6).

У пациентов с СПС превалировал IV ФК NYHA, $p<0,01$ (рис. 7).



Рисунок 5. Частота СПС в зависимости от гемодинамического профиля ДСН

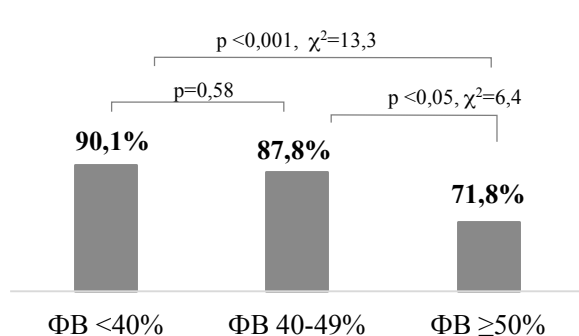


Рисунок 6. Частота СПС в зависимости от варианта СН

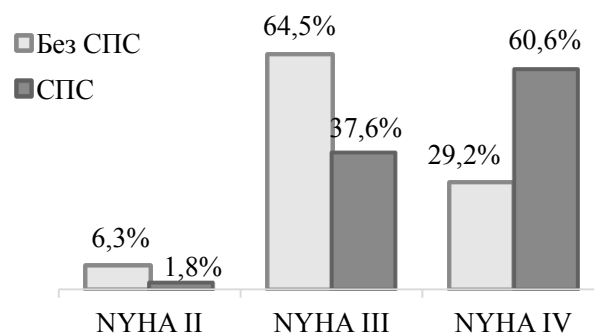


Рисунок 7. Функциональный класс (NYHA) у пациентов в зависимости от наличия СПС

Не обнаружено достоверного влияния злоупотребления алкоголем, приема потенциально гепатотоксичных ЛС, метаболических нарушений на частоту СПС.

Выявлено, что только пациенты с СПС получали терапию допамином и добутамином в стационаре (8,8% и 4,4% пациентов с СПС, соответственно).

В многофакторном регрессионном анализе установлены независимые предикторы развития СПС (таб. 5). Пороговые значения количественных признаков установлены на основании ROC-анализа (рис. 8, таб. 6).

Таблица 5.
Независимые предикторы развития СПС

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Тяжелая ТР	32,28	7,68-135,70	<0,001
ПЖ>3,1 см	11,69	5,22-26,19	0,044
ЧСС>115 в мин	10,88	2,58-45,85	0,041
ФВ<31%	6,73	2,35-19,27	0,014
Постоянная ФП	5,67	2,71-11,84	0,027
Гидроторакс	4,26	1,92-9,43	0,028
Асцит	2,71	1,29-5,66	0,038

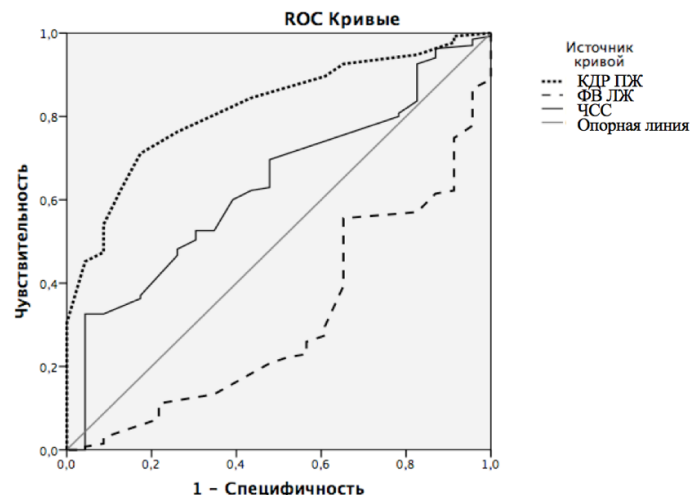


Рисунок 8. ЧСС, ФВ ЛЖ и КДР ПЖ как предикторы развития СПС

Таблица 6.
Пороговые значения количественных предикторов развития СПС

Показатель	Пороговое значение	AUC (95% ДИ)	Чувст-ть, %	Спец-ть, %	ППЗ, %	НПЗ, %
ПЖ	>3,1 см	0,819 (0,764-0,875)	71,1	82,6	70,1	67,2
ФВ	<31%	0,682 (0,603-0,721)	38	91,7	96,3	79,4
ЧСС	>115 уд/ мин	0,644 (0,566-0,722)	32,1	95,8	97,8	80,2

Выявлено, что у всех пациентов, умерших в стационаре (n=11), наблюдался СПС (81,8% - смешанный вариант, 100% персистирующий). Не получено достоверных различий в длительности госпитализации, частоте регоспитализаций и смерти в течение 6 мес у пациентов с и без развития СПС. По данным многофакторного регрессионного анализа с включением 17 переменных, увеличивающих риск развития СПС по данным однофакторного анализа, вероятность смерти в течение 6 мес наряду с повышением NT-proBNP, гипотонией и ФВ <35% увеличивают повышение индекса MELD >10,4 и АСТ >50 Ед/л (таб. 7). Полученные результаты демонстрируют, что лабораторные маркеры повреждения печени не только отражают выраженность гемодинамических нарушений и тяжесть ДСН, но и являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза.

Таблица 7.
Независимые предикторы смертности в течение 6 мес

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
NT-proBNP >3539 пг/мл	4,10 (1,75-9,59)	<0,01
MELD >10,4	3,05 (1,58-5,91)	0,025
САД <110 мм рт.ст.	3,00 (1,19-7,53)	<0,01
АСТ >50 Ед/л	2,5 (1,29-4,83)	0,012
ФВ <35%	1,98 (1,16-3,39)	<0,05

Изучение клинико-лабораторных взаимосвязей между развитием сердечно-печеночного синдрома и функцией почек при декомпенсации сердечной недостаточности.

