

• Новости доказательной медицины

Гипоальбуминемия и заболеваемость сердечной недостаточностью у лиц пожилого возраста

Обоснование

Концентрация сывороточного альбумина является основным фактором, определяющим онкотическое давление плазмы крови. Поэтому у пациентов с повышенным давлением в левом предсердии гипоальбуминемия снижает порог развития отека легких. Показано, что при манифестной сердечной недостаточности (СН) гипоальбуминемия встречается часто и увеличивает риск летального исхода. В то же время остается неизвестным, существует ли связь между гипоальбуминемией и заболеваемостью СН.

Цель исследования

Установить влияние гипоальбуминемии на заболеваемость СН у пожилых лиц, проживающих в домах для престарелых.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Когорту, вошедшую в исследование Cardiovascular Health Study, составили 5450 человек, которые на момент включения отвечали следующим условиям: возраст ≥ 65 лет; отсутствие признаков СН; известный уровень сывороточного альбумина. Гипоальбуминемия констатировали, если уровень сывороточного альбумина составлял $\leq 3,5$ г/л. Медиана длительности наблюдения была равна 9,6 года. Первичной конечной точкой считали развитие СН, диагноз которой устанавливался лечащим врачом, наблюдавшим пациента. Наличие СН подтверждали характерные жалобы (одышка, в том числе ночная пароксизмальная и ортопноэ, и общая слабость), объективные признаки (отеки, застойные хрипы в легких, третий сердечный тон, кардиомегалия по данным физического обследования или рентгенографии), а также прием соответствующих медикаментов (диуретиков, дигоксина, нитратов/гидралазина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). Если СН приводила к летальному исходу, ее диагностика основывалась на основании данных аутопсии, судебно-медицинской экспертизы или собеседования с родственниками. Вторичной конечной точкой служила комбинация «смерть от любой причины + СН». Гипоальбуминемия была выявлена у 599 пациентов (11%). Посредством многофакторной модели логистической регрессии, включившей 58 исходных признаков, было создано 582 пары пациентов, основное отличие между которыми заключалось в наличии/отсутствии гипоальбуминемии.

Результаты

Средний возраст пациентов, вошедших в пары, составил 74 ± 6 года. Женщин среди них было 62%, афроамериканцев – 16%. У лиц без гипоальбуминемии СН развивалась в 20% случаев. Наличие гипоальбуминемии ассоциировалось с возникновением СН у 25% обследуемых. Относительный риск СН у пациентов с гипоальбуминемией был равен 1,25 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,50, $p=0,016$). Комбинированная конечная точка встречалась у 50% лиц без гипоальбуминемии и у 59% обследуемых, имевших ее (отношение риска 1,33; 95% ДИ 1,11-1,61, $p=0,002$).

Выводы

У пожилых лиц, проживающих в домах для престарелых, наличие исходной гипоальбуминемии повышает 10-летний риск развития СН.

