

Забрезжил свет в конце туннеля

Реасанз новый подход в лечении ОСН и
декомпенсации ХСН

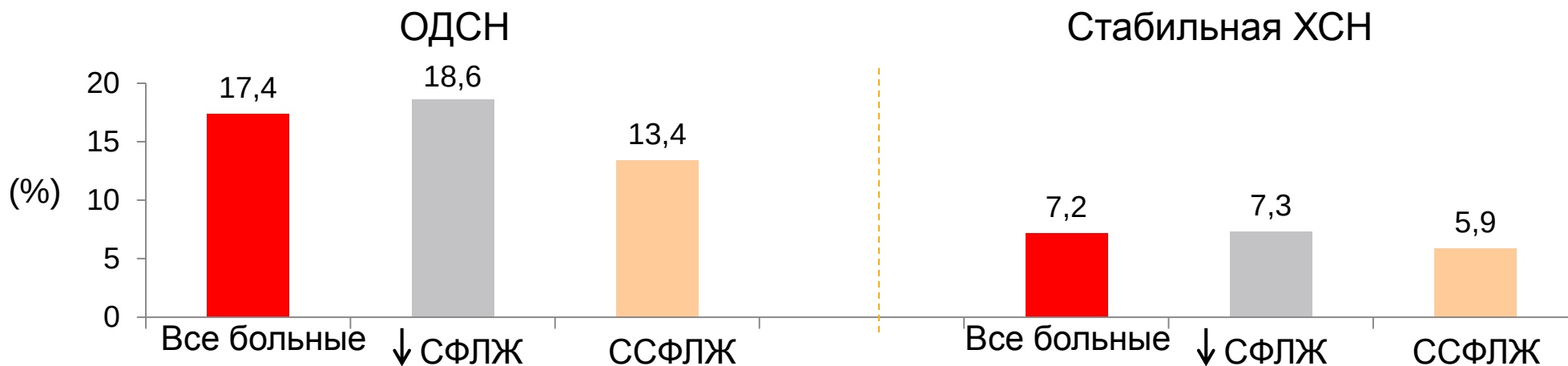
Профессор Смоленская О.Г.

УГМУ

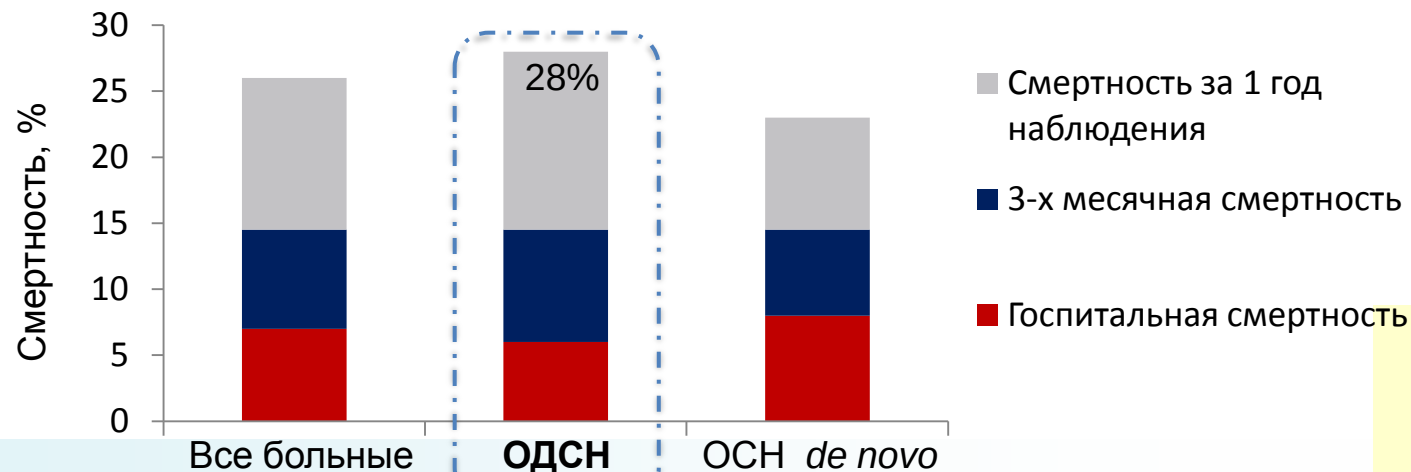
2015

Смертность среди больных стабильной ХСН и ОДСН за 1 год наблюдения в программе ESC-HF Pilot и EuroHeart Failure Survey II

ESC-HF Pilot



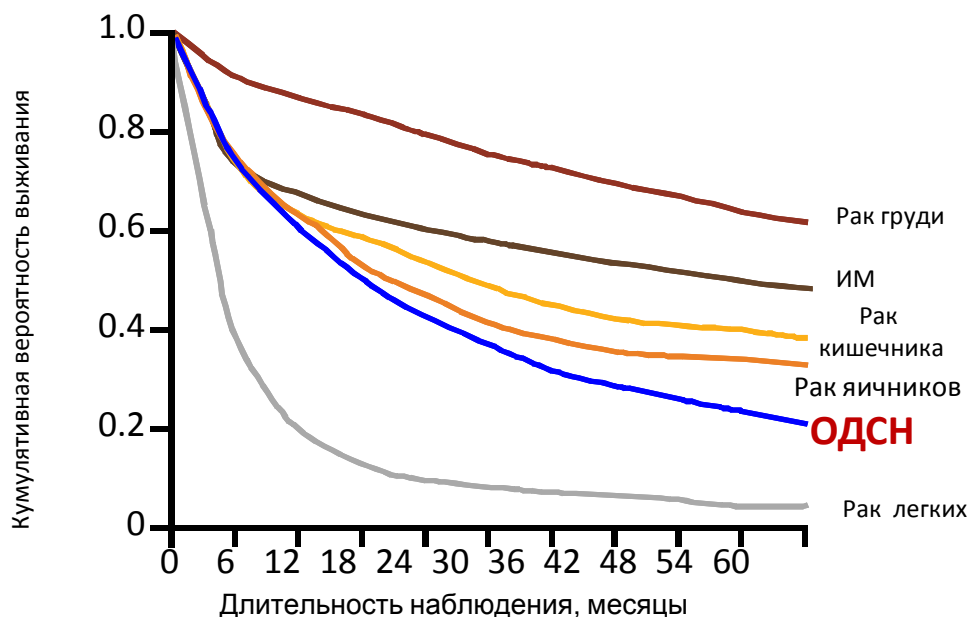
EuroHeart Failure Survey II, 30 стран Европы



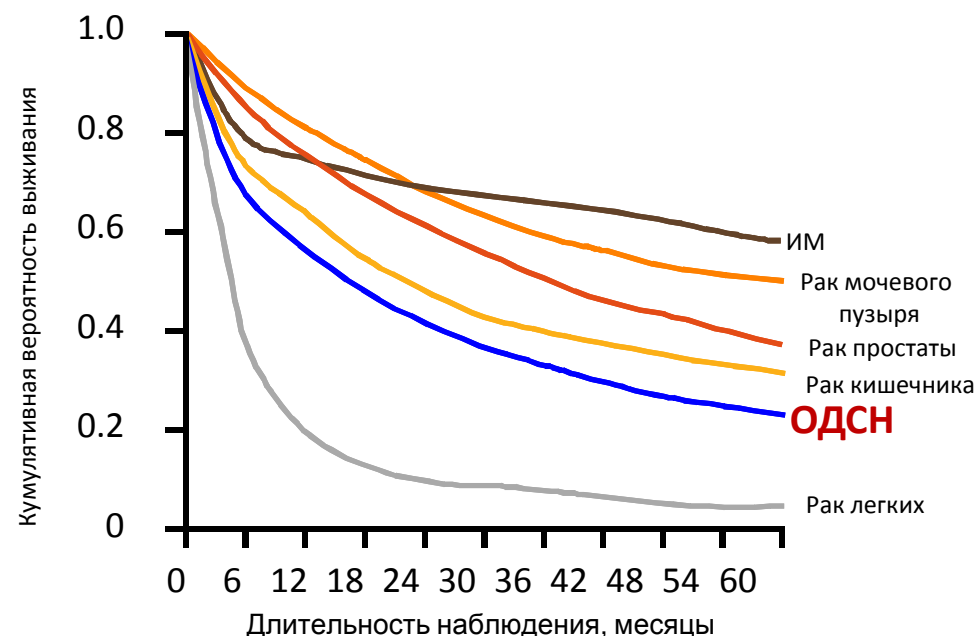
Maggioni AP et al. Eur J Heart Fail 2013; 15:808–817.
Harjola VP et al. Eur J Heart Fail 2010;12:239-48.

Уровень смертности при острой сердечной недостаточности выше, чем при некоторых формах рака

Уровень выживаемости женщин (%):
ОСН, ИМ, злокачественные
новообразования



Уровень выживаемости мужчин (%):
ОСН, ИМ, злокачественные
новообразования



Все пациенты с первичной госпитализацией по поводу СН, ИМ и 4х наиболее распространенных форм рака в клиники Шотландии, 1991 год.

