УДК 616.12-06:615.035.1

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Волкова С.Ю.[1], Томашевич К.А.[2], Шевелева О.Е.[1], Ефанов А.Ю.[1]

[1]ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, e-mail: sv71@mail.ru;
[2] АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень, e-mail: banalno@gmail.com

Цель: оценить влияние назначенной терапии на долгосрочный прогноз выживаемости у коморбидных пациентов после эпизода декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Проведено проспективное наблюдение пациентов, госпитализированных в МСЧ «Нефтяник» с диагнозом «ХСН, декомпенсация». В исследование вошли данные 177 пациентов (88 мужчин и 89 женщин, средний возраст 73,2±11,1 года). Проводился анализ конечной точки исследования (летальный исход) на протяжении 4 лет данной когорты пациентов с оценкой исходов. Применение следующих групп препаратов: ИАПФ при сниженной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м^2; бета-адреноблокаторов при фракции выброса левого желудочка менее 40% (данный эффект более выражен при использовании бисопролола); блокаторов кальциевых каналов (амлодипина) при фракции выброса левого желудочка более 50%; АМКР (спиронолактона) во всех группах – значимо улучшает долгосрочный прогноз у пациентов с ХСН. Выбор препаратов в рамках стандартного лечения (согласно современным Клиническим рекомендациям) с учетом коморбидности является фактором, во многом определяющим дальнейшую выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью после эпизода декомпенсации.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, летальность, коморбидность

MEDICAL THERAPY EFFECT ON LONG-TERM PROGNOSIS IN COMORBID PATIENTS AFTER CHRONIC HEART FAILURE DECOMPENSATION

Volkova S.Y.[1], Tomashevich K.A.[2], Sheveleva O.E.[1], Efanov A.Y.[1]

[1]Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: sv71@mail.ru;
[2] Medical Hospital «Neftyannik», Tyumen, e-mail: banalno@gmail.com

To estimate medical therapy effect on long-term survival prognosis in comorbid patients after chronic heart failure decompensation incident. Prospective surveillance of patients hospitalized with a diagnosis of «CHF, decompensation» was performed. The study included 177 patients (88 males and 89 females, mean age 73.2±11.1 years). We analyzed the end point incidence (lethal outcome) during 4 years of follow up in this cohort of patients. We found that factors, significantly improving long-term prognosis are: ACE-inhibitors intake in patients with reduced glomerular filtrate rate (GFR <60 ml/min/ 1.73 m^2), Beta-blockers intake in patients with reduced left ventricular ejection fraction less than 40% (this effect is stronger in case of bisoprolol), calcium channel blockers intake in patients with left ventricular ejection fraction >50%, spironolactone intake significantly improves long-term prognosis in all groups of patients with CHF. Choice of CHF therapy (according to clinical guidelines), taking into account comorbidity of patients, is a factor that determines lethality of patients with CHF.

Keywords: chronic heart failure, comorbidity, lethality

Успехи медицины в лечении сердечно-сосудистой патологии вполне закономерно привели к увеличению общей продолжительности жизни и, как следствие, к увеличению в структуре заболеваний доли лиц старшего возраста с более высоким уровнем коморбидности. Классическим примером является «эпидемия» хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. В настоящее время в России пациенты с диагнозом «ХСН» составляют 35% от числа всех госпитализированных [2]. Коморбидность влияет на течение ХСН, повышая летальность и приводя к прогрессии ХСН. В предыдущей нашей работе мы

показали, что к факторам, влияющим на летальность в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с декомпенсацией ХСН, относятся: более низкий функциональный класс ХСН, индекс коморбидности Чарлсон более 4 баллов, хроническая болезнь почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, особенно при сопутствующем сахарном диабете; нарушения гемодинамики, а также имеющиеся клапанные пороки сердца и ожирение 3-й степени. Летальность до 100 дней наблюдения ассоциировалась с наличием пневмонии при поступлении, до 500 дней – с уровнем NT-proBNP более 1200 фмоль/м, до 750 дней – с анемией легкой или средней степени; при этом фракция выброса левого желудочка (на момент поступления в стационар пациента с клиникой декомпенсации ХСН) не являлась фактором, определяющим дальнейший долгосрочный прогноз [3]. Несомненно, что коморбидность влияет и на выбор терапии ХСН, даже в рамках современных клинических рекомендаций и федеральных стандартов, поскольку наличие той или иной сопутствующей патологии может являться противопоказанием или ограничением к применению лекарственных препаратов.

Цель работы: оценить влияние коморбидности и назначенной с ее учетом терапии на долгосрочный прогноз выживаемости после эпизода декомпенсации ХСН.