Комментарий

Как показало данное исследование, гипоальбуминемия является независимым предиктором развития СН и, кроме того, ассоциируется с повышенным риском летального исхода от любой причины. В то же время гипоальбуминемия не связана с возникновением сердечно-сосудистых событий, в частности острого инфаркта миокарда (ОИМ). Этиология гипоальбуминемии у обследованных лиц неясна. Связать ее возникновение с недостаточным питанием не представляется возможным, поскольку индекс массы тела не зависел от наличия/отсутствия гипоальбуминемии и в обеих подгруппах составлял 27 ± 4 кг/м². В то же время альбумин считается негативным острофазовым реактантом, т.е. на фоне воспаления его концентрация снижается. Следовательно, гипоальбуминемия можно было бы объяснить более выраженным воспалением. Действительно, до процедуры формирования пар у лиц с гипоальбуминемией отмечались более высокие уровни С-реактивного белка (73 ± 131 vs 43 ± 72 мг/л, $p<0,001$) и других маркеров воспаления (например, фибриногена – $3,36 \pm 0,81$ vs $3,21 \pm 0,64$ г/л, $p<0,001$). Однако после того, как сравниваемые пары были сформированы, указанные отличия исчезали (для С-реактивного белка – 64 ± 141 vs $67 \pm 11,9$ мг/л, $p=0,630$; для фибриногена – $3,33 \pm 0,71$ vs $3,34 \pm 0,78$ г/л, $p=0,844$). Какова бы ни была этиология гипоальбуминемии, ее патогенетическая роль при СН опосредуется гемодинамическими факторами. Известно, что у лиц пожилого возраста снижается релаксация левого желудочка (ЛЖ) и одновременно повышается жесткость сосудов. Это, в свою очередь, обуславливает увеличение конечно-диастолического давления ЛЖ и приводит к росту фильтрационного давления в легочных капиллярах. Гипоальбуминемия, снижая онкотическое давление плазмы, облегчает фильтрацию, которая может превысить пороговый уровень и тем самым привести к манифестации СН – симптоматике легочного застоя. Обсуждается возможность антиапоптотического и антиоксидантного эффектов альбумина, которые продемонстрированы

у больных с уже сформировавшейся СН. Например, установлено, что альбумин играет для свободных (в частности, гидроксильных) радикалов роль ловушки, или «антиоксиданта-камикадзе». В плазме крови сульфгидрильная группа сывороточного альбумина является основным тиольным соединением, реагирующим в физиологических условиях с оксидом азота и за счет этого стабилизирующим активность эндотелиального ростового фактора. В то же время тот факт, что в настоящем исследовании не удалось установить взаимосвязи между уровнем альбумина и риском ОИМ, свидетельствует о ведущей роли именно гемодинамического, а не антиоксидантного действия альбумина. Правда, в нескольких работах, выполненных другими авторами, было показано, что гипоальбуминемия ассоциируется с ОИМ. Однако, хотя в данных исследованиях и проводили стандартизацию по традиционным факторам риска, аналогичную процедуру по маркерам воспаления (С-реактивному белку, сывороточному фибриногену, интерлейкину-6) не осуществляли. Ограничением данной работы служило отсутствие повторного определения уровня сывороточного альбумина. Кроме того, не был проведен анализ исходов в зависимости от величины ФВ ЛЖ.

Filippatos G. S., Desai R. V., Ahmed M. I. et al.
Eur. J. Heart Fail., 2011, v. 13, p. 1078-1086

Влияние небиволола на прогноз у лиц пожилого возраста, страдающих сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: уроки исследования SENIORS

Обоснование

В XXI веке распространенность фибрилляции предсердий (ФП) и СН приобрела эпидемический характер. Показано, что частота ФП увеличивается с возрастом и в случае развития тяжелой СН. Например, при СН IV функционального класса (ФК) фибрилляция предсердий встречается практически у каждого второго больного, хотя влияние ФП на риск летального исхода и госпитализации, обусловленной СН, остается пока неизвестным. Для снижения этого риска пациентам с компенсированной СН рекомендован постоянный прием бета-адреноблокаторов. Считается общепризнанным, что действие данных препаратов при ФП не отличается от такового при синусовом ритме. Тем не менее у больных с сочетанием ФП и СН до сих пор не удалось продемонстрировать положительные эффекты бета-адреноблокады. Как показало субисследование, проведенное в рамках клинического испытания CIBIS II, при ФП и СН бисопролол неэффективен. Аналогичные результаты получены и в post-hoc анализе клинического испытания MERIT-HF. Однако контингентом обоих исследований были лишь относительно молодые пациенты с низкой ФВ ЛЖ. В то же время ФП может внести ощутимый вклад в ухудшение прогноза СН только у больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Следовательно, вполне вероятно, что эффективность бета-адреноблокаторов определяется состоянием систолической функции ЛЖ.