Цели лечения при острой декомпенсации СН

• Лечить симптомы

- Восстановить оксигенацию
- Улучшить органную перфузию и гемодинамику
- Уменьшить повреждение органов мишеней
- Предотвратить тромбоэмболию
- Свести к минимуму пребывание в отделении интенсивной терапии

Раннее воздействие
(Отделение неотложной помощи/
интенсивной терапии/
кардиореанимации)

- Стабилизировать пациента и оптимизировать стратегию лечения
- Начать лечение с повышением дозы лекарственных средств, модифицирующих течение заболевания
- Рассмотреть применение терапии устройствами для соответствующих пациентов
- Определить этиологию и соответствующие сопутствующие заболевания

Промежуточное воздействие
(стационарное)

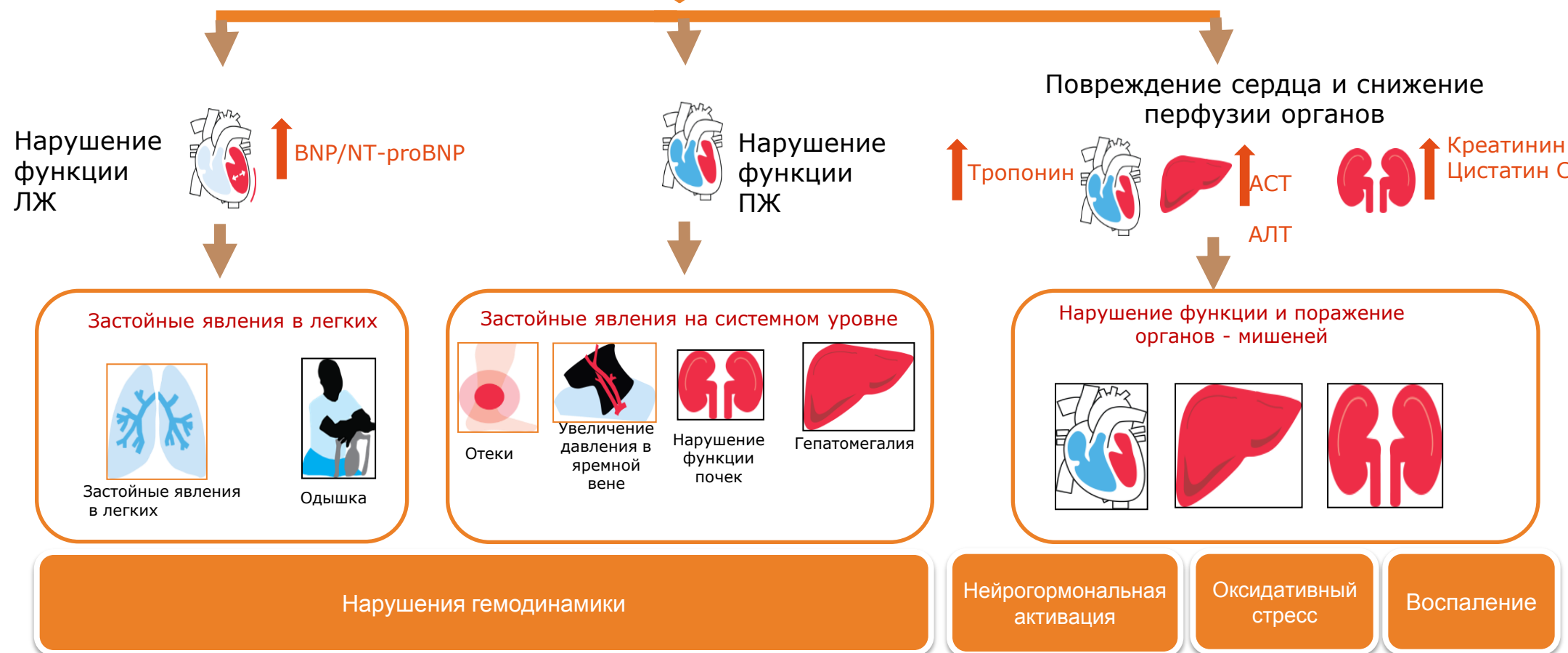
НАЧАЛО ПЕРЕХОДНОЙ ФАЗЫ

- Запланировать стратегию дальнейшего наблюдения
- Включить в программу управления течением заболевания, обучить, начать соответствующую корректировку жизненного уклада
- Запланировать повышение дозы/ оптимизировать лекарственные средства, модифицирующие течение заболевания
- Дать оценку соответствующей терапии устройствами
- Предотвратить раннюю повторную госпитализацию
- Улучшить симптомы, качество жизни и выживание

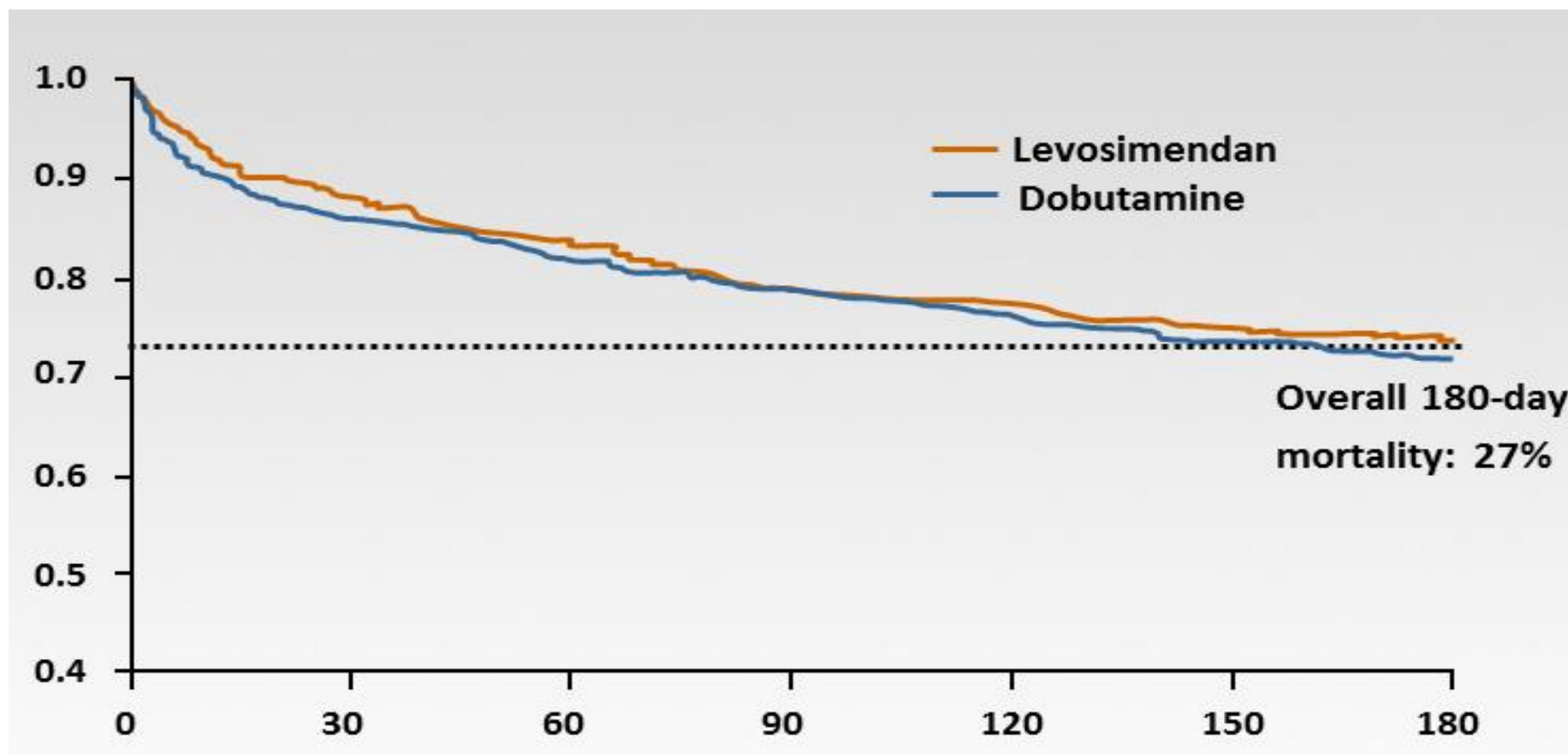
Лечение перед выпиской из стационара и
долговременное

Патофизиологические механизмы развития декомпенсации СН

Декомпенсация СН



Левосимендан не оказывает влияния на прогноз при ОДСН: исследование SURVIVE



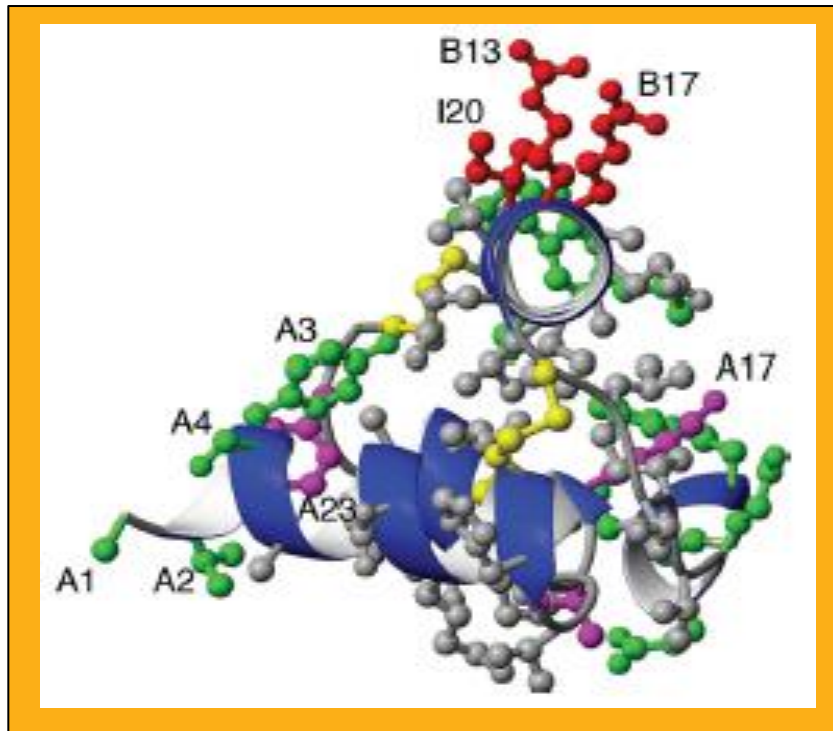
Релаксин принимает участие в адаптации сердечно-сосудистой системы и функции почек во время беременности

Параметр	Изменения во время беременности
Общее периферическое сосудистое сопротивление (дин.с.см ²)	↓
Минутный объем сердца(л/мин)	↑
Общая податливость сосудистого русла (мл/мм рт.ст.)	↑
Резистентность сосудов почек (дин.с.см ²)	↓
Почечный кровоток (мл/мин/1.73м ²)	↑
Клиренс креатинина (мл/мин/1.73м ²)	↑

- Начало гемодинамических изменений во время беременности совпадает с повышением уровня релаксина в 1 триместре беременности; Подобные, однако, менее выраженные изменения наблюдаются во время лютеальной фазы менструального цикла
- Наблюдаемые во время беременности гемодинамические эффекты релаксина могут быть полезны в лечение пациентов с острой сердечной недостаточностью