Материалы и методы исследования. Был проведен анализ результатов открытого проспективного наблюдательного исследования исходов заболевания у пациентов, госпитализированных с диагнозом «ХСН, декомпенсация» в терапевтическое отделение МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень) в 2013–2014 гг. Наблюдение проводилось в срок до 4 лет. Конечной точкой являлся летальный исход, зафиксированный в медицинской документации.

Всего в исследование были включены 177 пациентов с сопоставимым соотношением гендерных групп (49,7% мужчин и 50,3% женщин). Средний возраст в общей группе составил 73,2±11,1 года. Наблюдение за пациентами проходило в среднем в течение 325,8 ± 291,5 дней (от 0 до 1267 дней). Летальный исход зафиксирован в 32,8% наблюдений, причем в половине случаев в первую госпитализацию.

Оценивая факторы, влияющие на летальность, мы обратили внимание на наличие коморбидной патологии, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Проводился анализ терапии ХСН, рекомендованной на момент первой госпитализации.

Статистическая обработка материала проводилась методами описательной статистики. Для оценки различия межу группами использован критерий $\chi 2$Пирсона. Анализ выживаемости проводился с построением таблицы времен жизни и графиков функции выживаемости Каплана–Мейера. Различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p<0,05$.

Результаты. В наблюдаемой группе доля мужчин и женщин была сопоставима, но

имелись различия по возрастному составу гендерных групп. Средний возраст мужской группы был 69,9±10,9 года, а женской – 76,5±10,1 года ($p<0,05$).

В клинике преобладала ХСН 2Б стадии с декомпенсацией по обоим кругам кровообращения (65,3% наблюдений) и 3–4-м функциональным классом (84,5%). При этом низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка менее 40% была выявлена только у 23,3% обследованных, что относило их к группе «ХСН с низкой ФВ». У 40,4% обследованных ФВ была 50% или более, и они соответствовали группе «ХСН с сохраненной ФВ», остальные отвечали критериям группы «ХСН с промежуточной ФВ».

При оценке сопутствующей патологии было отмечено, что в 98% наблюдений у пациентов была артериальная гипертония (АГ), в 96% – ишемическая болезнь сердца (ИБС), треть пациентов перенесли инфаркт миокарда. Сочетание ИБС и АГ являлось причиной ХСН в 92% наблюдений. У 25,4% выявлен сахарный диабет 2-го типа (СД), у 43,5% – ожирение, у 25,2% – заболевания бронхолегочной системы (в основном представленные ХОБЛ), у 7,5% – клапанные пороки сердца. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее мл/мин/1,73 $м^2$ было у 67,6% пациентов, анемия средней и легкой степени – у 43,6%, фибрилляция предсердий – у 51,4%.

Анализ терапии ХСН, назначаемой согласно Клиническим рекомендациям [4], показал, что препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, получали 85% пациентов, причем в ¾ случаев это были ИАПФ. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (спиронолактон) также получали 75% больных. Бета-адреноблокаторы (БАБ) (представленные карведилолом, бисопрололом или метопрололом) были назначены 73%. 16% больных с учетом ХОБЛ или наличия легочной гипертензии по данным ЭХОКГ были назначены дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) (амлодипин). Петлевые диуретики назначались в 77% случаев, у 37% больных назначались тиазидные диуретики. По мнению лечащего врача, в диуретической терапии не нуждались 7,5% пациентов. В назначении дигоксина была потребность у 32% больных, 10% получали амиодарон. Препараты, влияющие на свертывающую систему крови (антиагреганты и/или антикоагулянты), получали 100% пациентов.

Анализ влияния назначаемого лечения по ХСН (в рамках Российских рекомендаций) на летальность в общей группе пациентов в течение долговременного периода наблюдения представлен в таблице 1 .

Таблица 1

Влияние приема лекарственных препаратов на летальность больных с ХСН в период долгосрочного наблюдения

Назначаемые препараты	**Летальность в группе назначаемого препарата**	**Летальность в группе без препарата**	**χ2**	**p**
ИАПФ	29,67%	30,9%	0,54	0,47
Бета-адреноблокаторы	27,7%	27,5%	0,063	0,802
Комбинация ИАПФ + БАБ	29,0%	31,1%	0,02	0,97
АМКР (спиронолактон)	24,6%	51,7%	13,1	0,001
АК (амлодипин)	12,1%	33,3%	5,05	0,025
Дигоксин	31,8%	28,2%	0,007	0,9
Диуретики	28,4%	44,4%	1,15	0,28

Как видно из таблицы 1, в общей группе достоверно ассоциировалось снижение летальности с назначением препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (АМКР). В то же время не был получен эффект от назначения ИАПФ и БАБ как изолированно, так и в совместной комбинации, что расходится с данными других исследований [4, 5]. Также было обращено внимание на снижение летальности с назначением АК (амлодипина). Назначение дигоксина и диуретиков не оказало влияния на долгосрочную выживаемость пациентов с ХСН. Вспомогательные препараты, используемые по показаниям при лечении ХСН, такие как амиодарон, антиагреганты, антикоагулянты, также не оказывали влияния на конечную точку в нашем исследовании.