Не обнаружено ассоциаций СПС с внутрибольничным ОПП и анамнезом ХБП, в то время как СПС достоверно чаще выявляли у пациентов с внебольничным ОПП по

сравнению с пациентами без внебольничного ОПП (93,3 и 83,2%, $p < 0,05$). Среди пациентов с развитием СПС и/или внебольничного ОПП ($n=278$) у 56 пациентов (20,1%) наблюдалось сочетание внебольничного ОПП и СПС (рис. 9).

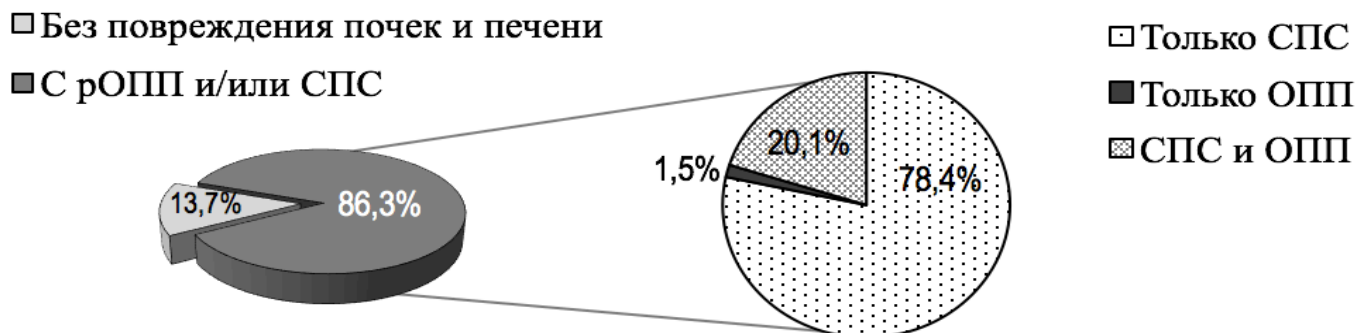


Рисунок 9. Распространенность изолированного и сочетанного СПС и внебольничного ОПП

У пациентов с сочетанным внебольничным ОПП и СПС по сравнению с изолированным СПС наблюдались более выраженные лабораторные признаки повреждения печени и почек (таб. 8), более низкие значения САД (130 ± 18 и 138 ± 19 мм рт.ст., $p < 0,01$) и пульсового АД (49 ± 16 и 56 ± 15 мм рт.ст., $p < 0,01$) при поступлении, чаще выявляли признаки гипоперфузии и застоя (рис. 10).

Таблица 8.

Лабораторные параметры при изолированном и сочетанном СПС и внебольничным ОПП

Показатель	Только СПС ($n=218$)	ОПП и СПС ($n=56$)
СКр, мкмоль/л ($M \pm SD$)	111 ± 33	$155 \pm 59^{***}$
СКФ, мл/мин/1,73 м ² ($M \pm SD$)	56 ± 18	$44 \pm 17^{***}$
АЛТ, Ед/л	21 (13,9;35,6)	27 (14,2;62)*
АСТ, Ед/л	27 (19,3;37)	34 (22;60,8)***
Общий билирубин, мкмоль/л	25 (18,8;36,2)	31 (22,7;37,5)*
Прямой билирубин, мкмоль/л	8 (5,9;14)	13 (6,6;17,2)*
ГГТ, Ед/л	93 (58;140)	139 (77;201)*
ЩФ, Ед/л	99 (76;132)	103 (88;148)*
МНО	1,3 (1,2;1,4)	1,5 (1,2;1,8)*

Примечание: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с группой с изолированным СПС

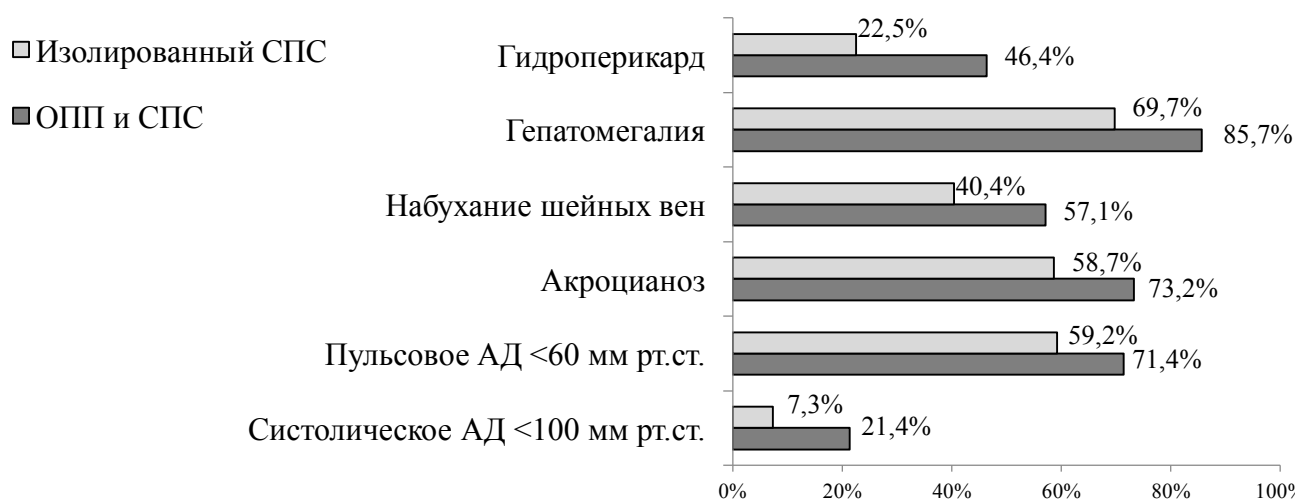


Рисунок 10. Распространенность признаков гипоперфузии и застоя в зависимости от сочетания СПС с внебольничным ОПП. Достоверность различий для всех сравнений $< 0,05$.