Серелаксин (Реасанз) – рекомбинантная молекула человеческого релаксина-2

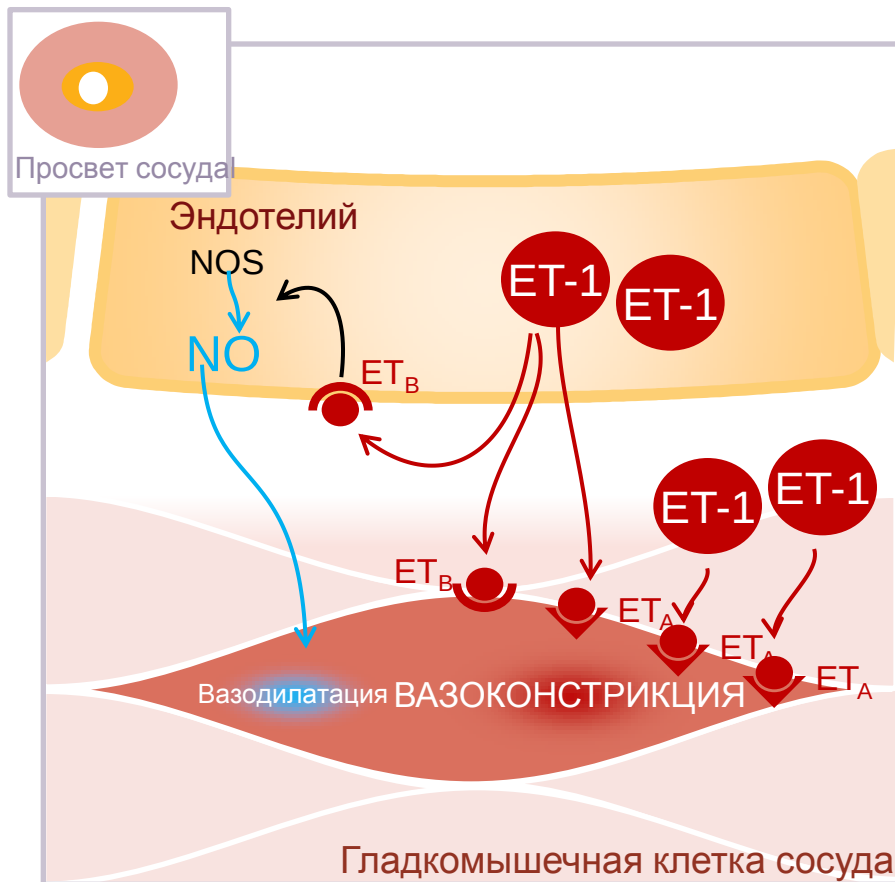
Структура нативной и рекомбинантной молекул релаксина



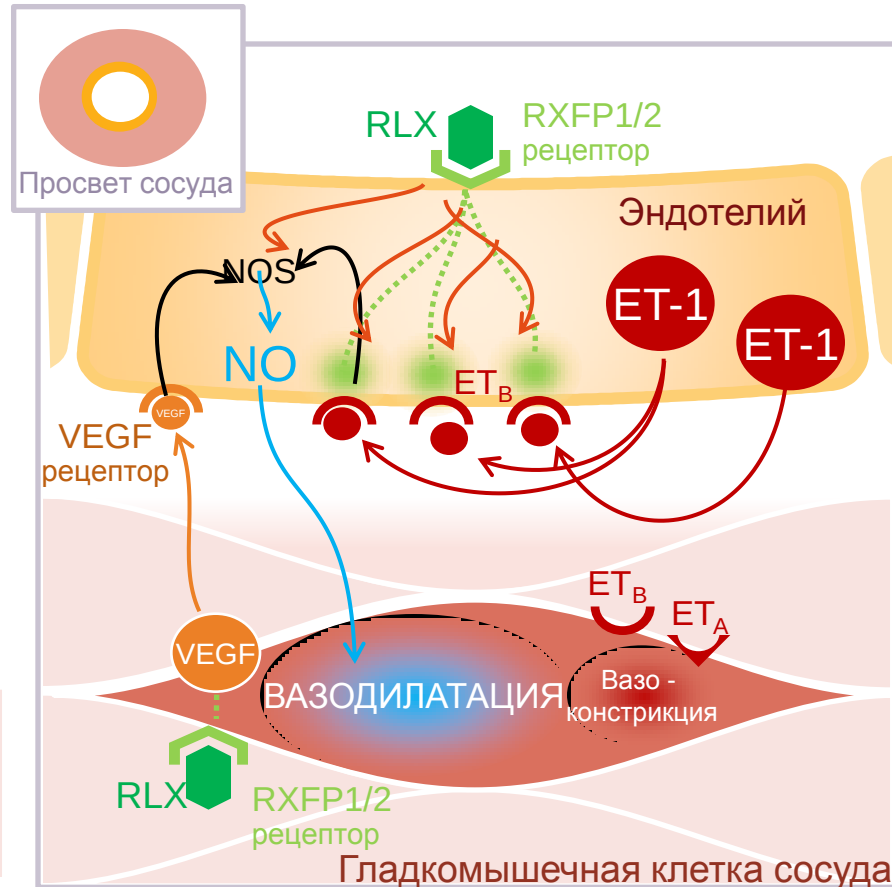
- Релаксин -2 – натуральный пептидный гормон, принимающий участие в адаптации сердечно-сосудистой системы и функции почек во время беременности
- Структура релаксина – 2 человека: 53 аминокислоты, формирующие 2 цепи соединенные двумя дисульфидными мостиками
- Релаксин -2 человека – один из 7 гормонов, представляющих отдельное семейство пептидных гормонов
- Релаксин -2 действует на специфические рецепторы, связанные с G- протеином RXFP1 (LGR7) and RXFP2 (LGR8)
- Рецепторы релаксина -2 располагаются в органах и тканях сердечно-сосудистой системы.

Реасанз восстанавливает баланс компонентов эндотелиновой системы

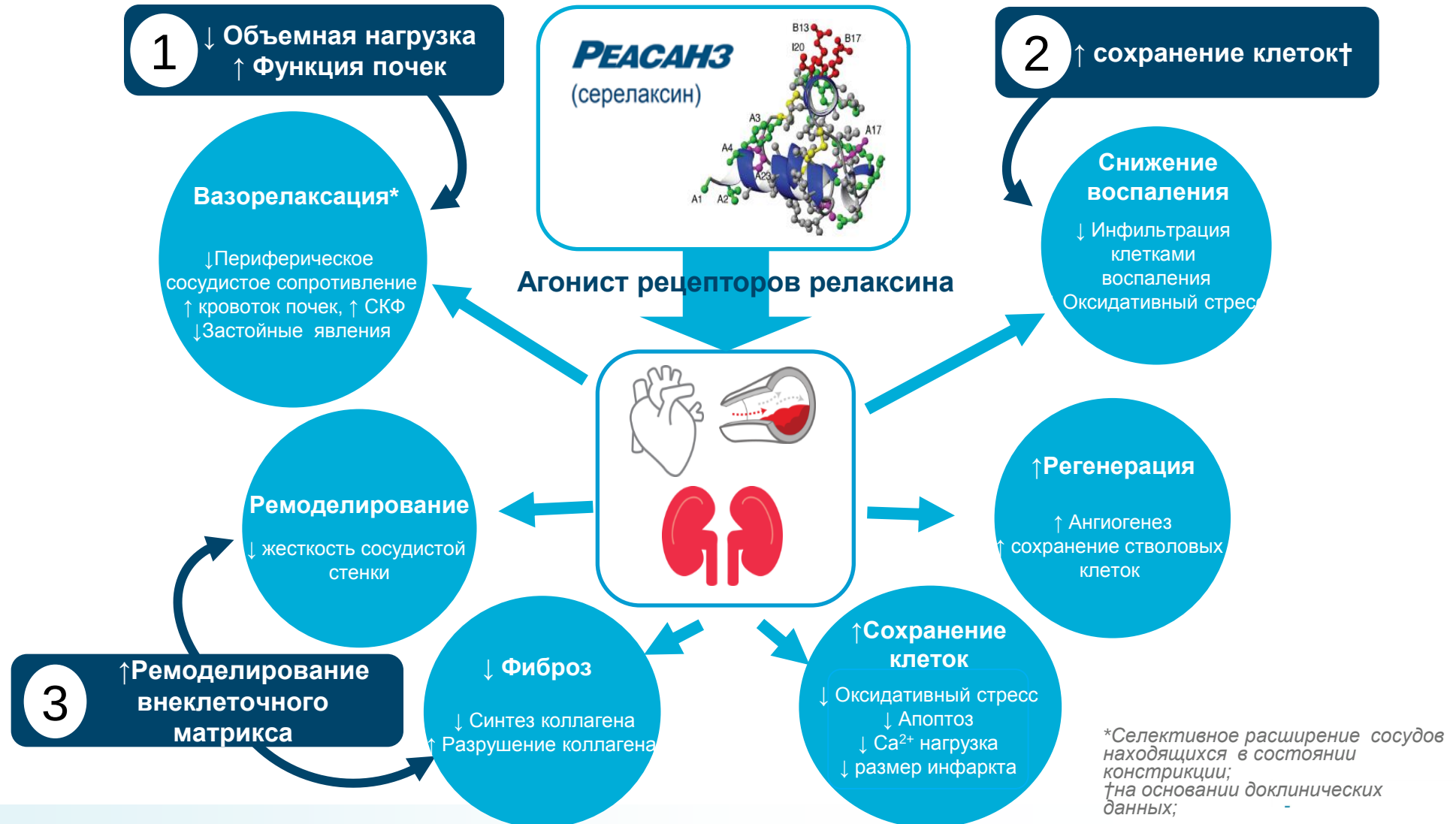
При СН, уровень ET-1 и ET_A рецепторов повышен, что приводит к системной вазонстрикции, задержке натрия и жидкости