Учитывая данную неоднозначность полученных результатов, мы провели попарный анализ влияния назначаемого лечения на летальность с учетом коморбидности и группы по ФВ (по данным ЭХОКГ).

Результат дальнейшего исследования показал, что эффект по снижению летальности при приеме ИАПФ был выражен в группе пациентов с СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 (рис. 1), применение БАБ сохраняло свое значение в снижении летальности у пациентов в группе «ХСН с низкой ФВ» (рис. 2). Применение АК (амлодипина) показало тенденцию к ассоциации со снижением летальности в группе «ХСН с сохраненной ФВ» (летальность при приеме амлодипина составила 6,3% против 28,6% при отсутствии приема данного препарата, χ2=3,1; p=0,078).

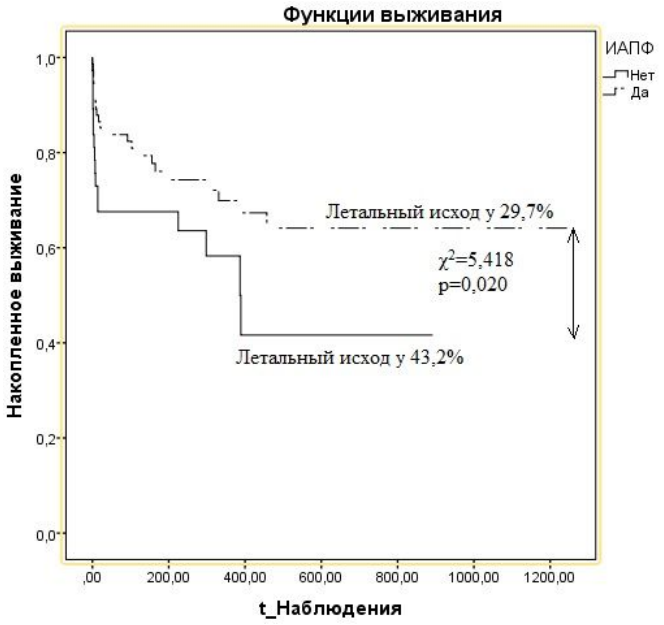

Рис. 1. График Каплана–Майера (функции выживания) у больных ХСН с СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 в зависимости от назначения ИАПФ

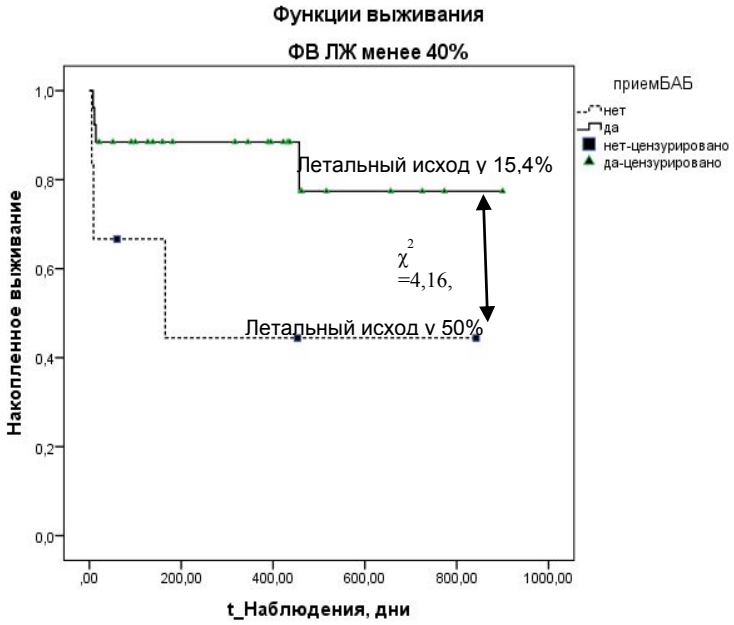

Рис. 2. График функции выживания (Каплана–Майера) у больных «ХСН с сохраненной ФВ» в зависимости от назначения БАБ

