

Опыт применения серелаксина при острой сердечной недостаточности у больных с онкогематологическими заболеваниями

Шпагина Л. А.^{1,2}, Паначева Л. А.^{1,2}, Локтин Е. М.², Поспелова Т. И.¹, Котова О. С.^{1,2}, Кохно В. Н.¹, Рукавицына А. А.²

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Новосибирск, Россия; ²ГБУЗ Новосибирской области «ГКБ № 2». Новосибирск, Россия

Лечение острой сердечной недостаточности (ОСН) в настоящее время все еще остается сложной задачей. Современные терапевтические возможности — диуретики, вазодилаторы, инотропные средства эффективно устраняют симптомы ОСН, но не снижают риск смерти, который при этом неотложном состоянии остается очень высоким.

Цель. Оценить эффективность серелаксина при ОСН вследствие кардиотоксического эффекта цитостатической терапии.

Материал и методы. Серелаксин — рекомбинантный человеческий релаксин-2, обладающий как гемодинамическими, так и плеiotропными органопротективными эффектами. Данные об эффективности препарата в зависимости от причины ОСН в настоящее время ограничены. В одноцентровом, наблюдательном исследовании представлен опыт применения серелаксина при отеке легких, развившемся как осложнение полихимиотерапии (ПХТ) при онкогематологических заболеваниях.

Результаты. Применение серелаксина в дополнение к стандартному лечению позволило эффективно купировать отек легких, стаби-

лизировать гемодинамические показатели и газовый состав крови и завершить программу ПХТ в полном объеме.

Заключение. Представленный первый клинический опыт показал эффективность серелаксина при ОСН вследствие кардиотоксического действия ПХТ у больных онкогематологическими заболеваниями. Целесообразны дальнейшие клинические исследования серелаксина у данной когорты больных.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, парциальное давление кислорода, парциальное давление углекислого газа, сатурация кислорода.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(3): 35–38
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-35-38>

Поступила 05/06-2015

Принята к публикации 08/06-2015

An experience of serelaxine use for acute heart failure in patients with oncohematological diseases

Shpagina L. A.^{1,2}, Panacheva L. A.^{1,2}, Loctin E. M.², Pospelova O. S.¹, Kotova V. N.^{1,2}, Kokhno V. N.¹, Rukavitsina A. A.²

¹SBEI HPE “Novosibirsk State Medical University”, Novosibirsk, Russia; ²SBHI of Novosibirsk Region “CCH №2”. Novosibirsk, Russia

Treatment of acute heart failure (ACF) remains a strenuous task. Modern treatment methods — diuretics, vasodilators, inotropic drugs — are effective in ACF symptoms reduction, but do not decrease risk of death, that is still very high in this urgent condition. This determines a necessity of novel treatment methods search.

Aim. To assess efficacy of serelaxine in ACF caused by cardiotoxic effect of cytostatic therapy.

Material and methods. Serelaxine is a recombinant human relaxine-2, having hemodynamic and pleiotropic organoprotective effects. The data on the drug efficacy for one or other cause of ACF is non-sufficient. In single-center observational study there is an experience presented of serelaxine in pulmonary oedema, developed as complication of polychemotherapy (PCT) in oncohematological diseases.

Results. The use of serelaxine in addition to the standard treatment led to successful cessation of pulmonary oedema, stabilization of hemodynamics and of blood gases, therefore to completion of full PCT program.

Conclusion. The first clinical experience presented has shown efficacy of serelaxine in ACF due to cardiotoxic action of PCT in oncohematological patients. Further clinical trials are aimfull in this category of patients.

Key words: acute heart failure, oxygen partial pressure, carbon dioxide partial pressure, oxygen saturation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(3): 35–38
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-35-38>

АД — артериальное давление, в/в — внутривенное введение, л/у — лимфатические узлы, ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПХТ — полихимиотерапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, рО₂ — парциальное давление кислорода, рСО₂ — парциальное давление углекислого газа.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (905) 934-01-18

e-mail: mkb-2@yandex.ru

[Шпагина Л. А.* — зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета, главный врач, Паначева Л. А. — д.м.н., профессор кафедры, Локтин Е. М. — д.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, Поспелова Т. И. — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, Котова О. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета, Кохно В. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, Рукавицына А. А. — врач-реаниматолог].