Пациенты с сочетанием СПС и внебольничного ОПП характеризовались более высокими уровнями маркеров воспаления, более низкими уровнями общего белка, холестерина, глюкозы и HbA1c, более выраженными структурно-функциональными изменениями ЛЖ (таб. 9).

Таблица 9.

Характеристики пациентов в зависимости от сочетания СПС с внебольничным ОПП

Показатель	Только СПС (n=218)	ОПП и СПС (n=56)
ФВ, %	37,5±12,7	31,9±9,8**
КДР ЛЖ, см	5,6±0,9	6,2±0,6***
ИММЛЖ, г/м ²	178±52	200±50**
СРБ, Ед/л	18 (53)	18 (55)*
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	7,6±2,5	8,4±3,2*
Мочевина, ммоль/л	9,2±3,2	15,2±9,3***
Общий белок, г/л	67,7±6,8	65,1±6,3**
Глюкоза, ммоль/л	6,9±2,9	5,9±1,2*
HbA1c, %	6,7±1,6	5,7±0,7**
Холестерин, ммоль/л	3,9±1,1	3,5±0,9**

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – достоверность различий по сравнению с группой с изолированным СПС

У пациентов с сочетанием СПС с внебольничным ОПП по сравнению с изолированным СПС чаще встречались известная ХБП (57 и 34%, p <0,001) и инфаркт миокарда (68 и 53%, p <0,05) в анамнезе, ФВ <35% (64,3 и 37,8%, p<0,001) и тяжелая митральная регургитация (64,3 и 39,6%, p<0,001).

В многофакторном пошаговом регрессионном анализе установлены независимые предикторы повреждения обоих органов: исходная СКФ <45 мл/мин/1,73 м² (ОШ 3,95, 95% ДИ 2,15-7,21, p<0,01), САД <110 мм рт.ст. при поступлении (ОШ 3,51, 95% ДИ 1,55-7,94, p<0,05), потребность в вазопрессорах (ОШ 3,23, 95% ДИ 1,35-7,73, p<0,05), гидроперикард (ОШ 2,98, 95% ДИ 1,62-5,50, p<0,01), ФВ <35% (ОШ 2,96, 95% ДИ 1,61-5,44, p<0,05).

У пациентов с сочетанием СПС и внебольничного ОПП длительность госпитализации составила 15,7±6,5 против 13,5±4,8 дней у пациентов с изолированным СПС, p<0,05. Частота внутрибольничной смерти была сопоставима (3,6%) в обеих группах. Смертность в течение 6 мес была выше у пациентов с сочетанной дисфункцией печени и почек (31,8 и 25%) по сравнению с пациентами с изолированным повреждением печени с уровнем статистической значимости, близким к достоверному (p=0,07). Полученные результаты с одной стороны имеют важное клиническое значение для понимания механизмов повреждения органов при ДСН, с другой стороны указывают, что пациенты с ДСН и развитием повреждения одновременно нескольких органов характеризуются худшим кратко- и долгосрочным прогнозом.

Изучение ассоциаций плотности печени при ФЭМ с показателями функции печени, структурно-функциональными характеристиками миокарда и гемодинамическим профилем сердечной недостаточности.

У всех пациентов с ДСН выявлено патологическое повышение плотности печени при поступлении по данным ФЭМ: ≥5,9, ≥7,2, ≥9,5 и ≥12,5 кПа – у 4 (7%), 2 (3,5%), 10 (17,5%), 41 (71,9%) пациентов, соответственно. Средние значения плотности печени при поступлении составили 18,8 (12,0;61,8) кПа. Значения плотности печени характеризовались высокой вариабельностью в пределах одного исследования (средний интерквартильный размах (IQR) – 29,1±5,8% во всей группе), а у 20 (35,1%) пациентов IQR превышал 30%.

Не выявлено значимых взаимосвязей плотности печени при поступлении с печеночными маркерами, однако плотность печени была выше у пациентов с СПС по сравнению с пациентами без СПС (36,3 (15,4;62,7) и 7,6 (6,4;18,8), $p < 0,01$), при смешанном варианте СПС по сравнению с холестатическим (41,3±27,1 и 27,0±18,0 кПа, $p < 0,05$).

Пациенты с плотностью печени $\geq 12,5$ кПа против $< 12,5$ кПа чаще имели в анамнезе хроническую анемию (44 и 19%), ХБП (49 и 19%), АГ (100 и 87,5%), реже – СД (39 и 68,8%), $p < 0,05$ для всех сравнений. У пациентов с плотностью печени $\geq 12,5$ кПа отмечался более длительный анамнез СН (4,9±3,5 и 2,4±1,6 лет, $p = 0,011$), чаще наблюдались симптомы застоя (таб. 10).

Таблица 10.

Симптомы застоя у пациентов в зависимости от плотности печени

Признак	$< 12,5$ кПа (n=16)	$\geq 12,5$ кПа (n=41)	χ^2
Асцит, n (%)	4 (25)	21 (51,2)*	2,9
Гепатомегалия, n (%)	4 (25)	34 (82,9)**	13,9
Хрипы, n (%)	13 (81,3)	41 (100)*	5,4
Набухание шейных вен, n (%)	5 (31,3)	23 (56,1)*	2,9
Набухание шейных вен, см	11±3	8±2*	
Гидроторакс, n (%)	2 (12,5)	25 (60,9)**	8,9
Расширение нижней полой вены, n (%)	9 (56,3)	34 (82,9)*	5,8

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий группы с плотностью печени $\geq 12,5$ кПа по сравнению с группой с плотностью печени $< 12,5$ кПа

У пациентов с повышением плотности печени $\geq 12,5$ кПа преобладал IV ФК NYHA (92,7 и 31,3%, $p < 0,001$, $\chi^2 = 22,1$), тяжелая трикуспидальная (60,9 и 12,5%, $p < 0,05$, $\chi^2 = 7,4$) и митральная недостаточность (60,9 и 18,8%, $p < 0,05$, $\chi^2 = 4,3$).