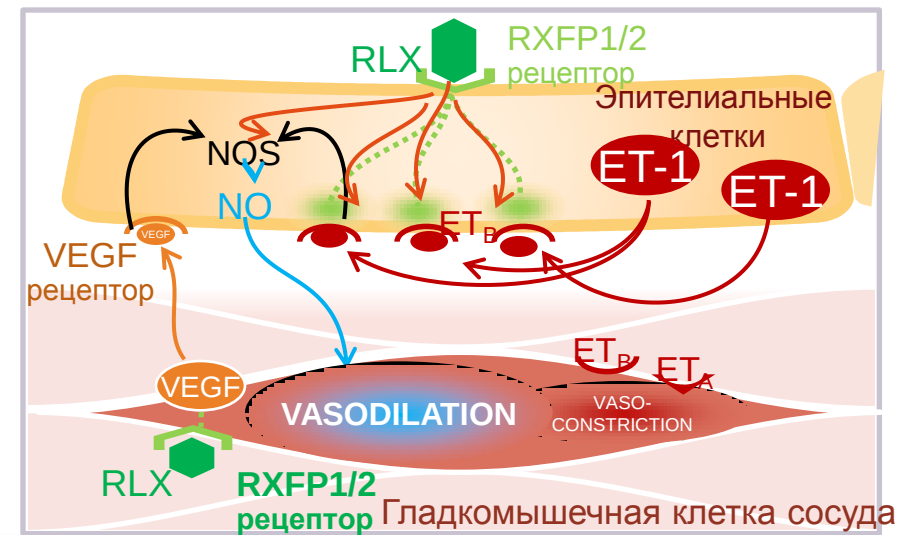
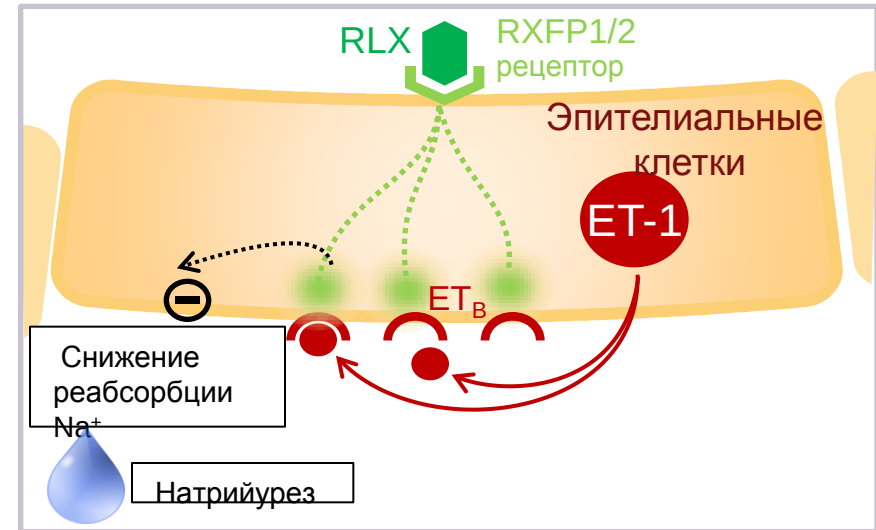
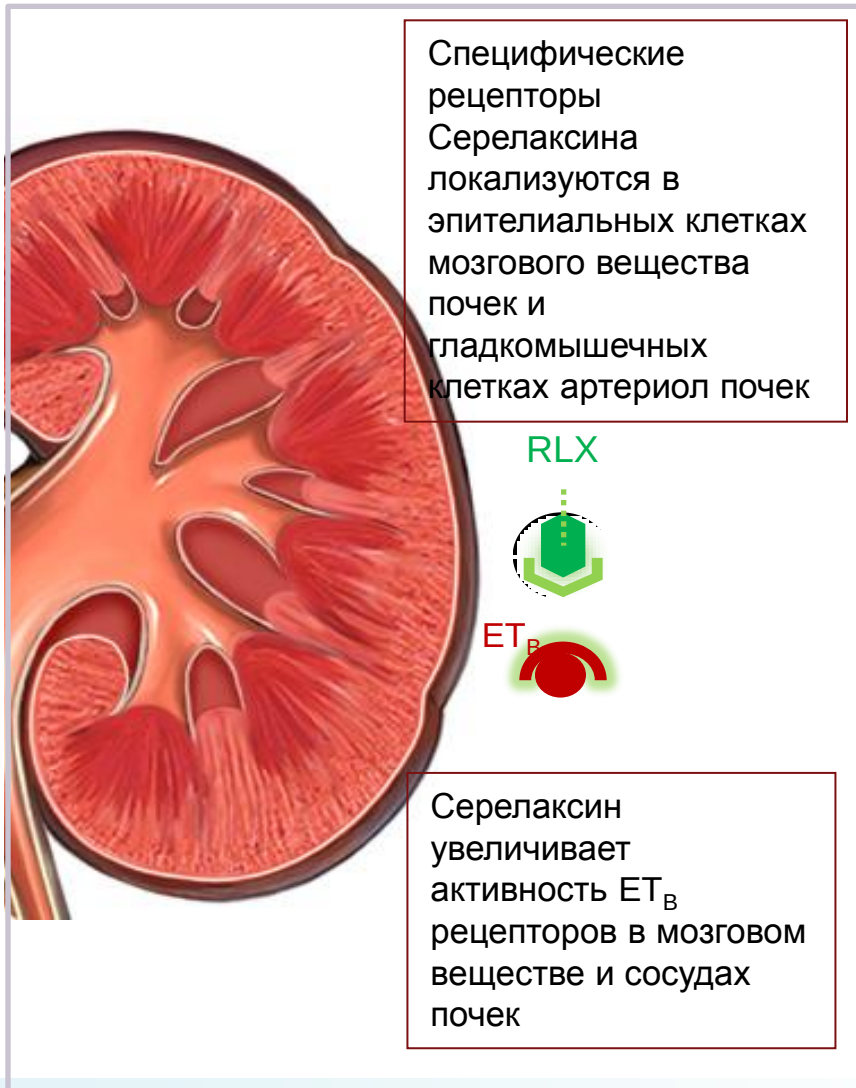
Серелаксин стимулирует вазодилатацию, таким образом, восстанавливая баланс компонентов эндотелиновой системы



Реасанз – агонист рецепторов релаксина, влияющий на основные патофизиологические механизмы развития декомпенсации СН



Реасанз увеличивает почечный кровоток и стимулирует натрийурез/диурез



RELAX-AHF: дизайн исследования

Международное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности Серелаксина при добавлении к стандартной терапии у пациентов госпитализированных по поводу ОСН

Рандомизация:

1161 пациент, госпитализированных по поводу ОСН, имеющих нормальное или повышенное АД, начальные или умеренные нарушения функции почек

Скрининг

Скрининг осуществлялся после в/в введения ≥ 40 мг фуросемида

Двойной слепой период исследования

Станд.терапия[‡] + плацебо (n=580)

Станд.терапия[‡] + Реасанз 30 $\mu\text{g}/\text{кг}/\text{д}$ (n=581)

Презентация

<16 ч

0

6

12

24

48 ч

5

14 д

60 д

180 д

Д Инфузия исследуемого препарата в течение 48 ч

Период оценки после введения препарата

[‡] Стандартная терапия СН была основана на решении врача

ОСН = острая сердечная недостаточность;

RELAX-AHF=RELAXin in Acute Heart Failure

Teerlink J.et al. Lancet 2013;381:29–39; Ponikowski et al. Am Heart J 2012;163:149–55.e1

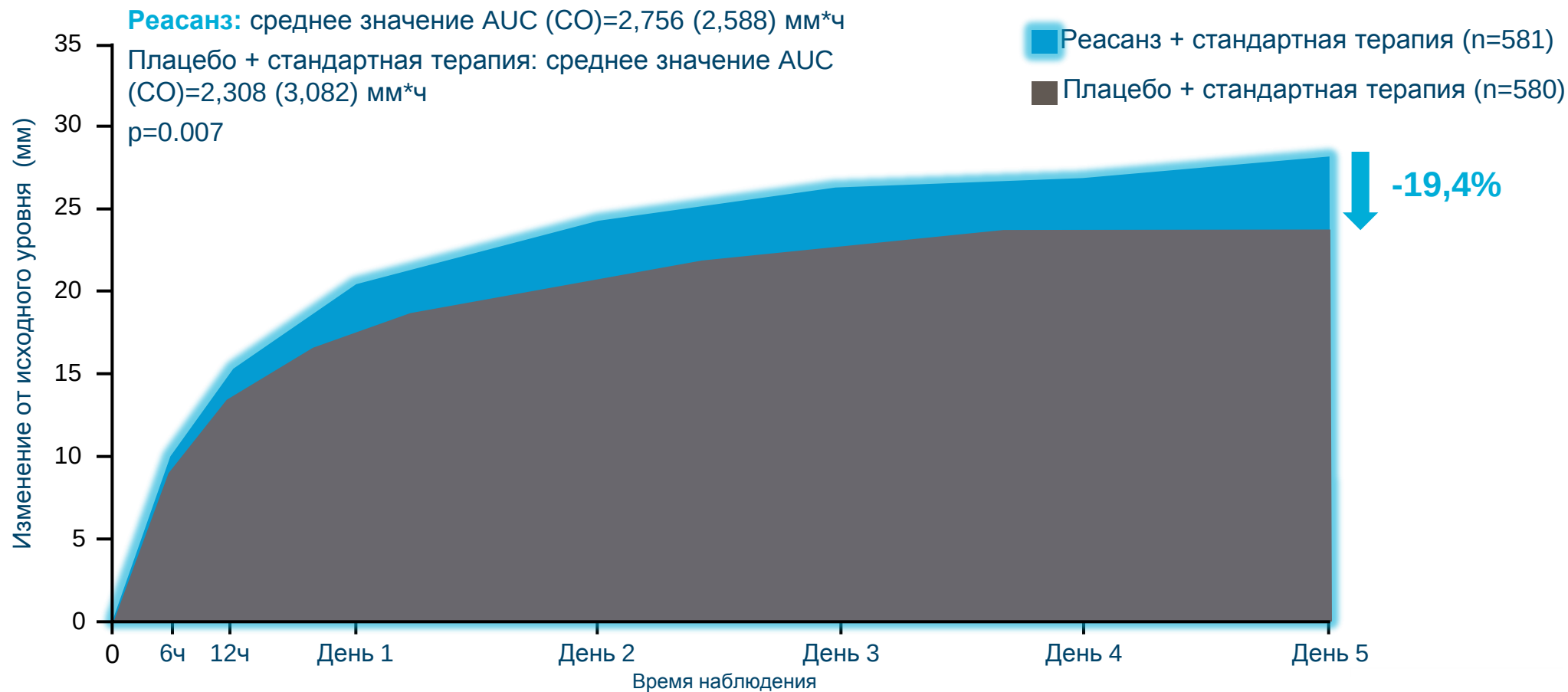
RELAX-AHF: основные критерии включения

- САД >125 мм рт.ст.
- Госпитализация по поводу ОСН
 - Одышка в покое или при минимальной физической нагрузке
 - Рентгенологические признаки застойных явлений в легких\
 - BNP ≥ 350 или NT-proBNP ≥ 1400 пг/мл
- Рандомизация должна быть осуществлена в течение 16 часов с момента госпитализации
- В/в введение фуросемида (или аналога) в период между оказанием экстренной помощи (машина СМП или ЛПУ) и скринингом
- Начальные или умеренные нарушения функции почек
 - pСКФ 30–75 мл/мин/1.73 м² рассчитанная по sMDRD