Введение

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением симптомов нарушения функции сердца, который развивается или *de-novo*, или в виде острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1-4]. Это жизнеугрожающее состояние, занимающее одно из центральных мест в практике врача реаниматолога [1].

Согласно классификации ESC (European Society of Cardiology), 2012, к ОСН относятся: острая декомпенсированная СН — ухудшение симптомов средней тяжести, не достигающее степени отека легкого или кардиогенного шока; гипертоническая ОСН — симптомы ОСН при высоких значениях артериального давления (АД), сохраненной систолической функции левого желудочка; отек легких — тяжелый респираторный дистресс с явлениями остро возникшей венозной легочной гипертензии и нарушением газового состава крови; кардиогенный шок — критическое снижение сердечного выброса, приводящее к гипоперфузии и последующему повреждению органов и тканей, характеризуется артериальной гипотонией и снижением диуреза; СН с высоким сердечным выбросом — при тахикармиях, тиреотоксикозе; острая правожелудочковая СН [1].

Современные терапевтические препараты — диуретики, вазодилататоры, средства с положительным инотропным действием эффективно устраняют симптомы ОСН, но не снижают риск смерти, который при этом критическом состоянии остается довольно высоким — 30-60% в зависимости от этиологии [4, 5], что определяет необходимость поиска новых подходов к лечению. В последнее время активно изучаются возможности коррекции нейрогуморальной дисрегуляции системы кровообращения, развивающейся вследствие острого нарушения функции миокарда. Для ОСН характерны гиперактивация симпатoadrenalовой, ренин-ангиотензин альдостероновой систем, повышение активности эндотелиальных вазоконстрикторов (эндотелин 1) и дефицит вазодилататоров (оксид азота), в результате чего развивается гипоперфузия тканей, происходит повышение общего периферического сосудистого сопротивления и повреждение органов-мишеней, а в отдаленном периоде после разрешения острой декомпенсации — ремоделирование сердца и сосудов с последующим прогрессированием ХСН [6-9].

Серелаксин — рекомбинантный человеческий релаксин-2 — разработан для лечения ОСН с нормальным или повышенным АД. Основные гемодинамические эффекты препарата — системная вазодилатация и снижение ОПСС за счет действия на гладкомышечные клетки сосудов опосредованно через эндотелин и оксид азота. В результате коррек-

ции эндотелиальной дисфункции снижается пред- и постнагрузка и увеличивается сердечный выброс. Кроме основных гемодинамических эффектов препарат обладает рядом плейотропных: противовоспалительным, антифибротическим, антиангиогенным, антигипертрофическим, препятствует повреждению и гибели клеток, что обеспечивает органопroteкцию [10-13]. В исследовании RELAX-AHF (Efficacy and Safety of **Relaxin** for the Treatment of **A**cute **H**eart **F**ailure), где конечными точками были выраженность одышки на 5 сут. лечения и выживаемость в течение 180 сут. доказана эффективность серелаксина для лечения ОСН [12, 13]. В настоящее время отсутствуют данные об эффективности препарата в зависимости от причины ОСН.

Представляем первый опыт применения серелаксина у трех больных с ОСН, развившейся на фоне злокачественных заболеваний кроветворной системы.

Цель исследования — оценить эффективность серелаксина при ОСН вследствие кардиотоксического эффекта цитостатической терапии.

Материал и методы

Одноцентровое, наблюдательное исследование. Двое больных 50 и 59 лет с диагнозом острый миелобластный лейкоз, вариант М1 без созревания; количество бластов $\geq 90\%$ незритроидных клеток, активность миелопероксидазы $<3\%$ и вариант М2 с созреванием; $>10\%$ миелоидных клеток с приметами созревания до промиелоцитов, количество моноцитов $<20\%$, (классификация FAB — French-American-British, 1982). Один больной с диагнозом лимфома Ходжкина, IV Вв стадия, смешанно-клеточный вариант с поражением периферических лимфоузлов (л/у), л/у средостения, легких, л/у брюшной полости, селезенки, забрюшинного пространства, впервые выявленная. Высокая группа риска.