Плотность печени достоверно ($p < 0,05$) коррелировала с продольным размером правого предсердия ($r = 0,65$), отражающим центральное венозное давление, а также со значениями активного и реактивного сопротивлений по данным БИВА ($r = -0,64$ и $r = -0,61$, соответственно), ФВ ЛЖ ($r = -0,54$), ОТС ($r = -0,495$), уровнем САД и пульсового АД при поступлении ($r = -0,29$ и $r = -0,34$, соответственно), что указывает на ассоциации данных ФЭМ с параметрами гемодинамики, статусом гидратации и ремоделированием ЛЖ.

На фоне терапии СН наблюдалось достоверное уменьшение плотности печени при ФЭМ до значения 11,8 (6,8;22,8) кПа при выписке ($p < 0,05$). Лишь у одного пациента наблюдалась нормализация плотности печени до значения $< 5,9$ кПа, в то же время частота повышения плотности печени сдвигалась с сторону меньших значений: плотность печени $\geq 5,9$, $\geq 7,2$, $\geq 9,5$ и $\geq 12,5$ кПа определялась у 11 (19,3%), 4 (7%), 11 (19,3%) и 30 (52,6%) пациентов, соответственно.

Изучение влияния нарушенной функции печени на фармакокинетику, переносимость и безопасность однократной инфузии агониста рецепторов релаксина серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут в течение 24 часов у пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми лицами.

Установлено, что ФК параметры серелаксина были сопоставимы между группами с различной степенью печеночной недостаточности и здоровыми лицами (таб. 11). Кроме того, статистический анализ первичных некомпартментных параметров ФК (кроме объема распределения) не выявил различий между группами с различной степенью печеночной недостаточности, а также различий между пациентами с заболеваниями печени и здоровыми добровольцами (таб. 12).

Таблица 11.

Первичные и вторичные некомпартментные фармакокинетические параметры

ФК параметр	Степени печеночной недостаточности			Группа контроля (n=24)
	Легкая (n=9)	Умеренная (n=8)	Тяжелая (n=8)	
AUC _{0-48h} , ч*кг*нг/мл/мкг	10,1 (15,7)	10,5 (34,3)	9,9 (27,9)	10,2 (23,1)
AUC _{0-∞} , ч*кг*нг/мл/мкг	10,2 (15,7)	10,6 (33,9)	10,0 (28,2)	10,3 (23,4)
C _{24h} , кг*нг/мл/мкг	0,383 (21,8)	0,347 (70,1)	0,410 (27,0)	0,394 (25,2)
Среднее время удержания, ч	3,55 (12,3)	3,77 (29,5)	4,25 (24,3)	3,29 (38,2)
T _{1/2} , ч	7,64 (8,5)	7,74 (12,5)	6,87 (24,1)	7,82 (22,0)
Клиренс, мл/кг*ч	98,1 (15,7)	94,4 (33,9)	99,6 (28,2)	97,5 (23,4)
V _{ss} , мл/кг	348 (20,7)	355 (49,2)	422 (29,5)	320 (41,1)

Примечание: данные представлены как среднее геометрическое (коэффициент вариации, %)

Таблица 12.

Статистический анализ первичных некомпартментных параметров

Параметры ФК	Степень печеночной недостаточности	Средние геометрические		Отношение геометрических величин, печеночная недостаточность/ здоровые (90%ДИ)
		Группа с печеночной недостаточностью (n=8)	Группа контроля (n=8)	
AUC _{0-48h} , ч*кг*нг/мл/мкг	Легкая	10,1	10,4	0,973 (0,821-1,154)
	Умеренная	10,5	8,94	1,17 (0,942-1,452)
	Тяжелая	9,92	11,3	0,878 (0,667-1,155)
AUC _{0-∞} , ч*кг*нг/мл/мкг	Легкая	10,2	10,5	0,975 (0,822-1,157)
	Умеренная	10,6	9,02	1,18 (0,948-1,457)
	Тяжелая	10,0	11,5	0,877 (0,666-1,154)
C _{24h} , кг*нг/мл/мкг	Легкая	0,383	0,41	0,924 (0,689-1,238)
	Умеренная	0,347	0,34	1,01 (0,665-1,520)
	Тяжелая	0,410	0,43	0,955 (0,753-1,211)

Для изучения взаимосвязи между распределением серелаксина и печеночной недостаточностью был выполнен регрессионный анализ. Данные показали незначительное повышение среднего значения показателей AUC_{0-∞} и C_{24h} при ухудшении функции печени. Однако эти эффекты не достигли статистической значимости (рис. 11).

Нежелательные явления отмечены у 5 участников: у 2 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и 3 здоровых добровольцев. Одно НЯ, головная боль у здорового добровольца, предположительно было связано с исследуемым препаратом. Два НЯ (диспепсия и головная боль) были умеренно выраженными, все другие - незначительно выраженными. Серьезных НЯ не было, и все зарегистрированные НЯ завершились без последствий.

В целом САД, ДАД на фоне инфузии серелаксина снижались, однако у участников фармакологических исследований не наблюдалось признаков гипотонии или снижения АД менее 90/50 мм рт. ст., которые бы потребовали прекращения введения препарата по требованиям протокола.