Цель исследования

Оценить влияние небиволола на прогноз у пожилых пациентов с сочетанием ФП и СН в целом по группе, а также в зависимости от величины ФВ ЛЖ.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Клиническое испытание SENIORS является проспективным, многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным исследованием, в котором изучалась эффективность небиволола у пожилых пациентов с СН, получающих общепринятую терапию. Основными критериями включения были возраст >70 лет и наличие СН в анамнезе, которую устанавливали, если в последние 6-12 мес больной был госпитализирован в связи с данной патологией. К основным критериям исключения относили недавнюю коррекцию сердечно-сосудистой терапии, противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов либо выраженную печеночную или почечную недостаточность. Из 2128 включенных больных в группу небиволола были рандомизированы 1067 пациентов. Длительность наблюдения составляла 30 мес. Первичной конечной точкой служила комбинация «смерть от любой причины + госпитализация, обусловленная сердечно-сосудистым заболеванием». Вторичными конечными точками являлись смерть от любой причины, комбинация «смерть от любой причины + госпитализация, обусловленная СН», а также внезапная сердечная смерть. В качестве целевой дозы небиволола были выбраны 10 мг либо доза, максимально переносимая пациентом. Титрация длилась 4-16 нед. В поддерживающую фазу больные посещали исследовательский центр через 16 нед после рандомизации, далее спустя 6 мес, а потом с интервалом 1 раз в 3 мес вплоть до завершения наблюдения. Во время каждого визита проводили физикальное обследование, документировали все изменения в сопутствующей терапии и регистрировали электрокардиограмму. На 6, 9, 12, 15, 24 и 30-й месяц наблюдения выполняли забор крови, целью которого была оценка функции печени и почек, а также исследование плазменной концентрации глюкозы.

Результаты. К 21-му месяцу наблюдения кумулятивная частота первичной конечной точки у пациентов с ФП оказалась существенно выше, чем у больных с синусовым ритмом (38,5 vs 30,4% соответственно, $p<0,001$). При наличии ФП небиволол не оказывал благоприятного действия на частоту первичной конечной точки:

37,1% в группе небиволола vs 39,8% в группе плацебо; ОР 0,92; 95% ДИ 0,73-1,17; $p=0,46$. Напротив, у пациентов с синусовым ритмом небиволол демонстрировал позитивное влияние: 28,1% в группе небиволола vs 32,9% в группе плацебо; ОР 0,82; 95% ДИ 0,67-0,99; $p=0,049$. У больных с ФП частота первичной конечной точки не зависела от состояния систолической функции ЛЖ. Так, при ФВ ЛЖ $\geq 35\%$ этот показатель составил 39,0%, тогда как в группе с ФВ ЛЖ $<35\%$ – 37,3% ($p>0,05$). Эффективность небиволола не определялась величиной ФВ ЛЖ.

Выводы

У пожилых больных с сочетанием ФП и компенсированной СН, вне зависимости от величины ФВ ЛЖ, небиволол прогноз не улучшает. При сохранной и сниженной систолической функции ЛЖ у пациентов с ФП прогноз сопоставим.