Обеим пациенткам с острым миелобластным лейкозом проведен индукционный курс полихимиотерапии (ПХТ) по программе «7+3», включающей введение цитозара в дозе 100 мг/м^2 в сут. внутривенно (в/в) в течение 7 сут. и рубомицина в дозе 45 мг/м^2 в/в — 3 сут. После завершения лечения в первом случае достигнута неполная клинико-гематологическая ремиссия с содержанием в миелограмме 18% бластных элементов. Во втором случае клинико-гематологической ремиссии не получено (содержание бластных клеток в миелограмме — 32%). Обе больные госпитализированы в гематологическое отделение для проведения второго курса ПХТ.

Пациенту с лимфомой Ходжкина в первую госпитализацию проведена ПХТ по схеме BEACOPP, включающей введение циклофосфида 650 мг/м^2 и адрибластина 25 мг/м^2 в 1-е сут., вепезида 100 мг/м^2 — в 1-3-и сут., прокарбазина 100 мг/м^2 в 1-7 сут., преднизолона 40 мг/м^2 в 1-8 сут., блеомицина 10 мг/м^2 и винкристина $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 8-е сут. лечения. После завершения ПХТ у пациента достигнуто клинико-гематологическое улучшение, характеризующееся нормализацией температуры тела, уменьшением одышки, всех групп л/у и селезенки по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Через 3

Таблица 1

Показатели гемодинамики, частоты дыхательных движений и газов крови в динамике при терапии серелаксином

Показатели	Перед введением препарата	Через				
		3 ч	12 ч	24 ч	36 ч	48 ч
АД, мм рт.ст.	145/92	133/85	133/80	130/70	120/65	121/62
ЧСС, уд./мин	124,0±3,5	120,0±3,2	115,3±2,9	104,0±2,4	90,0±2,1	85,3±2,0
ЧДД, в мин	31,7±3,3	26,3±3,1	24,7±3,3	20,7±2,9	18,0±2,7	17,7±2,4
раО ₂ , мм рт.ст.	66,7±3,4	69,3±3,3	71,3±3,4	74,7±3,6	79,3±3,8	90,0±4,2
раСО ₂ , мм рт.ст.	26,3±2,6	28,3±2,8	32,0±3,0	34,7±3,2	35,0±3,4	37,0±3,6
Концентрация NT-proBNP, пг/мл	5202±0,1					2504±0,01

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона.

Таблица 2

Показатели диуреза, сатурации крови и ЦВД в динамике при терапии серелаксином

Показатели	Перед введением препарата	Через				
		3 ч	12 ч	24 ч	36 ч	48 ч
Темп диуреза, мл/час	21,7±2,0	45,0±4,2	53,3±4,6	63,3±4,9	73,3±5,0	83,3±5,5
SpO ₂ , %	76,3±5,1	83,0±5,3	87,0±5,6	91,3±5,9	94,7±6,2	96,0±6,3
ЦВД, см вод.ст.	15,7±1,8	14,3±1,6	12,7±1,5	9,3±1,2	8,0±0,9	7,0±0,7

Примечание: ЦВД — центральное венозное давление, SpO₂ — сатурация кислорода.

нед. пациент госпитализирован в гематологическое отделение на второй курс высокодозной ПХТ.

В период повторной плановой госпитализации в отделение у всех больных развилась клиника отека легких, что явилось основанием для перевода их в отделение реанимации и интенсивной терапии. Всем пациентам начата неинвазивная вентиляция легких аппаратом в режиме СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) с параметрами Pasp 8,5 mbar, РЕЕР 6,0 mbar, FiO₂ 40%. Одновременно со стандартной терапией осуществлена непрерывная в/в инфузия серелаксина при постоянной скорости введения 10 мл/час в течение 48 ч. Суммарная доза препарата составила 30 мкг/кг/сут.

Результаты и обсуждение

Анализ гемодинамических показателей свидетельствует, что АД перед введением препарата составляло 145/92 мм рт.ст., в динамике наблюдения — 133/85-130/70 мм рт.ст., спустя 2 сут. — 121/62 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) исходно варьировала от 124,0±3,5 уд./мин до 85,3±2,0 после завершения терапии серелаксином; частота дыхательных движений исходно от 31,7±3,3 в мин до 17,7±2,4 спустя 2 сут.; парциальное давление кислорода (раО₂) от 66,7±3,4 мм рт.ст. перед началом терапии до 90,0±4,2 мм рт.ст. после 48 ч введения препарата; парциальное давление углекислого газа (раСО₂) от 26,3±2,6 мм рт.ст. до 37,0±3,6 мм рт.ст., соответственно, (таблица 1).