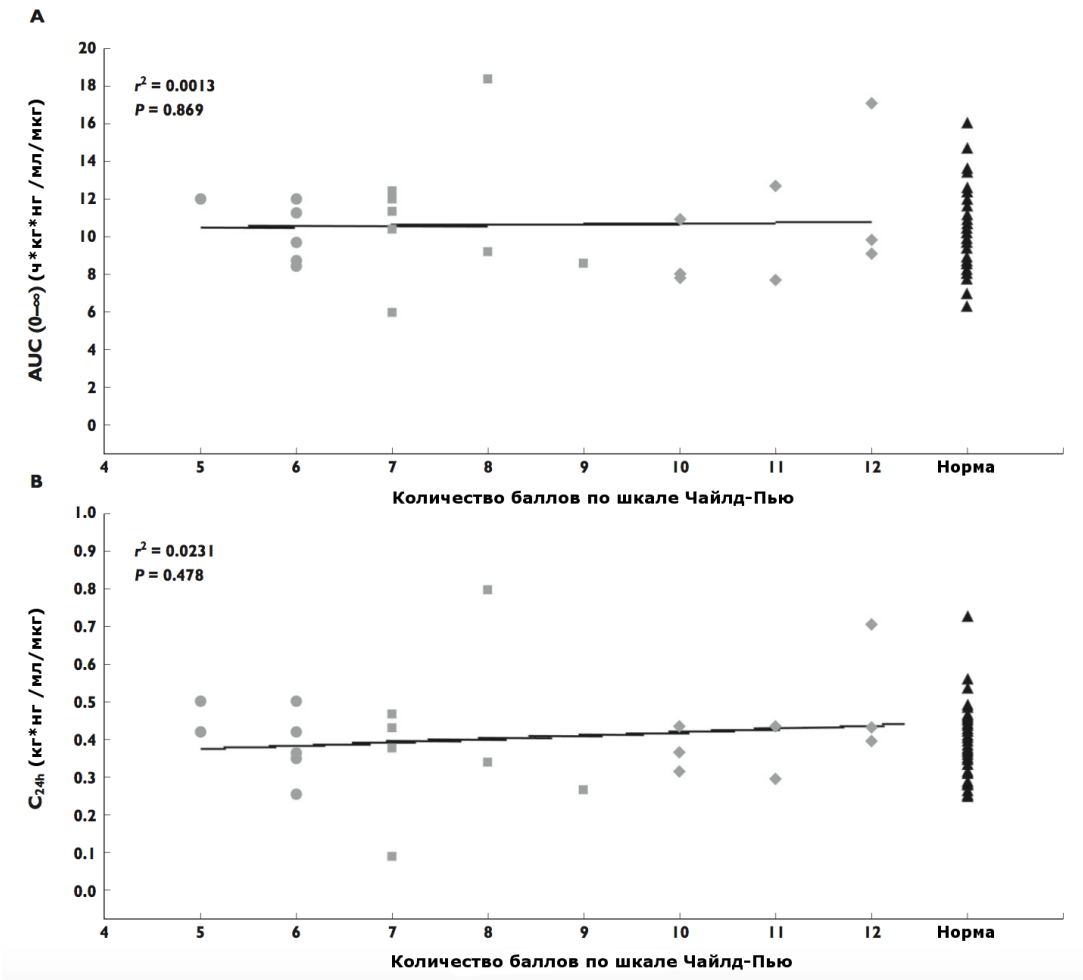


Рисунок 11. Регрессионный анализ первичных фармакокинетических параметров в зависимости от степени печеночной недостаточности.

Доза-нормированные показатели $AUC_{0-\infty}$ (А) и C_{24h} (Б) серелаксина нанесены в зависимости от количества баллов по шкале Чайлд-Пью у всех пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми лицами.

● - легкая печеночная недостаточность (n=8); ■ - умеренная печеночная недостаточность (n=8); ● - тяжелая печеночная недостаточность (n=8); ▲ - здоровые (n=24).

Изучение иммуногенности серелаксина.

Только у одного из участников КФ исследования были обнаружены анти-серелаксиновые АТ. Они обнаруживались перед инфузией и на 15 день после прекращения инфузии с одинаково низкими титрами, ненейтрализующим характером, что указывает на отсутствие влияния терапии серелаксином на выработку АТ. Ни у одного из 7 пациентов с ХСН, получавших трехкратно инфузию серелаксина не выявлено антисерелаксиновых АТ.

Таким образом, введение серелаксина в стандартной дозе 30 мкг/кг/сут не сопровождалось развитием клинически значимых НЯ и не ассоциировалось с образованием анти-серелаксиновых АТ. Не получено влияния кратности введения препарата на риск иммуногенности. Полученные результаты имеют важное практическое значение, поскольку позволяют повторно применять серелаксин у пациентов с ДСН, без риска нейтрализации эффекта препарата или изменения его ФК, а также без повышения потенциального риска развития НЯ.

ВЫВОДЫ

1. Сердечно-печеночный синдром определяется у 85,1% пациентов с декомпенсацией СН, чаще умеренного и смешанного характера, и ассоциируется с более тяжелым вариантом СН: более выраженными нарушениями системной гемодинамики, структурно-функциональными изменениями миокарда и клапанными нарушениями, потребностью в вазопрессорной и инотропной поддержке. Риск развития СПС увеличивают тяжелая ТР, КДР ПЖ > 3,1 см, ЧСС > 115 ударов в минуту при поступлении, ФВ < 31%, постоянная форма ФП, гидроторакс, асцит. Независимыми предикторами смерти в течение 6 мес после выписки являются индекс MELD > 10,4 и АСТ > 50 Ед/л.