САД = систолическое АД; ОСН = острая сердечная недостаточность; СМП = скорая медицинская помощь;
ЛПУ = лечебно-профилактическое учреждение
pСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации
sMDRD = simplified Modification of Diet in Renal Disease

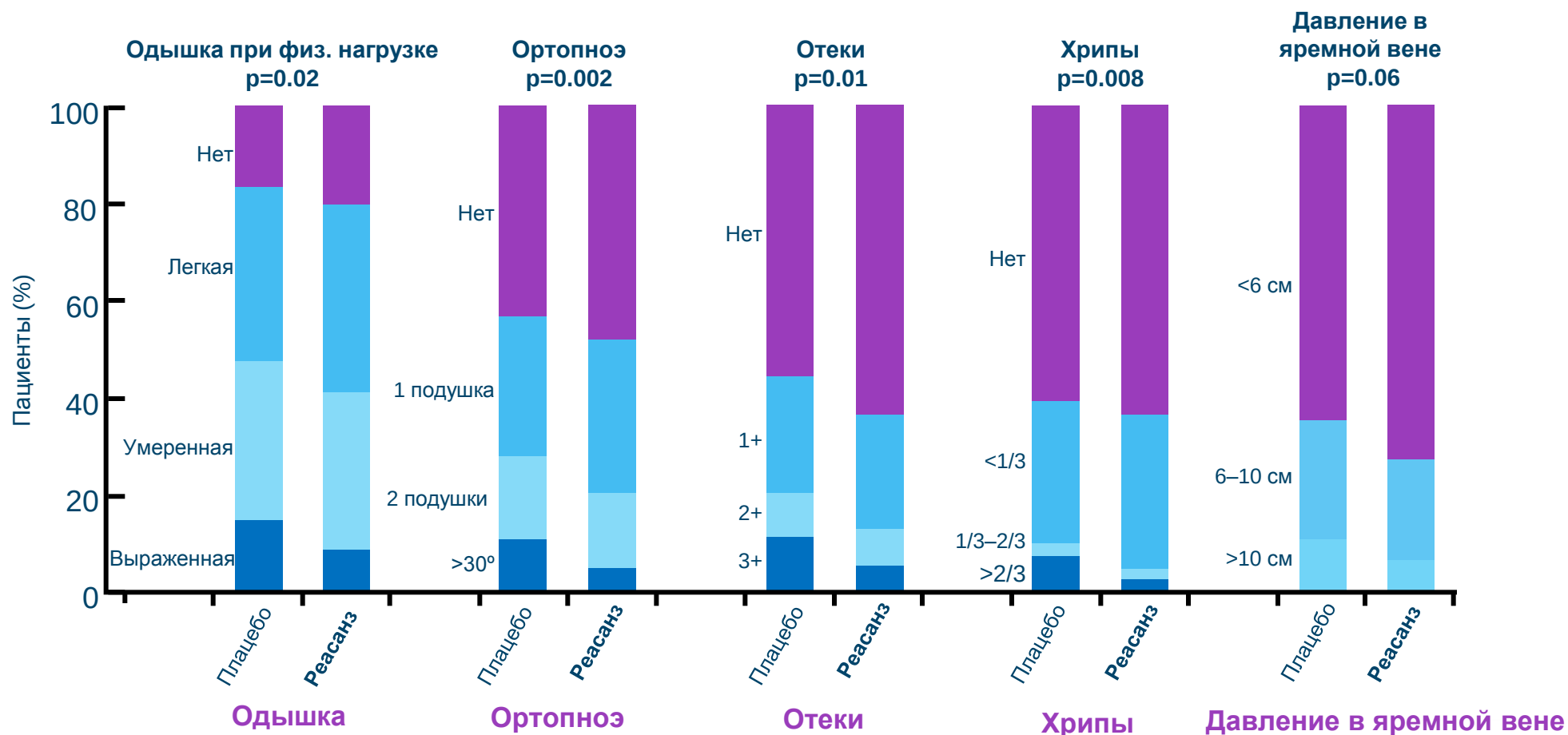
Выраженное и длительное снижение одышки в течение всего периода наблюдения

На фоне инфузии препарата Реасанз отмечалось снижение выраженности одышки уже через 6 часов от начала лечения, и к 5 дню разница со стандартной терапией составила **19,4%**.

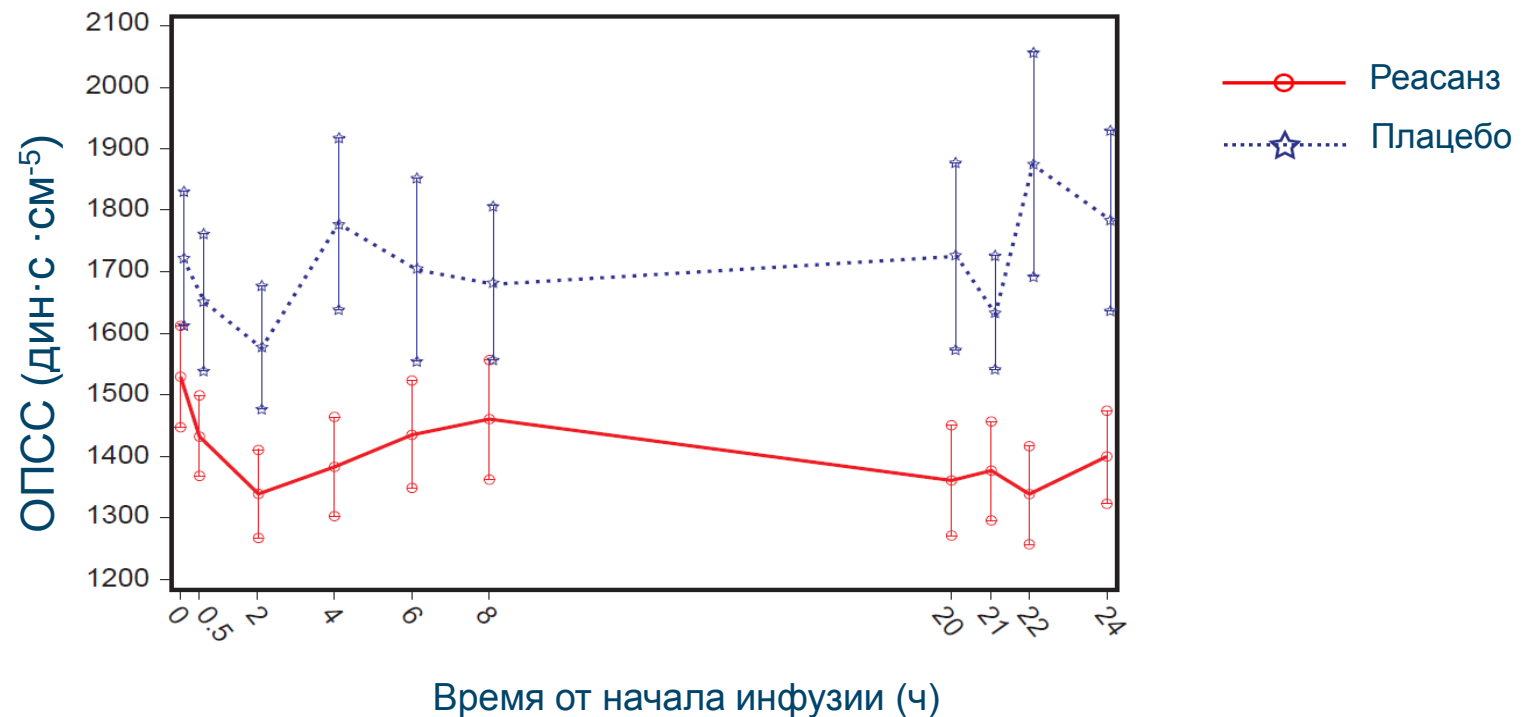


Значительное снижение выраженности клинических признаков застойных явлений уже на 2 день инфузии препарата Реасанз

Реасанз значительно снижал выраженность симптомов и клинических признаков застойных явлений несмотря на существенное сокращение дозы петлевых диуретиков (161 vs. 213 мг, $p=0.006$)