Темп диуреза у пациентов с ОН перед введением серелаксина составил 21,7±2,0 мл/час, в динамике 48-часового наблюдения варьировал от 45,0±4,2 мл/час до 83,3±5,5 мл/час. Сатурация

кислорода до начала терапии была равна 76,3±5,1%, спустя 2 сут. достигла 96,0±6,3%. Центральное венозное давление колебалось от 15,7±1,8 до 7,0±0,7 см вод.ст. (таблица 2).

Концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона сыворотки в результате лечения серелаксином снизилась с 5202±0,1 до 2504±0,01 пг/мл.

У всех пациентов при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки на момент распознавания отека легких преимущественно в прикорневой зоне были выявлены очаговые тени различных размеров и расширение корней легких. Спустя 48 ч у всех больных исчезли застойные явления, при этом оставалось только усиление сосудистого рисунка. На электрокардиограмме перед введением серелаксина у пациентов отмечена депрессия сегмента ST в отведениях II, III и AVF, признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка. Через 2 сут. сегмент ST вернулся к изолинии, и снизилась амплитуда зубца R.

После проведения неотложной терапии в сочетании с серелаксином, состояние пациентов улучшилось, симптоматика острой левожелудочковой недостаточности купирована спустя 48 ч. Через 3 сут. пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии пациенты переведены в гематологическое отделение, где им продолжены курсы ПХТ. Период отдаленного наблюдения составил 30 сут., в течение которых рецидивов ОН не наблюдалось.

Таким образом, представленные клинические наблюдения продемонстрировали возможность

эффективного лечения отека легких серелаксином, применение которого позволило быстро купировать симптомы ОСН, восстановить параметры гемодинамики, газов крови и ЦВД.

Как известно, многие препараты, используемые в программах ПХТ при онкогематологических заболеваниях, имеют кардиотоксический эффект, который может проявляться бессимптомными изменениями на электрокардиограмме, развитием инфаркта миокарда, артериальной гипотензии, гипертензии, аритмий, нарушений проводимости, перикардита, тромбоэмболических осложнений, токсической кардиомиопатии с явлениями тяжелой СН, рефрактерной к лечению [14]. Риск развития кардиотоксичности увеличивают степень экспозиции препарата, возраст пациента, заболевания сердечно-сосудистой

системы в анамнезе, артериальная гипертензия, предшествующая лучевая и/или ПХТ [15]. При этом особенно сложным остается вопрос о продолжении лечения гемобластоза. В представленных случаях применение серелаксина позволило не только купировать отек легких, но и продолжить программное лечение с целью формирования полной клинико-гематологической ремиссии.

Заключение

Первый клинический опыт показал эффективность серелаксина при ОСН, вследствие кардиотоксического действия ПХТ у больных онкогематологическими заболеваниями. Целесообразны дальнейшие клинические исследования серелаксина у данной группы больных.

Литература

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
2. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations PRAS, CSC and REMOT for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Heart Failure* 2013; 14 (7): 379-472). Russian (Мареєв В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОСН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность 2013; 14 (7): 379-472).
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-327.
4. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
5. Dschietzig TB. Recombinant human relaxin-2: (how) can a pregnancy hormone save lives in acute heart failure? *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 343-55.
6. Cotter G, Felker GM, Adams KF, et al. The pathophysiology of acute heart failure—is it all about fluid accumulation? *Am Heart J* 2008; 155: 9-18.
7. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, et al. Fluid overload in acute heart failure—re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 165-9.
8. Summers RL, Amsterdam E. Pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Clin* 2009; 5: 9-17.
9. Cotter G, Milo O, Davison BA. Increased mortality after an acute heart failure episode: new pathophysiological insights from the RELAX-AHF study and beyond. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11: 19-30.
10. Bennett RG. Relaxin and its role in the development and treatment of fibrosis. *Transl Res* 2009; 154: 1-6.
11. Link A, Poss J, Bohm M. Pharmacotherapy of acute heart failure: update and perspectives. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 1126-9.
12. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 29-39.
13. Diez J. Serelaxin: A Novel Therapy for Acute Heart Failure with a Range of Hemodynamic and Non-Hemodynamic Actions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 275-85.
14. Castel M, Despas F, Modesto A, et al. Cardotoxicity of chemotherapy. *Presse Med* 2012; 6: 21-4.
15. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 323-34.