2. Сердечно-печеночный синдром ассоциирован с внебольничным ОПП при декомпенсации СН. Сочетание внебольничного ОПП и СПС наблюдается у 20,1% пациентов и характеризуется более выраженными признаками гипоперфузии и застоя и неблагоприятным прогнозом – большей длительностью госпитализации и тенденцией к увеличению риска смерти в течение 6 мес. Независимыми предикторами сочетанного повреждения почек и печени являются исходная СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², САД < 110 мм рт.ст. при поступлении, потребность в вазопрессорах, гидроперикард, ФВ ЛЖ < 35%.

3. У пациентов с ДСН наблюдается увеличение плотности печени, оцененной при фиброэластометрии. Увеличение плотности печени $\geq 12,5$ кПа по данным фиброэластометрии связано с более длительным анамнезом СН, большей частотой коморбидных состояний, более тяжелым профилем декомпенсации СН (высоким ФК NYHA, более выраженными клиническими признаками застоя и гипергидратацией по данным БИВА).

4. Фармакокинетические параметры серелаксина при однократном 24-часовом введении сопоставимы между группами с различной степенью печеночной недостаточности и здоровыми добровольцами. У пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью инфузия серелаксина хорошо переносится, не оказывает влияния на параметры краткосрочной сердечно-сосудистой безопасности.

5. Серелаксин обладает крайне низким риском иммуногенности. Обнаружены ненейтрализующие анти-серелаксиновые антитела в низких титрах у одного участника фармакокинетического исследования перед инфузией и на 15 день после прекращения инфузии серелаксина. Многократное введение препарата не ассоциировано с увеличением риска иммуногенности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано стратифицировать всех пациентов с ДСН по риску развития СПС и сочетанного повреждения печени и почек. Вероятность развития СПС увеличивают тяжелая трикуспидальная регургитация, дилатация правого желудочка, ЧСС > 115 уд./мин, ФВ < 31%, постоянная форма ФП, гидроторакс и асцит. Факторами, повышающими вероятность сочетания СПС и внебольничного ОПП, являются СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², САД < 110 мм рт.ст. при поступлении, потребность в вазопрессорах, гидроперикард, ФВ < 35%.

2. Всем пациентам с ДСН рекомендуется определять лабораторные маркеры повреждения печени для выявления группы риска неблагоприятных исходов. О повышении риска смерти в течение 6 мес после выписки свидетельствуют повышение индекса MELD > 10,4 (ОШ 3,05, ДИ 1,58-5,91, p < 0,05) и АСТ > 50 Ед/л (ОШ 2,5, ДИ 1,29-4,83, p < 0,05) при поступлении.

3. При оценке плотности печени по данным фиброэластометрии у пациентов с ДСН рекомендуется учитывать анамнез ХСН и признаки системного застоя во избежание ложнозавышенных результатов исследования. Уменьшение плотности печени на фоне

терапии СН указывает на взаимосвязь данных ФЭМ с нарушениями гемодинамики при ДСН, в первую очередь с длительным системным застоем.

4. Серелаксин у пациентов с ДСН и признаками нарушения функции печени рекомендуется применять без коррекции дозы и режима введения. Препарат обладает низким риском иммуногенности и может использоваться в виде многократных инфузий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соловьева, А.Е. Сердечно-печеночный синдром у пациента с тяжелой сердечной недостаточностью / А.Е. Соловьева, С.А. Галочкин, М.Г. Данилова // *Материалы IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»*. – Самара. - 2015. – С. 193.
2. Соловьева, А.Е. Ассоциации сердечно-печеночного синдрома с нарушением функции почек при декомпенсации сердечной недостаточности / А.Е. Соловьева, С.А. Бондарь // *Материалы IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»* – Самара. – 2015. – С. 131.
3. Соловьева, А.Е. Сердечно-печеночный синдром у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности: распространенность и предикторы / А.Е. Соловьева, А.Х. Алиев, Х. М. Атумани // *Материалы IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»*. – Самара. – 2015. – С. 132.
4. Алиев, А.Х. Распространенность и предикторы повышения уровня трансаминаз у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. / А.Х. Алиев, А.Е. Соловьева // *Материалы VI Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH 2015. Клинические и теоретические аспекты современной медицины*. – Москва. РУДН. 2015. – С. 91.
5. Бондарь, С.А. Распространенность, предикторы и прогноз сочетанного нарушения функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности. SCIENCE4HEALTH 2016 / С.А. Бондарь, А.Е. Соловьева // *Клинические и теоретические аспекты РУДН*. – Москва. РУДН. – 2016. – С. 80.
6. **Кобалава, Ж.Д. Фармакокинетика, безопасность и переносимость серелаксина у пациентов с печеночной недостаточностью / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, В.В. Толкачева, А.Е. Соловьева // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2016. – Т. 25. – № 1. – С. 60-66.**
7. Виллевалде, С.В. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности / С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава, А.Е. Соловьева, В.С. Моисеев // *Терапевтический архив*. – 2016. – №6(88). – С. 40-44.
8. Кобалава, Ж.Д. Органопротективные эффекты серелаксина у пациента с тяжелой декомпенсацией сердечной недостаточности / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, А.Е. Соловьева, И.А. Мерай // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – 12(4). – С. 414-423.
9. Соловьева, А.Е. Клинический опыт успешного применения серелаксина при лечении тяжелой застойной сердечной недостаточности / А.Е. Соловьева, С.В. Виллевалде, Л.А. Бабаева, А.С. Моисеев, А.С. Мильто, Ж.Д. Кобалава // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2016. – 25(4). – С. 57-62.
10. Соловьева, А.Е. Предикторы и прогноз различных вариантов сердечно-печеночного синдрома при декомпенсации сердечной недостаточности / А.Е. Соловьева, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // *Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов, Ереван. Евразийский кардиологический журнал*. – 2016. – № 3. – С. 139-140.
11. Соловьева, А.Е. Сердечно-печеночный синдром ассоциирован с более тяжелым профилем декомпенсированной сердечной недостаточности, признаками системного застоя и гипоперфузии / А.Е. Соловьева, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // *Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов, Ереван. Евразийский кардиологический журнал*. - – 2016. – № 3. – С. 158-159.
12. Соловьева, А.Е. Оценка плотности печени при фиброэластометрии у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности / А.Е. Соловьева, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // *Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов. Евразийский кардиологический журнал*. - Ереван. – 2016. – № 3. – С. 125.
13. Соловьева, А.Е. Желтуха и выраженная гипербилирубинемия как проявление сердечно-печеночного синдрома у пациента с декомпенсацией сердечной недостаточности / А.Е. Соловьева, С.А. Галочкин, С.В. Виллевалде // *Внутренняя медицина в клинических исследованиях*. – Москва. РУДН. 2016. – С. 43.
14. Соловьева, А.Е. Частое сочетание сердечно-печеночного синдрома и острого повреждения почек при декомпенсации сердечной недостаточности. / А.Е. Соловьева, А.С. Клименко, С. В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // *Материалы V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»*. – Самара. – 2016. – С. 128-130.