С учетом неоднозначности результата по применению БАБ был проведен анализ влияния назначаемого лечения на летальность в долгосрочном периоде наблюдения в зависимости от выбора БАБ (карведилол, бисопролол или метопролол). При этом были отмечены выраженные преимущества при назначении бисопролола (рис. 3). Снижение

летальности при назначении бисопролола с препаратами из группы ИАПФ показало преимущества за период наблюдения 250 дней от момента включения в исследование (летальность 28% в группе бисопролол + ИАПФ против 51,5% в группе больных, принимавших другие БАБ совместно с ИАПФ, $\chi2=3,2$; $p=0,075$). Для карведилола была выявлена обратная ассоциация (летальность 47,4% в группе принимавших карведилол против 25% – в группе принимавших другие БАБ, $\chi2=3,868$; $p=0,009$), которая была наиболее выражена в группе с СД (рис. 4).

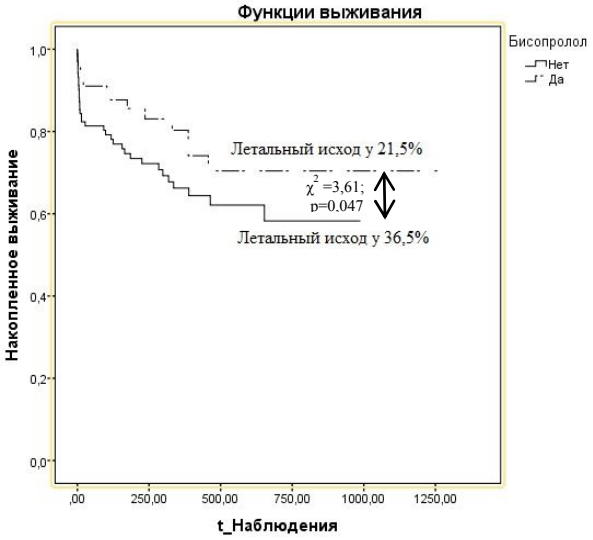

Рис. 3. График Каплана–Майера (функции выживания) у больных ХСН, принимавших БАБ, в зависимости от назначения бисопролола

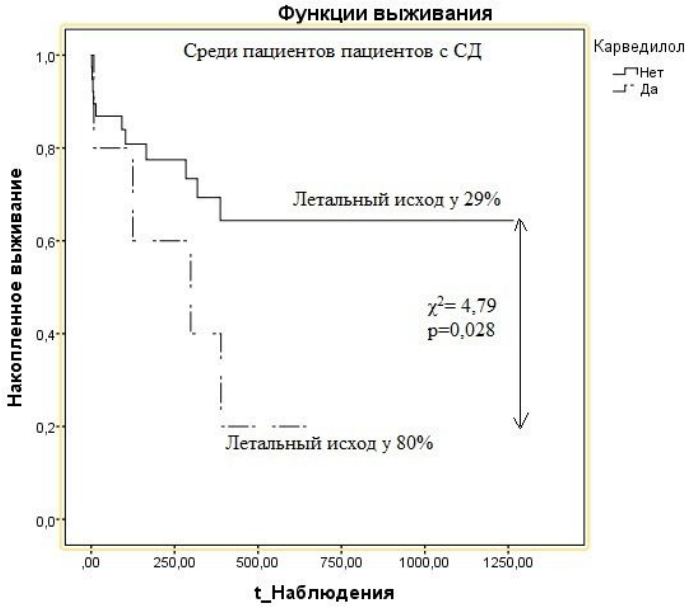

Рис. 4. График Каплана–Майера (функции выживания) у больных ХСН с СД в зависимости от назначения карведилола

Других значимых влияний на летальность пациентов с ХСН за период долговременного наблюдения в нашем исследовании выявлено не было.

Обсуждение. В нашей работе мы постарались акцентировать внимание на влияние на летальность в долгосрочном периоде тех или иных групп препаратов, назначаемых в рамках Клинических рекомендаций для терапии ХСН [4]. Наш опыт показал, что рекомендации, данные лечащим врачом при выписке из стационара, как правило, являются определяющими для врача первичного звена и редко подвергаются дальнейшей коррекции.

В ходе исследования были выявлены как вполне ожидаемые результаты, так и некоторые моменты, требующие дальнейшего изучения. Неоднозначными оказались результаты анализа в общей группе, что, вероятно, связано в нашем исследовании как с применением препаратов разной фармакологической структуры даже в пределах одного класса препаратов, а иногда и с их сочетанием, так и с достаточно разнородным по коморбидности составом пациентов. Надо отметить, что отсутствие ограничения по критериям включения в исследование было сознательным решением авторов, разделяющих мнение ряда ученых о необходимости проведения исследований в условиях «реальной» клинической практики [6].