Комментарий

Настоящее исследование позволило ответить на несколько вопросов. Первый из них затрагивал влияние ФП на прогноз при СН. Так, Н. Crijns и соавт. (2000), а также К. Swedberg и соавт. (2005) не удалось доказать, что при СН наличие ФП является независимым предиктором летального исхода. Напротив, в исследовании SENIORS у пациентов с СН, имеющих сопутствующую ФП, было продемонстрировано увеличение риска комбинированной первичной конечной точки. Особо ценное достоинство данного исследования заключалось в том, что обследованная выборка, включавшая лиц >70 лет, хорошо соответствовала характеристикам общей популяции больных с СН. Второй вопрос, ответ на который был получен в представленном исследовании, касался способности бета-адреноблокаторов улучшать прогноз СН у пациентов с ФП. Выше отмечалось, что существует несколько работ, посвященных аналогичной проблеме. Так, в субисследовании, проведенное в рамках клинического испытания CIBIS II, был включен 521 больной с ФП и СН III-IV ФК, ФВ ЛЖ $\geq 35\%$ и средним возрастом 61 год. Согласно результатам данной работы, по сравнению с большими, имеющими синусовый ритм, у пациентов с ФП, принимающих бисопролол, уровень смертности не снижается. В небольшом субанализе в рамках Carvedilol US Heart Failure Trials Program изучались данные 136 больных с СН, главным образом II-III ФК. При этом их ФВ ЛЖ составляла $\geq 35\%$, а средний возраст был равен 65 годам. Оказалось, что карведилол также не приводит к уменьшению частоты комбинированной конечной точки – «летальный исход + госпитализация, обусловленная СН». В post-hoc анализе исследования MERIT-HF были включены сведения о 556 пациентах с ФП, средний возраст которых составил 66 лет. Тяжесть СН соответствовала II-III ФК, ФВ ЛЖ в среднем была равна 28%. Снижения относительного риска первичной конечной точки при СН и ФП по сравнению с СН и синусовым ритмом на фоне терапии достичь не удалось. Настоящее исследование подтвердило выводы предыдущих работ об отсутствии благоприятных эффектов бета-адреноблокаторов у больных с ФП и СН. Этому предположено несколько объяснений. Так, в случае синусового ритма отрицательный хронотропный эффект бета-адреноблокаторов опосредован их влиянием на синусовый узел, тогда как у пациентов с ФП замедление сердечного ритма происходит за счет воздействия препаратов на атриовентрикулярное соединение. Во-вторых, наличие ФП делает ишемическую этиологию СН менее вероятной, чем при синусовом ритме, а эффекты бета-адреноблокаторов, вероятно, зависят от причины, вызвавшей повреждение миокарда. В-третьих, нельзя исключить, что в отличие от пациентов, у которых СН персистирует на фоне синусового ритма, для пациентов с ФП и СН оптимальной является несколько более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС). Так, у больных, включенных в данное исследование, средняя ЧСС составила 83 в минуту до начала терапии и 72 в минуту – после приема небиволола. Сопоставимое снижение ЧСС наблюдалось и у пациентов, получавших бисопролол, карведилол и метопролол, изучавшихся в упомянутых выше работах. В то же время в группе плацебо ЧСС к концу исследования была равна 80 в минуту. Следовательно, можно допустить, что у пациентов с ФП и СН предпочтителен не «жесткий», а «мягкий» контроль ЧСС, что согласуется с результатами исследования RACE II. Действительно, при ФП исчезает систола предсердий, а желудочки сокращаются неравномерно, поэтому таким больным для поддержания должной величины сердечного выброса, возможно, требуется более высокая ЧСС. С полученными результатами согласуются данные исследования ELANDD, в котором изучались эффекты бета-адреноблокаторов при СН с сохраненной ФВ ЛЖ. Оказалось, что по сравнению с плацебо небиволол не повышает толерантность к физической нагрузке, очевидно, из-за недостаточного прироста ЧСС, наблюдавшегося у этих пациентов. К сожалению, сведения о пациентах с ФП в указанной работе представлены не были. Основное ограничение настоящего исследования состояло в том, что оно являлось post-hoc анализом, т.е. его дизайн изначально не предусматривал изучения эффектов небиволола у пожилых больных, страдающих ФП и СН. Кроме того, информация о наличии либо отсутствии ФП была неполной, поскольку эта аритмия диагностировалась на основании только исходной ЭКГ, тогда как в процессе наблюдения ее не регистрировали. У части пациентов ФП могла присоединиться уже после начала исследования и оказаться, таким образом, нераспознанной.

Mulder B.A., van Veldhuisen D.J., Crijns H.J. et al.
Eur. J. Heart Fail., 2012, v. 14, p. 1171-1178