15. Соловьева, А.Е. Частота и клинические ассоциации различных вариантов сердечно-печеночного синдрома при декомпенсации сердечной недостаточности / А.Е. Соловьева, Л.А. Бабаева, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Материалы V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара. – 2016. – С. 130-131.
16. Soloveva, A. Cardiorenhepatic interrelations in patients with acute decompensated heart failure / A. Soloveva, S. Villevalde, B. Mamatov, Z. Kobalava // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17. Suppl. 1. – Abs.157 (P767).
17. Soloveva, A. Incidence of cardio-hepatic syndrome in patients with acute decompensated heart failure / A. Soloveva, A. Aliev, S. Villevalde, Z. Kobalava // *Eur J Heart Fail.* – 2015; Vol. 17. Suppl. 1. – Abs.158 (P768).
18. Soloveva, A. Cardiohepatic syndrome is associated with congestion in patients with acute decompensated heart failure / A. Soloveva, B. Mamatov, E Tereshchenko., S. Villevalde., Z. Kobalava // *Eur J Heart Fail.* – 2015; Vol. 17. Suppl. 1. – Abs.158 (P769).
19. Soloveva, A. Clinical and instrumental signs of congestion are associated with transaminase increase in patients with acute decompensated heart failure / A. Soloveva, B. Mamatov, S. Villevalde, Z. Kobalava // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, eSupplement 1. – e334.
20. Soloveva, A. Prevalence of liver function tests abnormalities in patients with decompensated heart failure / A. Soloveva, S. Villevalde, A. Milto, Z. Kobalava // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, eSupplement 1. – e33.
21. Soloveva, A. Cardiorenhepatic syndrome in patients with acute decompensated heart failure / A. Soloveva, A. Klimenko, S. Villevalde, Z. Kobalava // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, eSupplement 1. – e334.
22. Soloveva, A. Chronic kidney disease and community-acquired acute kidney injury are associated with cardiohepatic syndrome in patients with decompensated heart failure / A. Soloveva, S. Villevalde, Z. Kobalava // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36(1). – 1003.
23. Soloveva, A. Predictors of cytolysis in patients with acute decompensated heart failure / A. Soloveva, S. Villevalde, Z. Kobalava // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36(1). – 1012-1013.
24. Soloveva, A. Community-acquired acute kidney injury is associated with cardiohepatic syndrome in decompensated heart failure / A. Soloveva, O. Lukina, S. Villevalde, Z. Kobalava // *Nephrol Dial Transplant.* – 2016. – Vol. 31, Supplement 1. – i407.
25. Soloveva, A. Prevalence and prognosis of different patterns of cardiohepatic syndrome in acute decompensated heart failure / A. Soloveva, S. Villevalde, Z. Kobalava // *Eur J Heart Fail.* – 2016, Vol. 18, Suppl. 1. – 71-72.
26. Soloveva, A. Acute kidney injury is associated with cardiohepatic syndrome in patients with decompensated heart failure / A. Soloveva, S. Villevalde, Z. Kobalava // // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18, Suppl. 1. – 361-362.
27. Soloveva, A. Total bilirubin increase is associated with congestion and hypoperfusion in acute decompensated heart failure. / A. Soloveva, S. Villevalde, Z. Kobalava // *Eur J Heart Fail.* - 2016, Vol. 18, Suppl. 1. – 362.
28. Soloveva, A. Hepato-renal interactions in acute decompensated heart failure / A. Soloveva, S. Villevalde, A. Milto, Z. Kobalava // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – e203.
29. Soloveva, A. Total bilirubin increase is associated with right- and left-side heart failure. / A. Soloveva, S. Villevalde, Z. Kobalava // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – e204.
30. Soloveva, A. Prognostic value of different liver function tests patterns in acute decompensated heart failure / Soloveva, A. Hassani, S. Villevalde, Z. Kobalava // *J Hypertension.* – 2016. – Vol. 34. – e205-e206.
31. Soloveva, A. Interrelations of renal and liver dysfunction in decompensated heart failure / A. Soloveva, S. Villevalde, Z. Kobalava // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, e-Supplement 1. – e509.
32. Soloveva, A. Higher incidence of cardiohepatic syndrome in patients with decompensated heart failure and acute kidney injury / A. Soloveva, S. Villevalde, Z. Kobalava // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, e-Supplement 1. – e509.
33. Soloveva, A. Prevalence, associations and prognosis of different patterns of cardiohepatic syndrome in acute decompensated heart failure / A. Soloveva, S. Villevalde, Z. Kobalava // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, e-Supplement 1. – e510.