Проведенный анализ показал определенные группы коморбидных пациентов, где отмечалось выраженное положительное влияние тех или иных групп препаратов. Так, в группе пациентов с СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 прием ИАПФ оказывал значительное влияние на снижение летальности, что показывает возможность применения ИАПФ при сниженной СКФ, к чему часто имеется определенная настороженность [7]. Для лиц с ФВ менее 40% применение БАБ снижало летальность более чем в 2 раза. При этом убедительно показаны преимущества бисопролола в лечении больных с ХСН, которые были ранее описаны в исследовании CIBIS III [8]. Назначение БАБ, по-видимому, имеет различный эффект в зависимости от выбора действующего вещества, поскольку отмечено повышение летальности в группе пациентов, принимающих карведилол (по сравнению с другими БАБ). Как известно, карведилол в терапии ХСН является препаратом выбора у больных СД 2-го типа [9], но при этом, как было показано ранее, СД сам по себе является значимым фактором, повышающим летальность у больных ХСН [3], что могло повлиять на результаты работы. Применение АК (амлодипина) оказывало положительное влияние на долгосрочную выживаемость пациентов, особенно в группе с ФВ более 50%, несмотря на то, что в Клинических рекомендациях имеются ограничения по назначению данной группы препаратов [4]. Имеющиеся данные по применению амлодипина позволяют рекомендовать его в ряде случаев, даже у пациентов со сниженной ФВЛЖ [10].

Выводы. Применение следующих групп препаратов: ИАПФ при сниженной скорости

клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$; β-адреноблокаторов при фракции выброса левого желудочка менее 40% (данный эффект более выражен при использовании бисопролола); блокаторов кальциевых каналов (амлодипина) при фракции выброса левого желудочка более 50%; АМКР (спиронолактона) во всех группах – значимо улучшает долгосрочный прогноз у пациентов с ХСН. Выбор препаратов в рамках стандартного лечения ХСН (согласно Клиническим рекомендациям) с учетом коморбидности является фактором, во многом определяющим дальнейшую выживаемость пациентов с ХСН.

Список литературы

1. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. Roos S., Knottnerus J.A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. Journal of Clinical Epidemiology. 1998. vol. 51. no. 5. P. 367-375.
2. Арутюнов А.Г., Арутюнов Г.П. Повторные госпитализации у больных с синдромом острой декомпенсации ХСН. Особенности, прогностическая значимость, новые подходы к снижению риска их возникновения // Русский медицинский журнал. Кардиология. Эндокринология. 2013. № 12. С. 612-616.
3. Волкова С.Ю., Томашевич К.А., Пантеева Е.В., Ефанов А.Ю., Шевченко Д.Г. Факторы, влияющие на летальность пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отдаленном периоде после госпитализации // Медицинская наука и образование Урала. 2017. № 2 (90). Т. 18. С. 19-24.
4. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Козиолова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревишвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная Недостаточность. 2013. Т. 14. № 7 (81). С. 379-472.
5. He Y.M., Yang X.J., Zhao X., Cheng X.J., Xu H.F., Qian Y.X., Li X. β-Blockers in heart failure: benefits of β-blockers according to varying maleproportions of study patients. Clinical Cardiology. 2012. vol. 35. no. 8. P. 505-511.
6. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – Эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. 2003. Т. № 4 (3). С. 116-121.

7. Jenkins R., Mandarano L., Gugathas S. Kaski J.C., Anderson L., Banerjee D. Impaired renal function affects clinical outcomes and management of patients with heart failure. ESC Heart Failure. 2017. Vol. 4. no. 4. P. 576-584.

8. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B., Erdmann E., Follath F., Krum H., Ponikowski P., Skene A., van de Ven L., Verkenne P., Lechat P., CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005. no. 112. P. 2426-2435.

9. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Хосева М.Н. Все ли бета-адреноблокаторы одинаково эффективны? Место карведилола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и Ангиология. 2011. № 3. С. 20-27.

10. Palmer J.B., Friedman H.S., Waltman Johnson K., Navaratnam P., Gottlieb S.S. Association of persistent and transient worsening renal function with mortality risk, readmissions risk, length of stay, and costs in patients hospitalized with acute heart failure. Clinico-Economics and Outcomes Research. 2015. no. 7. P. 357-367.