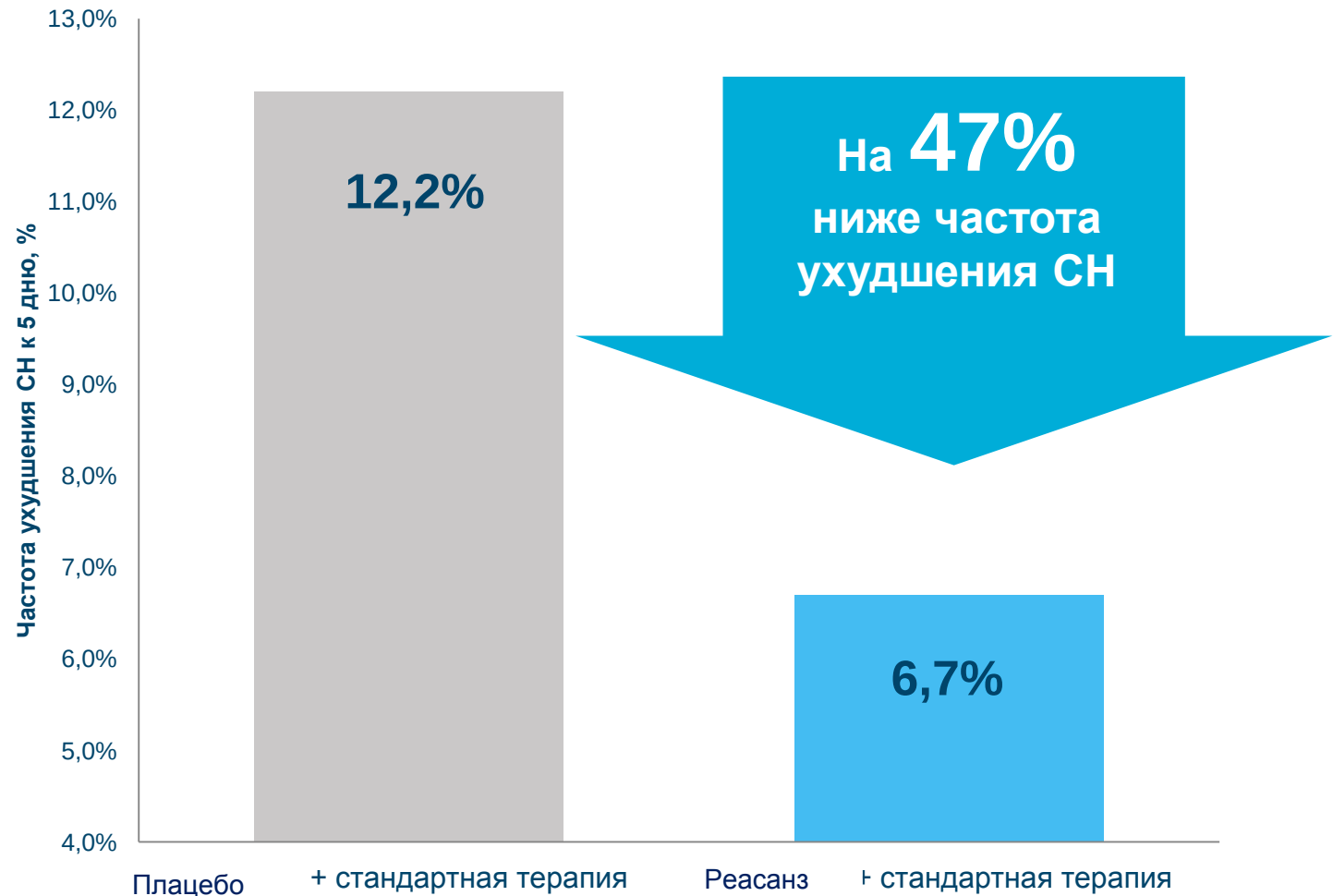
Реасанз значительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС)*



*Достоверность различий значений ОПСС оценивалось по среднему время-зависимому изменению ОПСС, которое рассчитывалось как площадь под кривой для изучаемого временного интервала, деленное на время от начала инфузии

Реасанз обеспечивает значительное снижение риска ухудшения течения СН в стационаре

Реасанз снижает риск ухудшения течения СН в стационаре к **5 дню на 47%** несмотря на существенное сокращение дозы петлевых диуретиков (161 vs 213 мг, $p=0.006$)



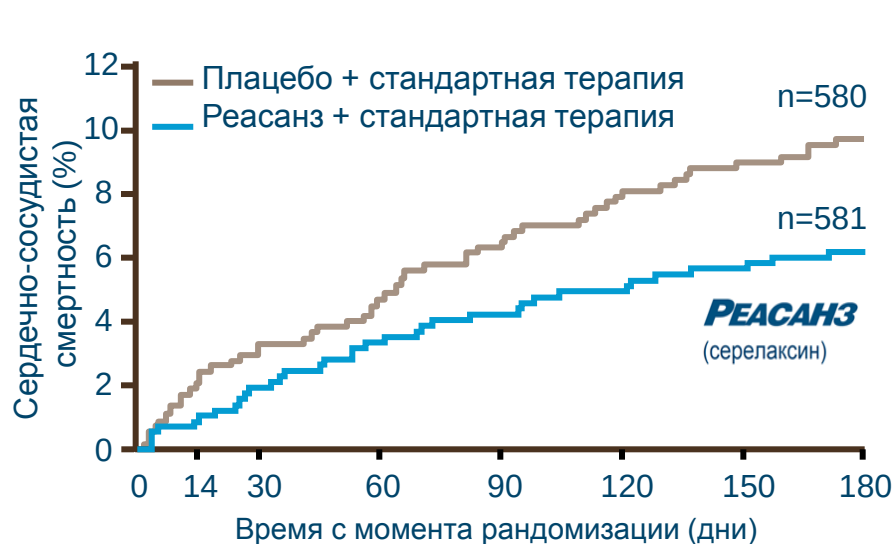
Значимое улучшение показателей биомаркеров повреждения органов уже на 2 день инфузии препарата Реасанз

		Изменение уровня биомаркера на 2й день	Стандартная терапия + плацебо	Реасанз	Значение р
Маркер повреждения миокарда		Тропонин Т ($\geq 20\%$ увеличение)	27,2%	16,5%	$<0,0001$
Маркер повреждения почек		Креатинин (≥ 27 ммоль/л [0.3 мг/дл])	19,8%	10,9%	$<0,0001$
		Цистатин С (≥ 22 нмоль/л [0.3 мг/л])	23,2%	16,0%	0,006
Маркер повреждения печени		АСТ ($\geq 20\%$ увеличение)	12,7%	7,0%	0,0024
		АЛТ ($\geq 20\%$ увеличение)	11,4%	7,1%	0,018

Достоверное снижение уровня сердечно–сосудистой и общей смертности на фоне терапии препаратом Реасанз

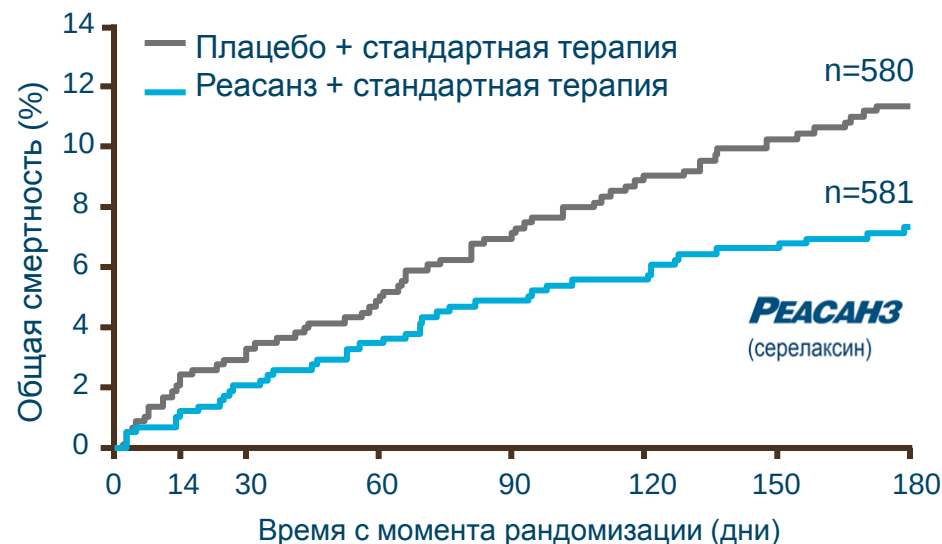
Расхождение кривых Каплана – Майера наблюдалось уже на 5й день и сохранялось в течение всего периода наблюдения (180 дней)

Сердечно-сосудистая смертность



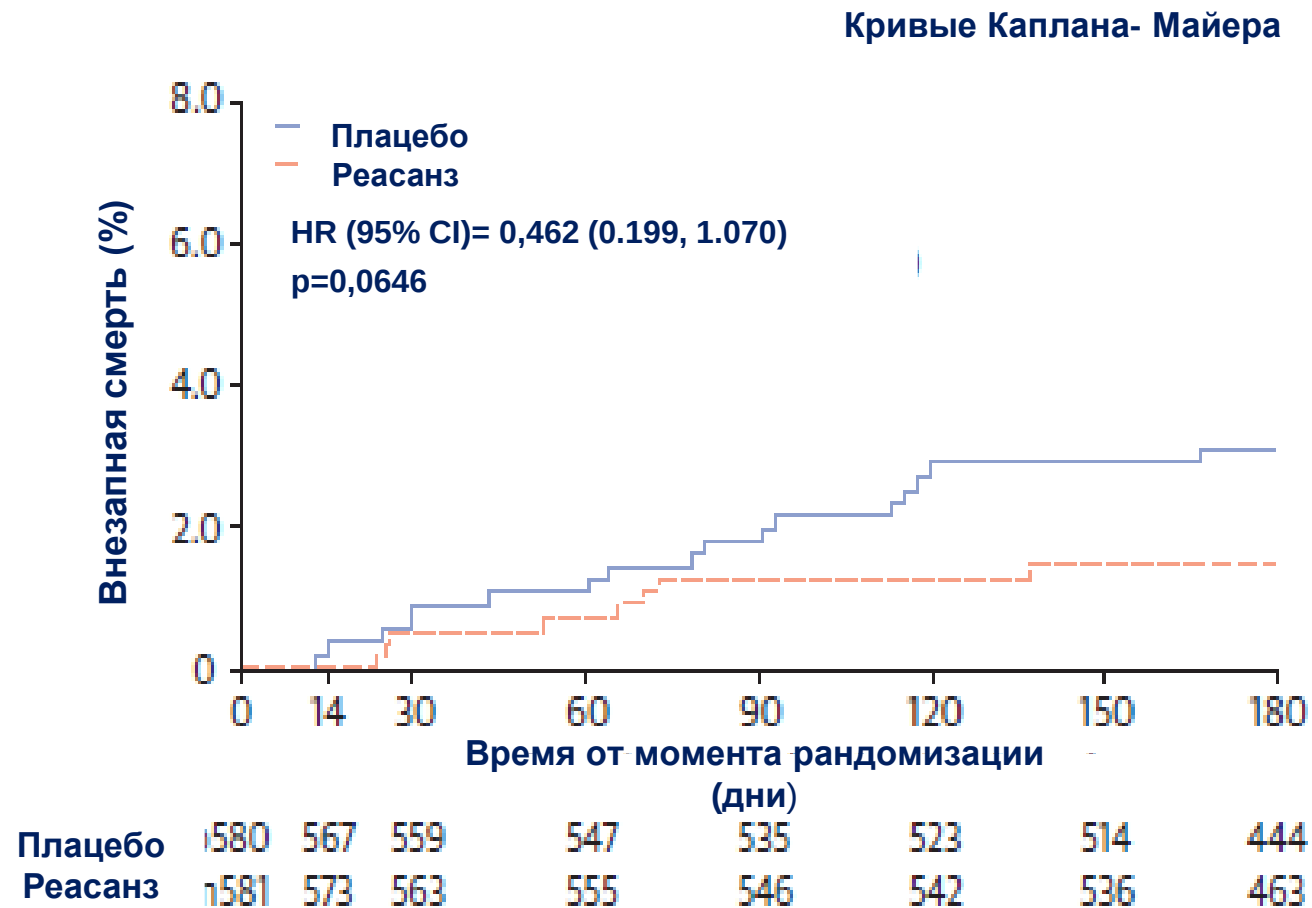
- Терапия препаратом Реасанз сопровождалась снижением риска сердечно-сосудистой смертности **на 37 %** ($p=0.028$, NNT = 29)

Общая смертность



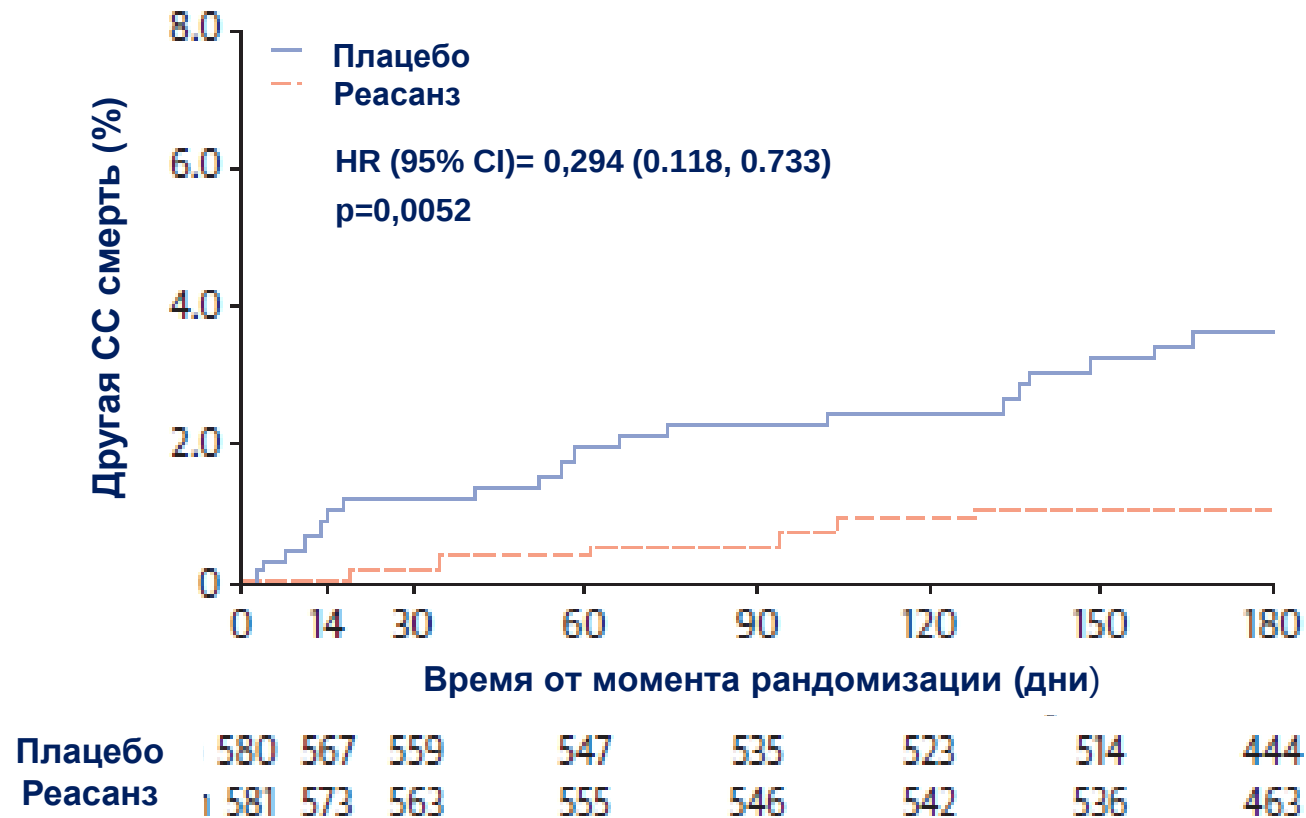
- Терапия препаратом Реасанз сопровождалась снижением риска общей смертности **на 37 %** ($p=0.02$; NNT=25)

Внезапная смерть как причина смерти в исследовании RELAX-AHF (субанализ)

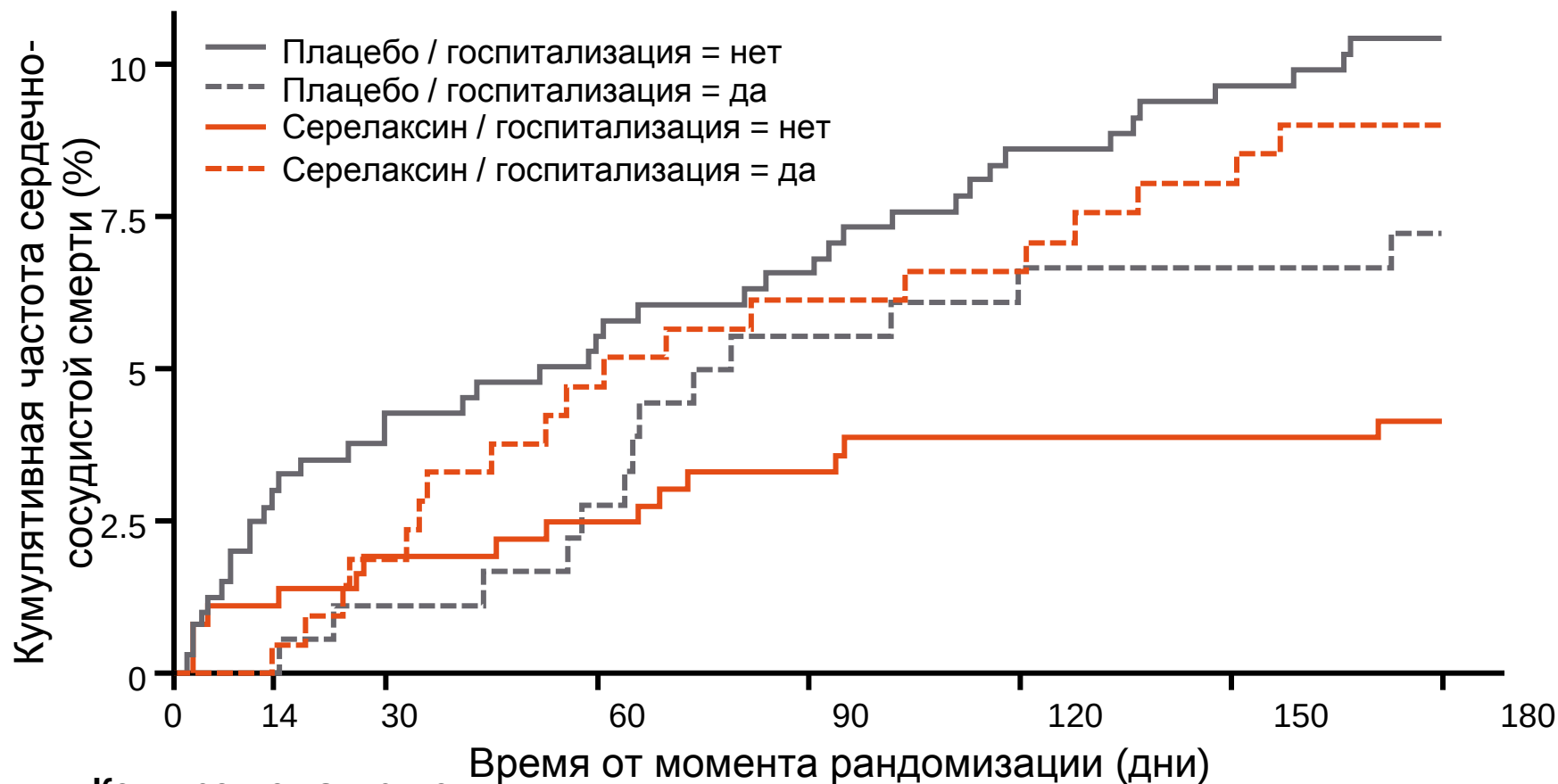


Другая сердечно-сосудистая смерть* как причина смерти в исследовании RELAX-AHF (субанализ)

В данную подгруппу были объединены ОКС, инсульт, осложнения процедур на сердце и сосудах, предполагаемая ССС/неизвестно



Реасанз обеспечивает более выраженное снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов без предшествующей госпитализации в течение 1 года



Количество пациентов

Реасанз/ госпит.=Да	216	211	208	202	198	196	191	189
Реасанз госпит.=Нет	365	361	355	353	348	346	346	344
Плацебо / госпит.=Да	181	181	179	175	170	167	167	163
Плацебо/ госпит.=Нет	399	385	378	371	365	355	348	345

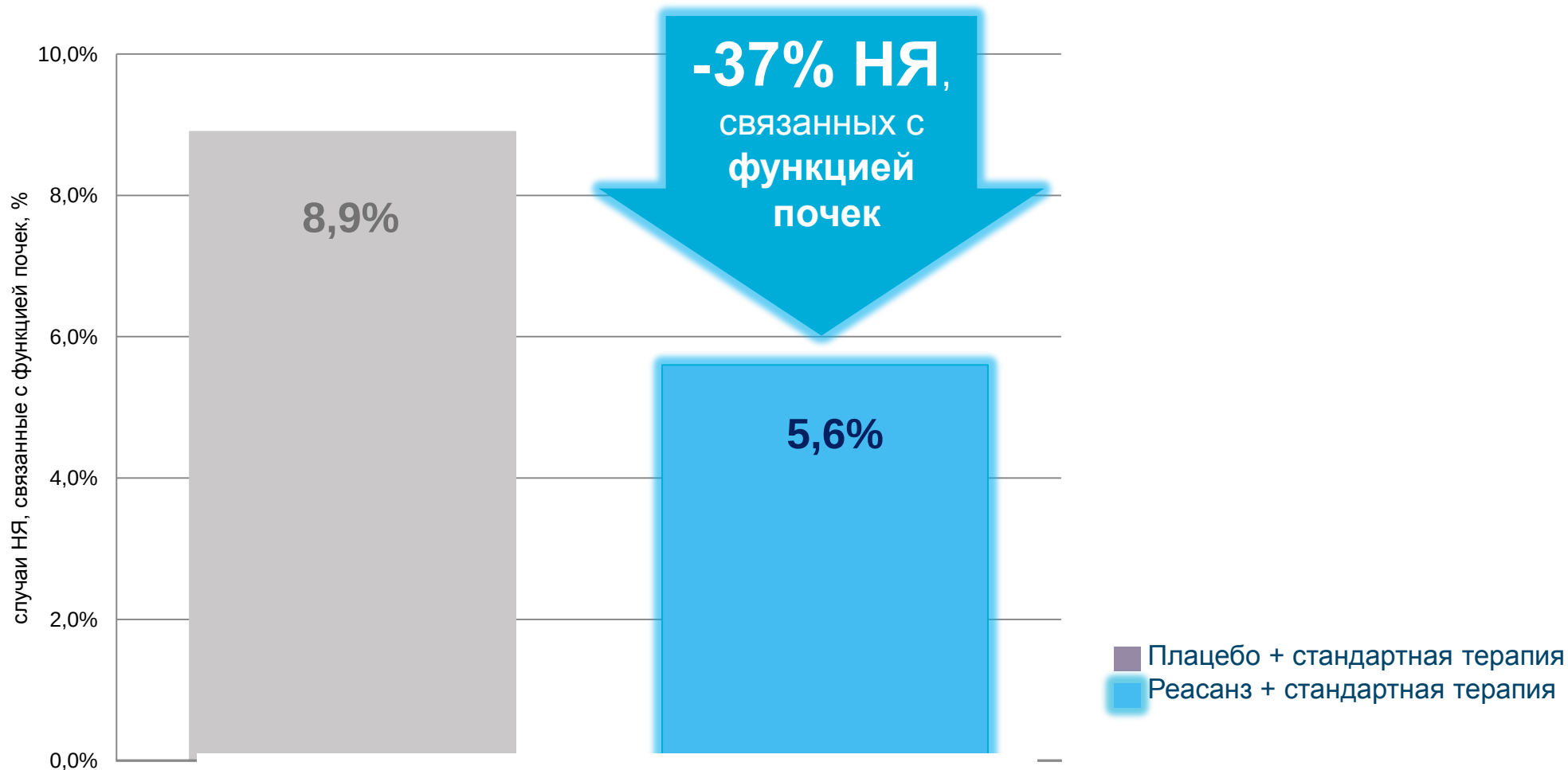
Реасанз обладает хорошей безопасностью и переносимостью, сопоставимой с плацебо

Показатель	Плацебо +Стандартная терапия (N=570) n (%)	Реасанз (N=568) n (%)
НЯ связанные с гипотензией (в течение 5 дней)	25 (4.4)	28 (4.9)
НЯ связанные с нарушением функции почек (в течение 5 дней)	49 (8.6)	26 (4.6)
Пациенты с любым НЯ (к 14 дню)	320 (56.1)	305 (53.7)
Любые НЯ связанные с приемом препаратов	46 (8.1)	47 (8.3)
НЯ приведшие к отмене терапии	22 (3.9)	26 (4.6)
НЯ связанные с гипотензией (в течение 14 дней)	27 (4.7)	28 (4.9)
НЯ связанные с нарушением функции почек (в течение 14 дней)	51 (8.9)	32 (5.6)*
Пациенты с любым серьезным НЯ	78 (13.7)	86 (15.1)
Любые СНЯ связанные с приемом препаратов	2 (0.4)	3 (0.5)
СНЯ приведшие к отмене терапии	3 (0.5)	5 (0.9)
СНЯ со смертельным исходом	15 (2.6)	10 (1.8)

*p=0.03 vs placebo

RELAX-AHF=RELAXin in Acute Heart Failure;Teerlink et al. Lancet 2013;381:29–39

Меньше нежелательных явлений, связанных с функцией почек было отмечено в группе препарата Реасанз



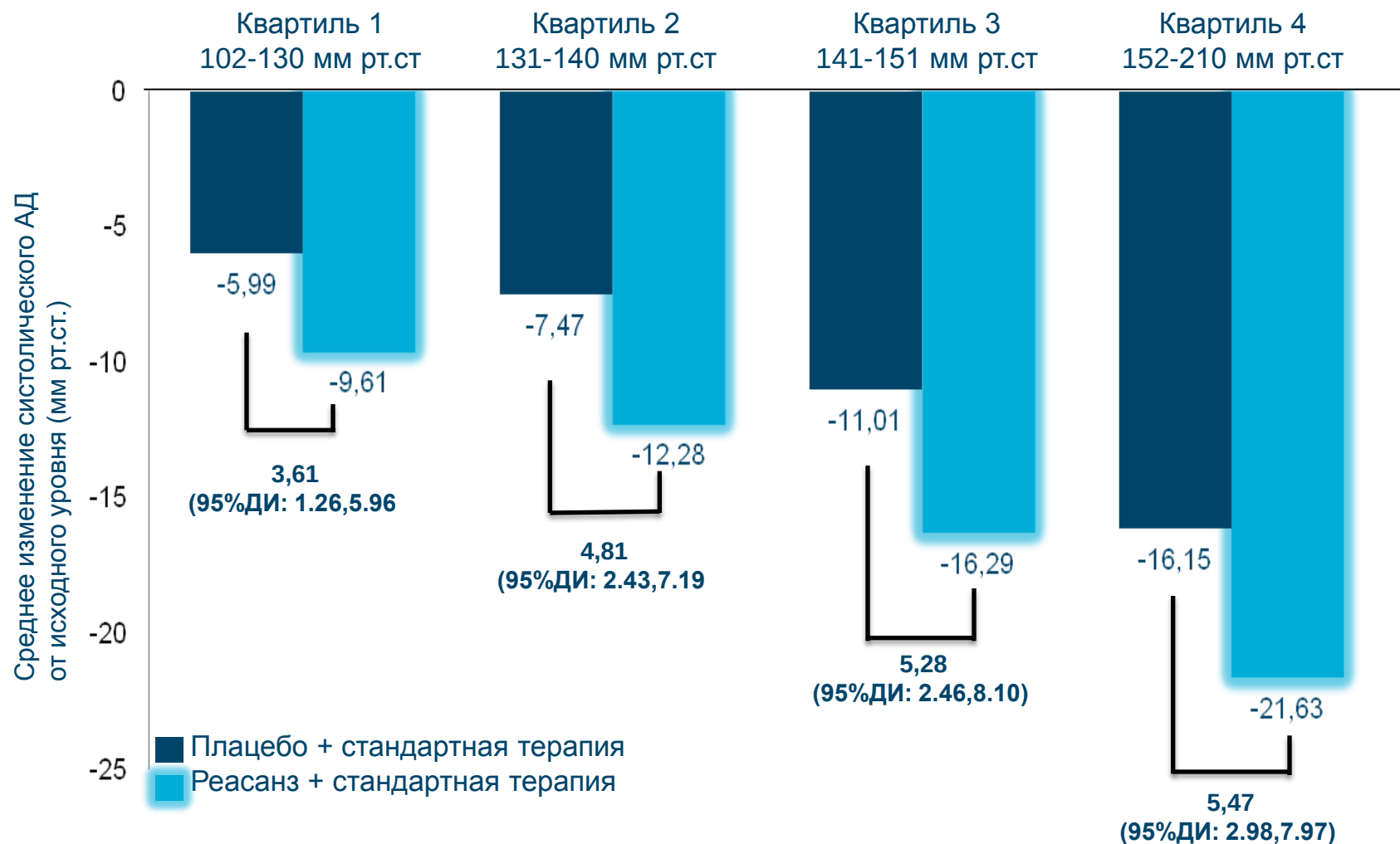
Расчет дозы препарата Реасанз исходя из массы тела пациента

Масса тела пациента (кг)	Объем препарата Реасанз для 24-часовой инфузии (полный курс лечения предполагает 48-часовую инфузию)
40-59 кг	2,0 мл
60-74 кг	3,0 мл
75-114 кг	3,5 мл
115-160 кг	5,5 мл (требуется 2 флакона)

Контроль артериального давления пациента при инфузии препарата Реасанз



Реасанз обеспечивает контролируемое снижение АД в зависимости от исходного уровня



Показания и противопоказания к применению препарата Реасанз

Показания к применению

Острая сердечная недостаточность у пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением **одновременно со стандартной терапией** острой сердечной недостаточности, в том числе «петлевыми» диуретиками.

Противопоказания

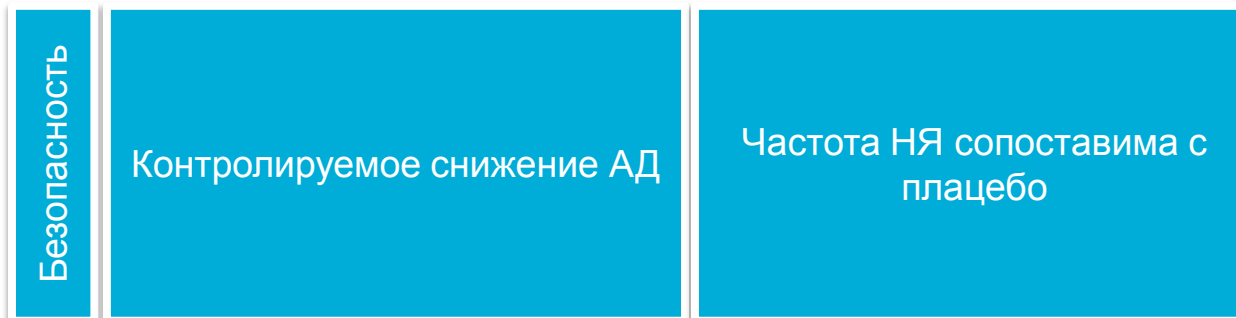
- Шок различной этиологии;
- Повышенная чувствительность к серелаксину или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (в т.ч. аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия);

Реасанз: снижение выраженности симптомов/клинических признаков и улучшение прогноза у пациентов с декомпенсацией СН

- Реасанз устраняет одышку, признаки застойных явлений; снижает риск ухудшения течения СН в стационаре, уменьшает повреждение органов
- Реасанз – первый препарат, который продемонстрировал снижение риска смерти у пациентов с декомпенсацией СН



- Реасанз обладает хорошей безопасностью и переносимостью



Treatment of acute decompensated heart failure as
the challenge of modern cardiology

Лечение пациента с ОСН – вызов для
современной кардиологии

ACCA Acute Cardiac Care, Madrid, 2013