Соловьева Анжела Евгеньевна (Российская Федерация)

Сердечно-печеночный синдром при декомпенсации сердечной недостаточности: распространенность, предикторы, прогностическое значение.

Эффекты и безопасность серелаксина

У 322 пациентов, госпитализированных с ДСН, на основании оценки уровня лабораторных маркеров повреждения печени при поступлении оценены частота и характеристики СПС. Развитие СПС наблюдается у 85,1% пациентов (чаще умеренного характера, в 66,8 % смешанный вариант). Предикторами развития СПС являются тяжелая ТР, КДР ПЖ > 3,1 см, ЧСС > 115 уд/мин, ФВ < 31%, постоянная форма ФП, гидроторакс и асцит. Риск смерти в течение 6 мес увеличивают индекс MELD > 10,4 и АСТ > 50 Ед/л. Сочетанное внебольничное ОПП и СПС отмечается в 20,1% случаев и ассоциируется с более выраженными признаками гипоперфузии и застоя, что отражает единые патофизиологические механизмы органного повреждения при ДСН. Независимыми предикторами сочетанного повреждения печени и почек являются СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², САД < 110 мм рт.ст. при поступлении, потребность в вазопрессорах, гидроперикард, ФВ < 35%. Пациенты с сочетанным внебольничным ОПП и СПС характеризуются худшим кратко- и долгосрочным прогнозом. У всех пациентов с ДСН наблюдалось увеличение плотности печени, оцененной при ФЭМ, с высокой вариабельностью значений в пределах одного исследования. У пациентов с ДСН плотность печени ≥ 12,5 кПа при поступлении ассоциирована как с более длительным анамнезом СН и большей частотой коморбидности, так и с более тяжелой ДСН (высоким ФК NYHA, более выраженным застоем, оцененным по клиническим признакам и данным БИВА). Печеночная недостаточность не влияет на фармакокинетику, переносимость и безопасность однократной инфузии серелаксина в стандартной дозе 30 мкг/кг/сут в течение 24 ч, что позволяет использовать препарат в широкой популяции пациентов с ДСН и сопутствующим СПС. Терапия серелаксин не ассоциирована с иммуногенностью.

Soloveva Anzhela Evgenievna (Russian Federation)c

Cardiohepatic syndrome in decompensated heart failure: incidence, predictors and prognostic value. Effects and safety of serelaxin.

Liver function tests (LFT) were measured on admission in 322 patients with decompensated heart failure (DHF). Cardiohepatic syndrome (CHS) was considered when at least one of LFT level exceeded upper normal limit. CHS occurs in 85,1% patients, predominantly mixed (66,8%). Most of LFT elevations are moderate. Severe tricuspid regurgitation and right ventricular dilation are more powerful predictors of cardiohepatic syndrome in DHF than heart rate on admission > 115 per minute and EF < 31%. Risk of death is increased by the index MELD > 10,4 and AST > 50 U/l. Combined CHS and cardiorenal syndrome (CRS) occur in 20,1% patients with hepatic or kidney injury and associate with more pronounced signs of congestion and hypoperfusion, which reflects similar pathophysiological mechanisms of end-organ damage in DHF. The independent predictors of hepatic and kidney injury are baseline GFR < 45 ml/min/1.73 m², SBP < 110 mm Hg on admission, vasopressor therapy, echo-hydropericardium and EF < 35%. Combined CHS and CRS relate with negative short- and long-term prognosis.

Abnormal liver stiffness (LS) by the transient elastography occurs in all patients with DHF with high variability in one measurement. LS ≥ 12,5 kPa is associated with a longer history of HF, higher incidence of comorbidities and HF severity (higher NYHA functional class and congestion assessed clinically and by bioimpedance vector analysis).

The pharmacokinetics and safety profile of serelaxin are not affected by hepatic impairment. The drug can be used in a wide DHF population with concomitant CHS. Serelaxin treatment is not associated with immunogenicity.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспарагинаминотрансфераза
АТ	антитела
БИВА	биоимпедансный векторный анализ
ВГН	верхняя граница нормы
ГГТ	гамма-глутамилтранспептидаза
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДСН	декомпенсация сердечной недостаточности
КРС	кардио-ренальный синдром
КФ	клинико-фармакологический
МНО	международное нормализованное отношение
ОБил	общий билирубин
ОПП	острое повреждение почек
ОСН	острая сердечная недостаточность
ОШ	отношение шансов
ПБил	прямой билирубин
ПЖ	правый желудочек
ПИ	протромбиновый индекс
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКр	креатинин сыворотки
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СНнФВ	сердечная недостаточность со сниженной ФВ
СНсрФВ	сердечная недостаточность с промежуточным значением
СНсФВ	сердечная недостаточность с сохранной ФВ
СПС	сердечно-печеночный синдром
СРБ	С-реактивный белок
ФВ	фракция выброса
ФК	фармакокинетика
ФЭМ	фиброэластометрия
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЩФ	щелочная фосфатаза
АУС	площадь под кривой
$AUC_{0-\infty}$	площадь под кривой от нуля до бесконечности
AUC_{0-48}	площадь под кривой от нулевой до концентрации препарата в сыворотке через 48 ч
C_{24h}	концентрация препарата в сыворотке крови через 24 ч инфузии
IQR	интерквартильный размах
$T_{1/2}$	период полувыведения
NT-proBNP	NT-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида