

Актуальные вопросы медикаментозного лечения хронической сердечной недостаточности

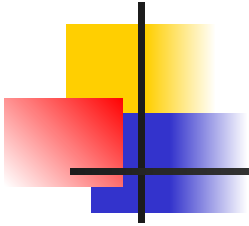
Гиляров М. Ю.

Региональный сосудистый центр

**Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова
Кафедра профилактической и неотложной кардиологии ИПО
Первого Московского государственного медицинского
университета им. И. М. Сеченова**

Кемерово, 2015

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ



- ▣ Лекции для компании Sanofi
- ▣ Лекции для компании Boehringer Ingelheim
- ▣ Лекции для компании Bayer
- ▣ Лекции для компании Pfizer



Клиническое определение ХСН

«Сердечная недостаточность - это комплекс симптомов/
/заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отёки), которые связаны с неадекватной перфузией тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме.

Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем».

Cohn JN N

Engl J Med 1996; 335:490-498, ESC 1998-2008

ОСН, 2006-2009

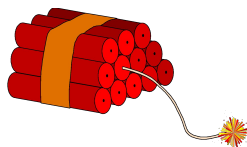
Последствия ХСН



Симптомы застоя



Ограничение активности, инвалидность



Аритмии

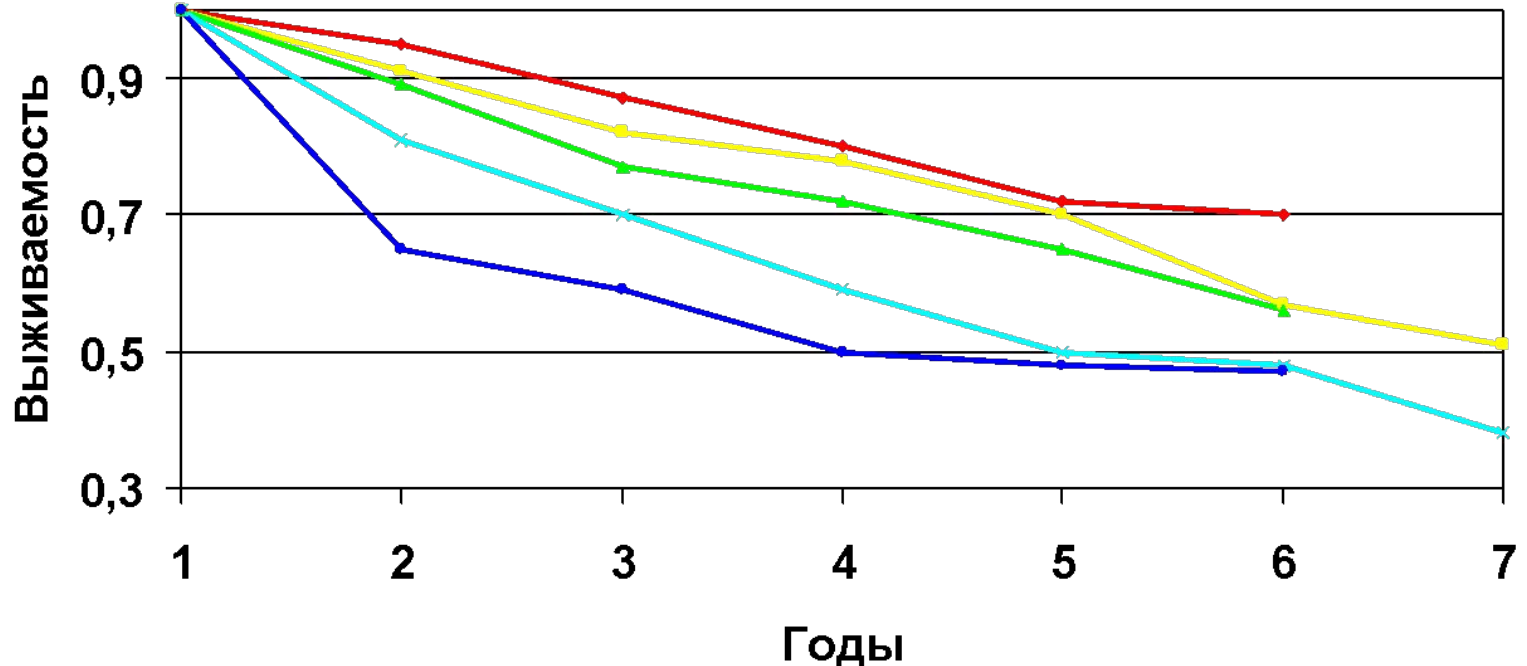


Частые госпитализации



Низкая продолжительность жизни

Выживаемость больных с ХСН с низкой ФВЛЖ по сравнению с онкологическими заболеваниями



—●— Рак легкого

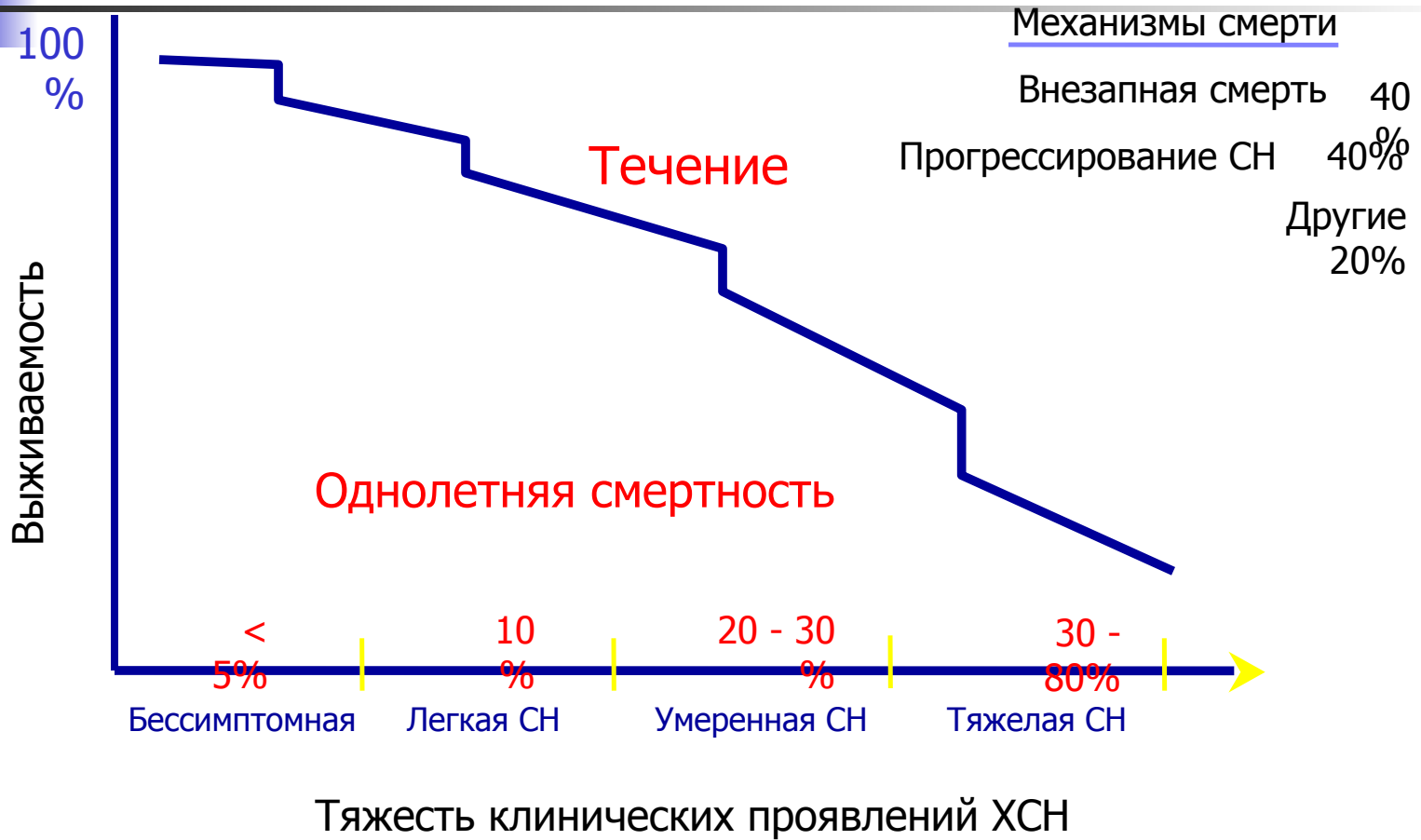
—●— ХСН (женщины)

—●— Рак простаты

—x— ХСН (мужчины)

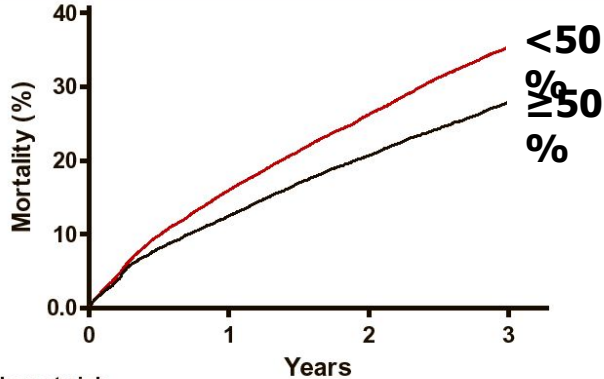
—●— Рак толстой кишки

Естественное течение ХСН



Прогноз СН-СФВ по сравнению с СН с низкой ФВ: мета-анализ (2009)

Смертность в зависимости от ФВЛЖ



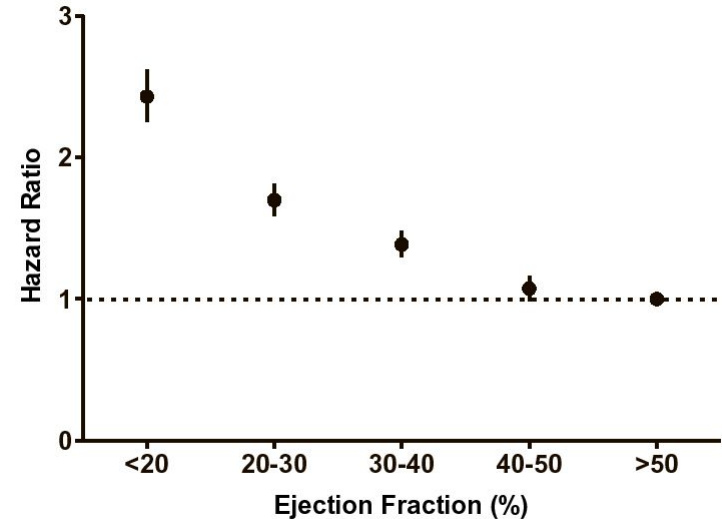
Number at risk

	0	1	2	3
HF-low EF	24306	16650	12386	9282
HF-PEF	8198	5324	4374	3535

Cox PH model (LVEF, age, gender): HF-PEF HR 0.68 (95% CI 0.65, 0.72)

CHARM: Cox PH model: HF-PEF HR 0.53 (95% CI 0.46, 0.60)

Риск смерти в зависимости от ФВЛЖ





Текущие рекомендации



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847
doi:10.1093/eurheartj/ehs104

ESC GUIDELINES

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

РЕКОМЕНДАЦИИ

Мареев В. Ю.¹, Агеев Ф. Т.¹, Арутюнов Г. П.¹, Коротеев А. В.¹, Мареев Ю. В.³, Овчинников А. Г.⁴

Беленков Ю. Н.², Васюк Ю. А.², Галявич А. С.², Гарганеева А. А.², Гиляревский С. Р.², Глезер М. Г.², Козиолова Н. А.², Коц Я. И.², Лопатин Ю. М.², Мартынов А. И. (президент РНМОТ), Моисеев В. С.², Ревешвили А. Ш.², Ситникова М. Ю.², Скибицкий В. В.², Соколов Е. И.², Сторожаков Г. И.², Фомин И. В.², Чесникова А. И.², Шляхто Е. В. (президент РКО)

¹ – Комитет по подготовке текста, члены Правления ОССН

² – Комитет экспертов, члены Правления ОССН

³ – раздел «Электрофизиологические методы лечения ХСН»

⁴ – раздел «Диагностика СН»

Список экспертов–рецензентов приведен в конце текста.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОССН, РКО и РНМОТ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХСН (ЧЕТВЕРТЫЙ ПЕРЕСМОТР)

УТВЕРЖДЕНЫ НА КОНГРЕССЕ ОССН 7 ДЕКАБРЯ 2012 ГОДА,

НА ПРАВЛЕНИИ ОССН 31 МАРТА 2013 И КОНГРЕССЕ РКО 25 СЕНТЯБРЯ 2013 ГОДА

УДК 616.12–008.46–036.12 (083.13)

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕКОМЕНДАЦИИ, ХСН

DIAGNOSTICS, TREATMENT, GUIDELINES, CHF



Основные задачи лечения ХСН

- Предотвращение развития симптомной ХСН
- Замедление прогрессирования заболевания путем защиты сердца и органов-мишеней (почки, мозг, сосуды)
- **Улучшение прогноза**
- Устранение/уменьшение симптомов
- Улучшение качества жизни
- Уменьшение количества госпитализаций и расходов

Любой применяемый вид лечения должен помочь достижению хотя бы 2 из этих задач



Планирование лечения ХСН

Установить:

- Диагноз ХСН
- Клинические проявления
- Их тяжесть
- Этиологию ХСН
- Провоцирующие факторы
- Осложнения ХСН и ее лечения
- Прогноз
- Факторы, затрудняющие лечение

Этапы лечения

- Обучение пациента и его родственников
- Выбор оптимальной тактики
- Мониторирование состояния и коррекция лечения



Причины декомпенсации ХСН

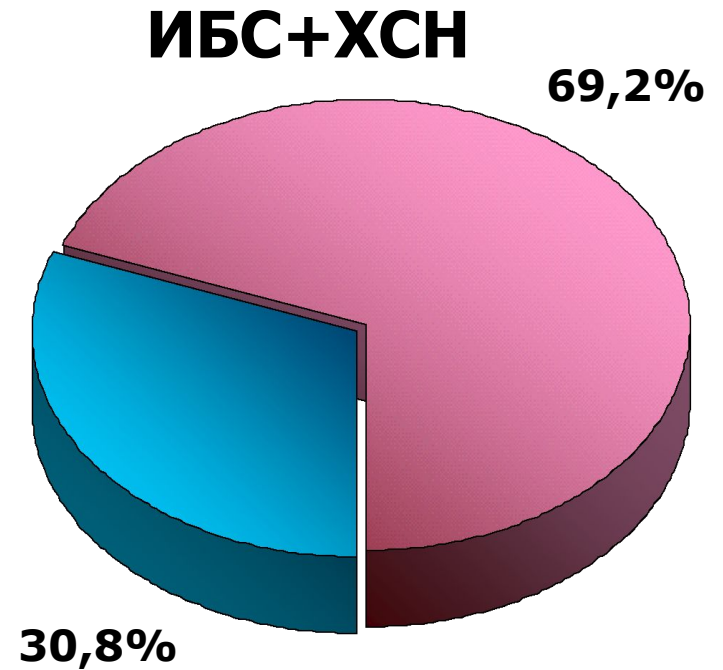
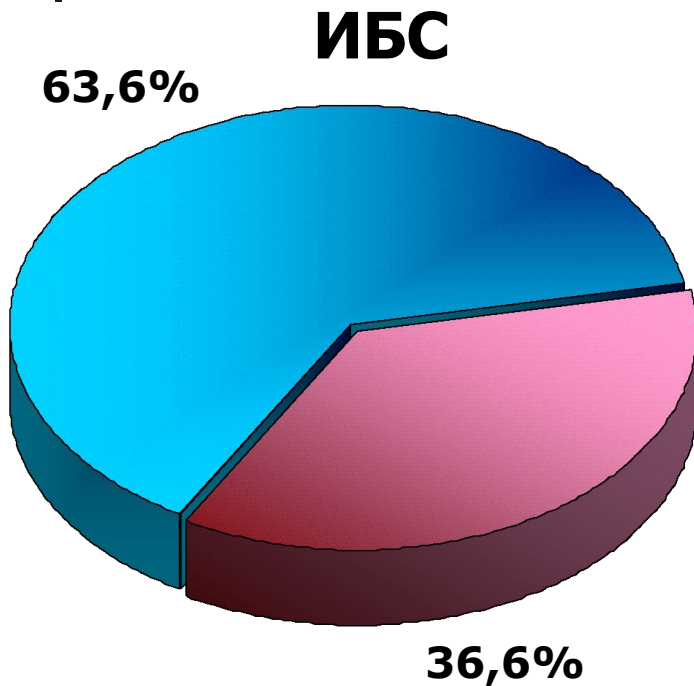
Не связанные с сердцем



- Невыполнение рекомендаций (40-80%)
- Недавно назначенные дополнительные лекарства
- Алкоголь
- Инфекции
- ТЭЛА
- Нарушение функции щитовидной железы
- Анемия

Связанные с сердцем

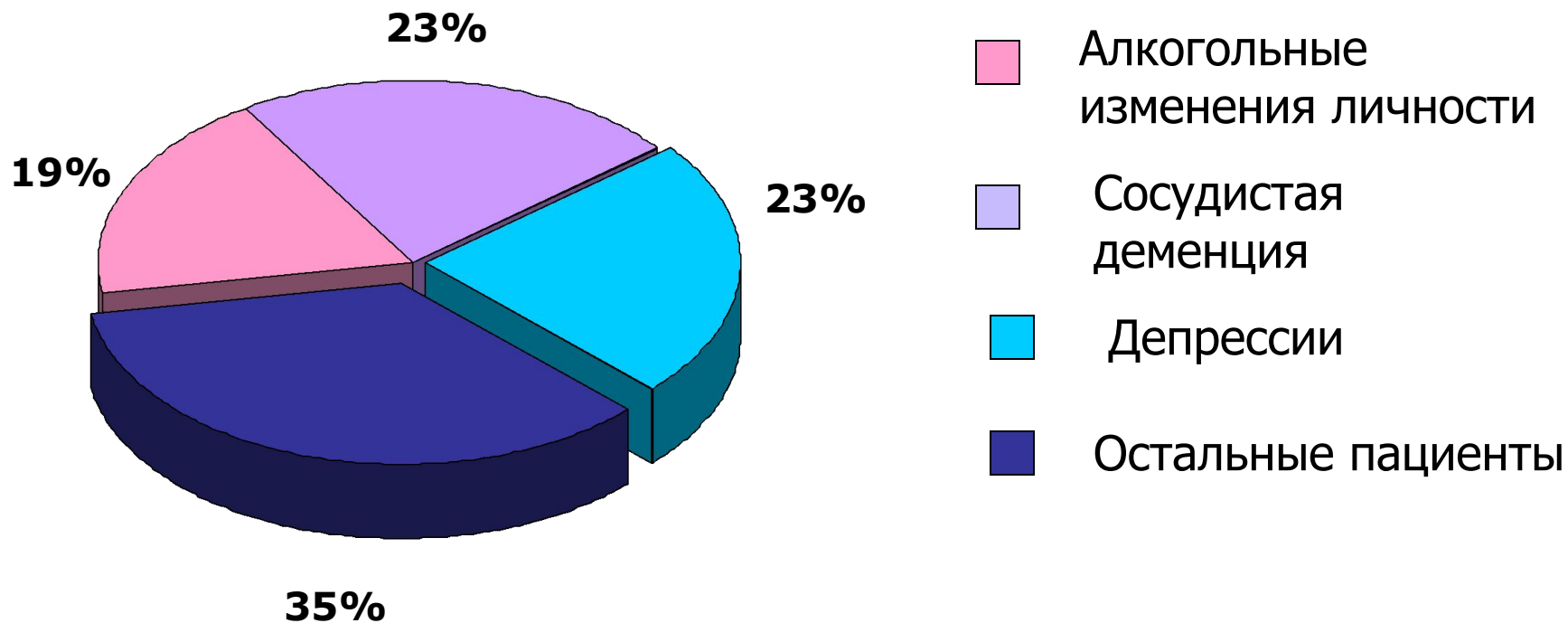
- Фибрилляция предсердий
- Другие аритмии
- Брадикардия
- ↑митральной или трикуспидальной регургитации
- Ишемия (инфаркт) миокарда
- Чрезмерное снижение преднагрузки (диуретик+ИАПФ)
- Ремоделирование сердца

Распространенность низкой приверженности лечению при ИБС



-  Пациенты с низкой приверженностью
-  Прочие пациенты


Распространенность психических нарушений у госпитализированных больных ХСН



Обучение пациента и родственников – основные аспекты

- Причина СН ее симптомов
- Прогностические факторы
- Как распознавать симптомы
- Что делать при их появлении
- Самостоятельный контроль массы тела
- Цели лечения
- Лекарственное лечение: ожидаемый эффект, сроки, побочные эффекты, дозы, титрация
- Важность приверженности лечению
- Важность отказа от курения и алкоголя
- Диета и питьевой режим
- Активность и физические нагрузки
- Психосоциальные аспекты (тревога, депрессия)

Практические сведения о сердечной недостаточности для пациентов, их семей и ухаживающего персонала

**Основные сведения о сердечной недостаточности****Что может сделать врач?****Что можете сделать Вы?****Жизнь с сердечной недостаточностью****Рекомендации для ухаживающего персонала****Опасные симптомы****Часто задаваемые вопросы****Рассказы пациентов**

Истории из жизни, записанные со слов пациентов

Спросите врача

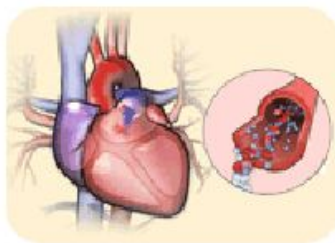
Постарайтесь сделать следующий визит к врачу максимально плодотворным

Какое взаимодействие должно быть улучшено в большей степени?

- Между доктором и мной
- Между доктором и моей семьей

По меньшей мере 28 миллионов жителей «большой» Европы страдают сердечной недостаточностью.

Более полное понимание своего состояния и незначительные изменения образа жизни позволяют многим пациентам, страдающим сердечной недостаточностью, жить полноценной и активной жизнью. Заняться своим здоровьем нужно прямо сейчас.



Анимированная презентация о сердечной недостаточности

Несколько простых, наглядных анимационных роликов, посвященных сердечной недостаточности и ее лечению

- **ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**
Что такое сердечная недостаточность?

- **ЧЛЕНЫ СЕМЬИ И УХАЖИВАЮЩИЙ ПЕРСОНАЛ**
Как помочь больному, как ухаживать за



Общие рекомендации

■ Самостоятельный контроль веса

- Неожиданная прибавка > 2кг за 3 дня – обращение к врачу / самостоятельное увеличение дозы диуретиков

■ Диета

- Ограничение поваренной соли у б-ных с симптомами застоя (<1-3г/сут). Осторожность в отношении К-содержащих заменителей (учитывать ИАПФ)
- Жидкость: ограничение до 1,5 – 2л/сут при тяжелой ХСН и гипонатриемии
- Алкоголь: 10-20г в день (кроме алкогольной КМП)
- Борьба с ожирением: стандартные рекомендации ?



Общие рекомендации

- **Вероятность патологической потери массы тела (сердечной кахексии)**
 - **Кахексия**
 - Непреднамеренная потеря $>6\%$ (7,5%) сухой массы тела за последние 6 мес
 - ИМТ $< 19\text{кг/м}^2$
 - **Неблагоприятны**
 - ИМТ $< 22\text{кг/м}^2$
 - Масса тела = 90% от идеальной
- **Прекращение курения**
- **Путешествия**
 - Избегать высокогорья ($> 1500\text{м}$), высокой температуры и влажности
 - Предпочтительны непродолжительные перелеты
 - Избегать изменения питания и питьевого режима



Общие рекомендации

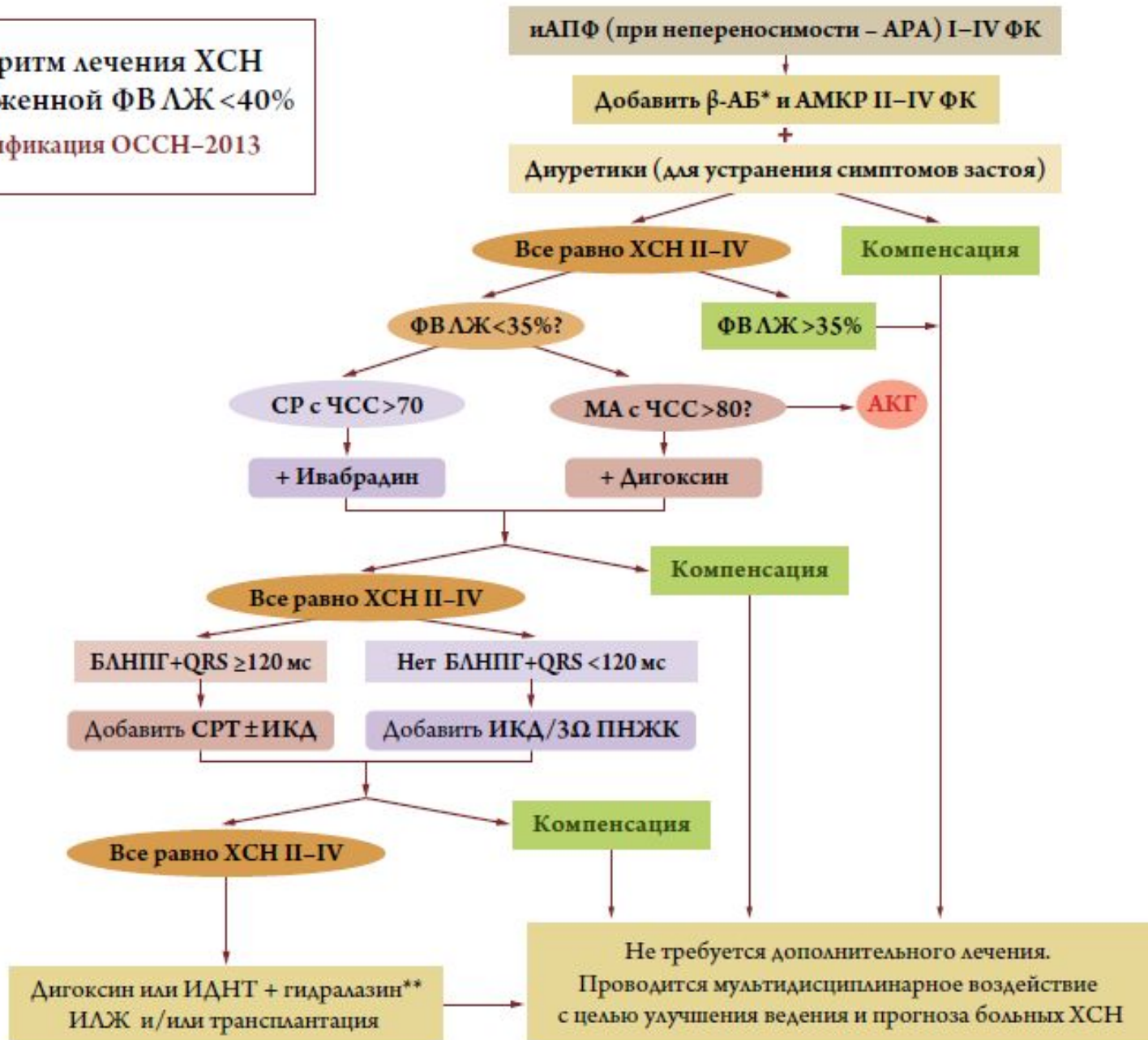
- **Физическая активность**

- В стабильном состоянии - активный образ жизни
- Избегать соревновательных видов спорта, интенсивных и изометрических нагрузок
- **Дозированные физические тренировки – всем больных со стабильной СН**

- **Покой**

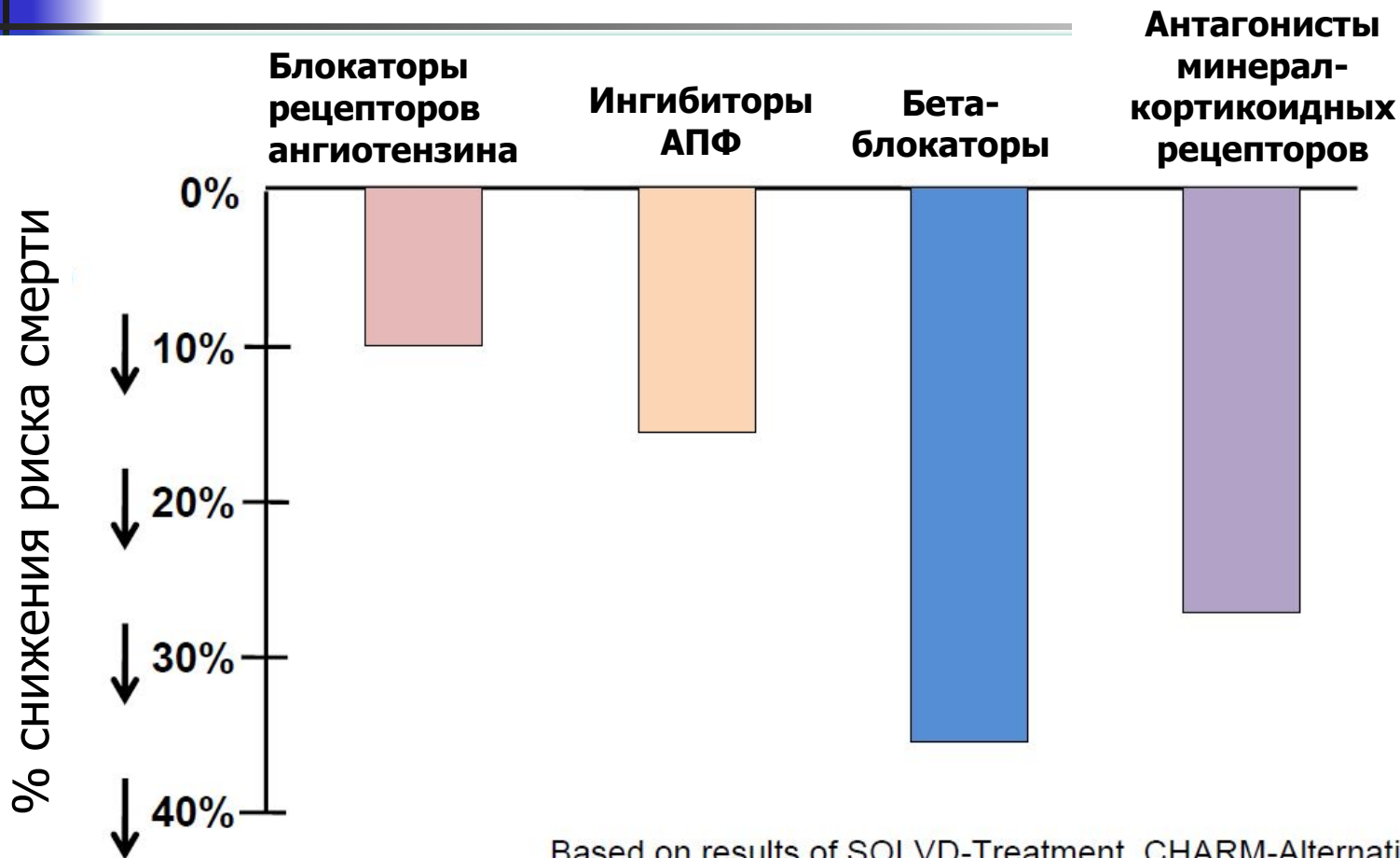
- При острой или обострении хронической СН – максимальное ограничение физической активности (до постельного режима)

Алгоритм лечения ХСН со сниженной ФВ ЛЖ <40%
 Модификация ОССН-2013



* – при непереносимости β-АБ и синусовом ритме с ЧСС > 70 = Ивабрадин [Па-С], ** – эффективно у черной расы

Препараты, снижающие смертность при ХСН со сниженной ФВЛЖ



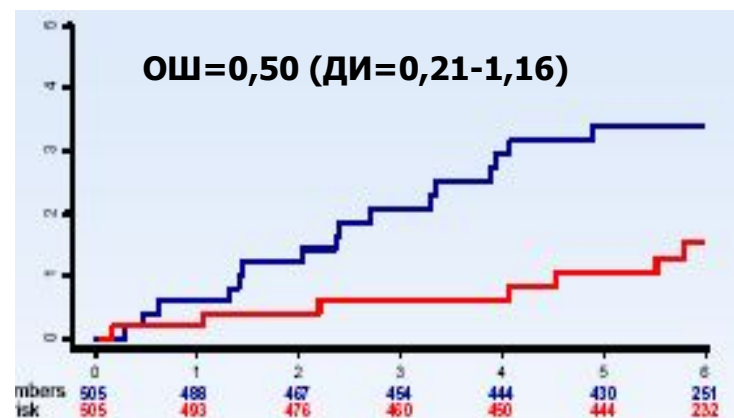
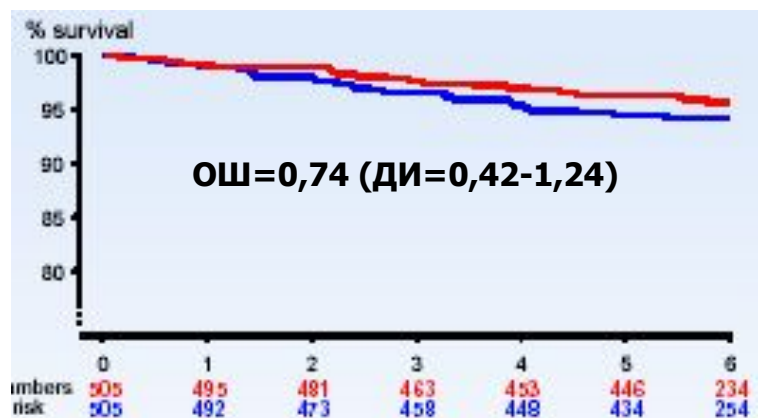
Based on results of SOLVD-Treatment, CHARM-Alternative, COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II, RALES and EMPHASIS-HF

Последовательность назначения нейрогуморальных модуляторов при ХСН (*CIBIS III*)

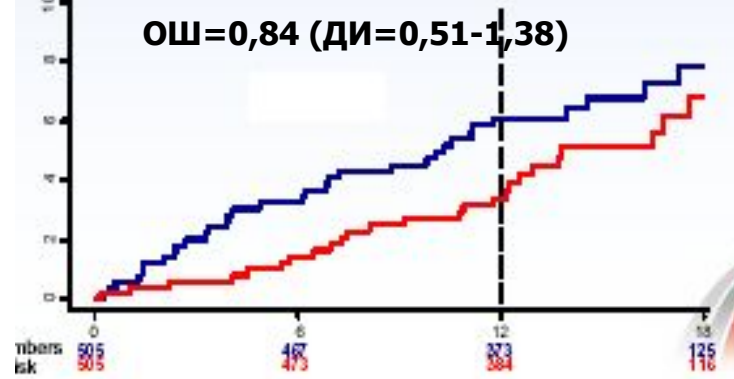
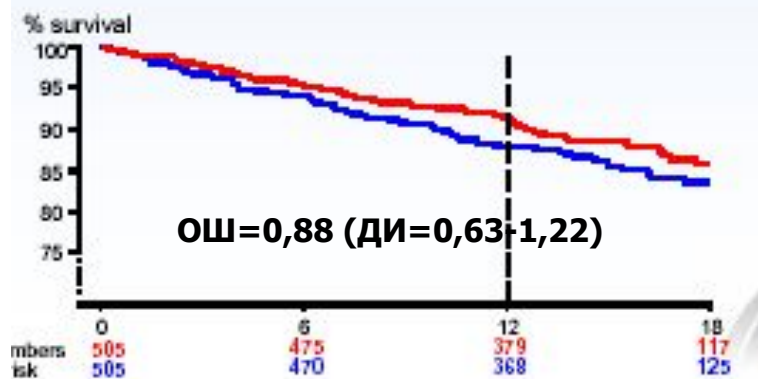
Выживаемость, %

Внезапная смертность

Монотерапия




**Весь срок
исследования**



— Сначала бисопролол

— Сначала эналаприл

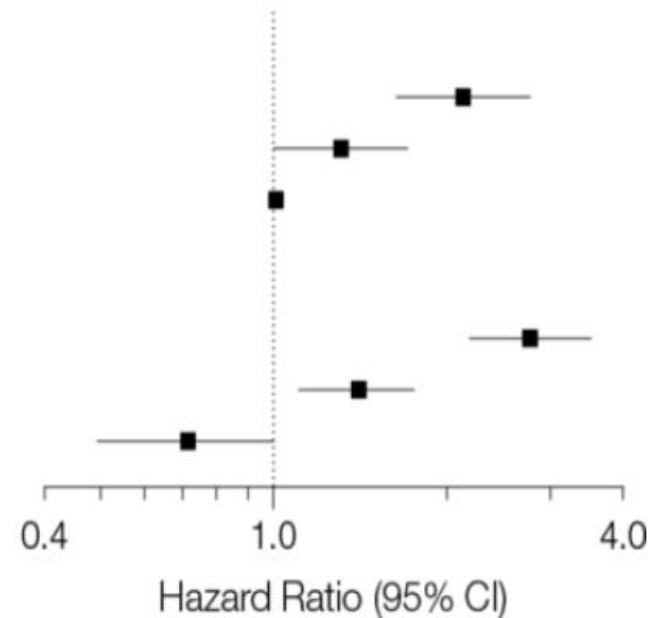


Подходы к лечению нейро-гуморальными блокаторами при ХСН:

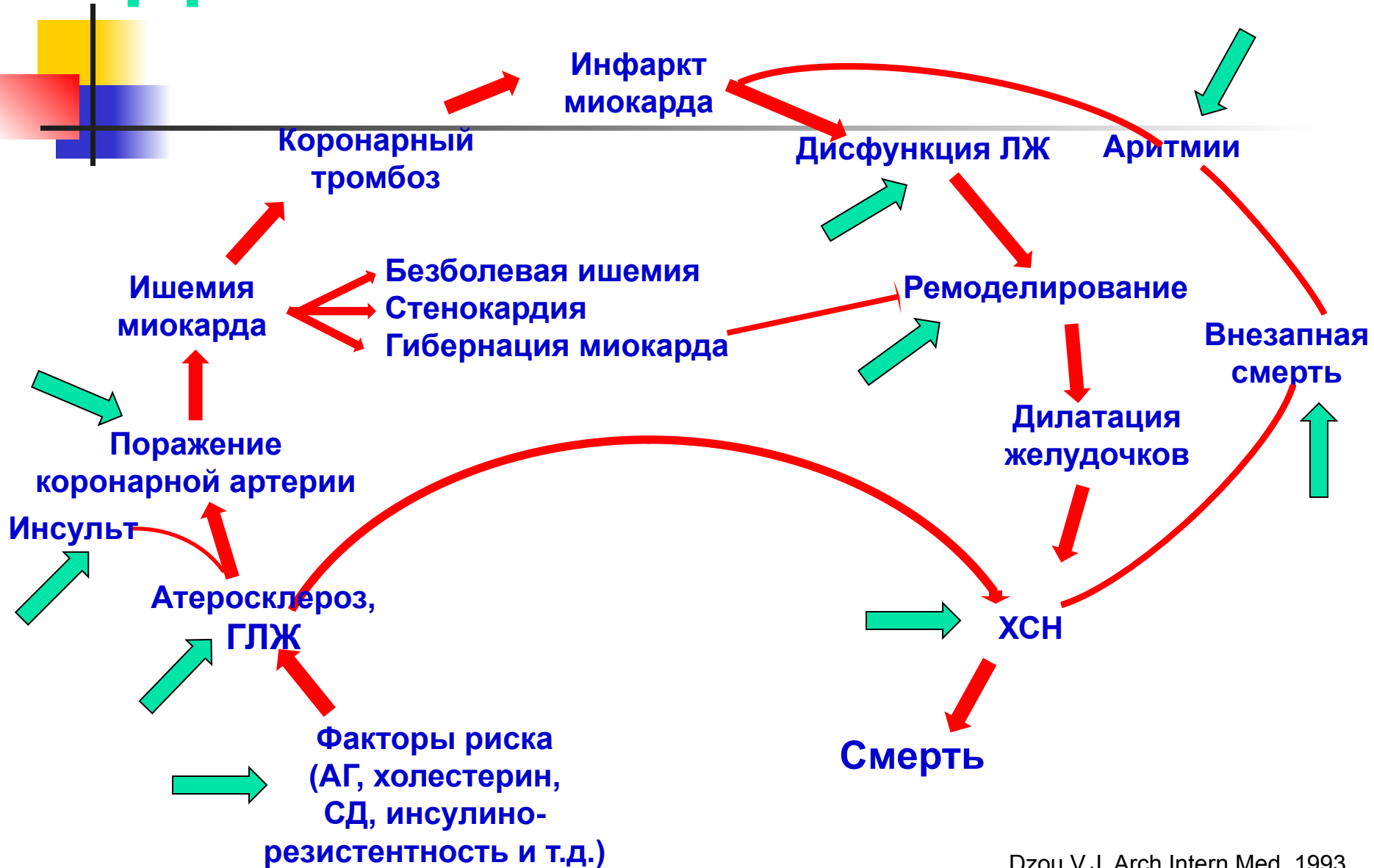
- Активация РААС и симпато-адреналовой системы играет ведущую роль в прогрессировании сердечной недостаточности
- Эффективность иАПФ, ББ и особенно БРА зависит от дозы
- Нейро-гуморальные блокаторы следует титровать до более высоких доз при переносимости
- Более высокая степень нейро-гуморальной блокады повышает риск побочных явлений: гипотонии, нарушения функции почек и гиперкалиемии
- Достижение высокой степени нейро-гуморальной блокады требует более тщательного мониторинга состояния пациента

Смертность у пациентов с ХСН в зависимости от лечения кандесартаном и лозартаном и их доз

	No. of Patients	No. of Deaths	Person-Years of Follow-up	Propensity-Adjusted HR (95% CI)
Candesartan				
4 mg	835	120	839	2.12 (1.61-2.80)
8 mg	1082	122	1442	1.30 (0.99-1.71)
16-32 mg	876	88	1395	1 [Reference]
Losartan				
12.5 mg	1356	295	1438	2.79 (2.19-3.55)
50 mg	3620	866	8818	1.39 (1.11-1.73)
100 mg	598	51	1091	0.71 (0.49-1.00)



Сердечно-сосудистый континуум: эффективность ИАПФ





Эффективность ИАПФ

Исследование	Препарат	Снижение риска смерти
CONSENSUS (10л)	Эналаприл (40)	27-31%
SOLVD-Tr	Эналаприл	18%*
AIRE	Рамиприл	27%
SAVE	Каптоприл	21%
FAMIS+FEST	Фозиноприл	21%
Суммарно		23%
1-е 90 дней		44%

*X-SOLVD = через 12 лет ↓ риска смерти на 7%



Эффективность ИАПФ

- **Снижают**
 - Смертность (17 пролеченных на 1 жизнь)
 - Частоту госпитализаций
 - Повторных инфарктов
- **Улучшают ФК и качество жизни**
- **Снижают смертность после инфаркта миокарда (в т.ч. внезапную)**
- **Тормозят ремоделирование и гипертрофию**
- **При бессимптомной дисфункции ЛЖ – предотвращают развитие симптомов ХСН**

*доля женщин в исследованиях – 11-30%

ИАПФ: главный принцип терапии



Start low,

go slow



Ингибиторы АПФ: начало терапии

Особое внимание:

- ХСН неясного генеза/следствие клапанного порока
- Тяжелая ХСН
- Креатинин > 130 мкмоль/л, Na < 130 ммоль/л

Особая осторожность:

- Креатинин $> 2,5$ мг/дл (221 мкмоль/л), K > 5 ммоль/л
 - СКФ < 60 мл/мин – снизить дозу вдвое
 - СКФ < 30 мл/мин – снизить дозу на $\frac{3}{4}$
 - У пожилых – снизить дозу вдвое, титровать медленно
- Гипотония значимая или бессимптомная
 - САД = 85-100 мм рт.ст. – снизить дозу вдвое



Предикторы максимального риска гипотонии на ИАПФ

- Тяжелая ХСН (IV ФК)
 - Низкое пульсовое АД – <20-30мм рт ст
 - Высокое ЦВД (набухшие шейные вены стоя)
 - Холодная периферия
 - Гиповолемия
- !** Снижение риска смерти вследствие применения иАПФ у пациентов с исходно низким АД наиболее значительно

Риск снижения функции почек при лечении ИАПФ (*SOLVD*)



■ Выше

- При приеме диуретиков (более чем в 2 раза)
- В старших возрастных группах

■ Ниже

- У больных сахарным диабетом
- На фоне бета-блокаторов
- При более высокой ФВЛЖ

! Наиболее высокий риск острой почечной недостаточности: сочетание ИАПФ + диуретик + НПВС



Побочные действия ИАПФ

Бессимптомная гипотония (САД \geq 85мм рт.ст.)

- Как правило, лечения не требует


Клинически значимая гипотония

- При возможности снизить дозы нитратов, антагонистов Са, др. вазодилататоров
- При отсутствии застоя – снизить дозы мочегонных

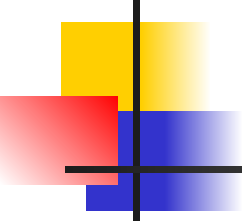
Кашель

- Вероятно, имеет другие причины
- Исключить ухудшение СН (отек легких)
- Если связан с ИАПФ, обычно лечения не требует
- При мучительном кашле – заменить ИАПФ на блокаторы рецепторов ангиотензина

Почечные побочные действия ИАПФ

- 
- | | |
|---|--|
| ↑ креатинина на 50% или до 3мг/дл (266мкмоль/л) | ■ Допустимо* |
| ↑ креатинина < 3,5мг/дл (310мкмоль/л) | ■ Отменить нефротоксичные препараты (НПВС), К-сберегающие диуретики, при возможности снизить дозу диуретиков |
| ↑ К до > 5,5 ммоль/л | |
| | ■ Дозу ИАПФ снизить в 2 раза, с последующим контролем биохимии |
| ↑ креатинина ≥ 3,5 мг/дл или на >100%
или ↑ К до > 6 ммоль/л | ■ Отменить ИАПФ (мониторировать К и креатинин до достижения постоянного уровня) |

**Предпочтительны фозиноприл и спираприл (?)*



Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II: показания

У больных с ФВЛЖ < 40

- **альтернатива ИАПФ при их
непереносимости**
 - **Снижение смертности и госпитализаций (I, B)**



Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II

Побочные эффекты

- Ухудшение функции почек
- Гиперкалиемия
- Симптомная гипотония

Частота – как у ИАПФ

Противопоказания

- Те же, что у ИАПФ, кроме отека Квинке
- Сочетание ИАПФ+антагонист альдостерона

Условия назначения (ф. почек и электролиты) и контроль – как у ИАПФ

Перспективы медикаментозного лечения ХСН



A Comparison of Angiotensin Receptor- Neprilysin Inhibition (ARNI) With ACE Inhibition in the Long-Term Treatment of Chronic Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction

Milton Packer, John J.V. McMurray, Akshay S. Desai, Jianjian Gong, Martin P. Lefkowitz, Adel R. Rizkala, Jean L. Rouleau, Victor C. Shi, Scott D. Solomon, Karl Swedberg and Michael R. Zile for the PARADIGM-HF Investigators and Committees

Неприлизин – эндогенный дезактиватор вазоактивных пептидов

Вазоактивные пептиды

Натрийуретический пептид
Адреномедуллин
Брадикинин
Субстанция Р
Пептид, связанный с геном
кальцитонина

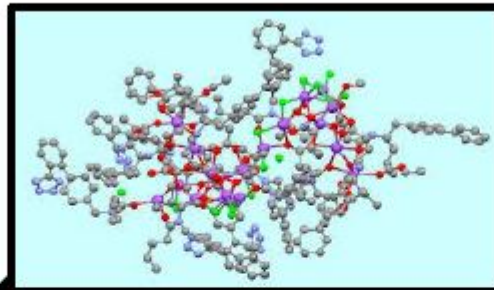
- ↓ Нейрогормональной активации
- ↓ Снижение сосудистого тонуса
- ↓ Фиброза миокарда
- ↓ Гипертрофии миокарда
- ↓ Задержки натрия

Неприлизин

**Ингибитор
неприлизина**

Неактивные метаболиты

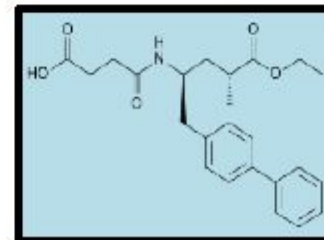
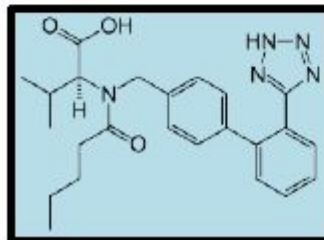
LCZ696



БРА II



Ингибитор
неприлизина

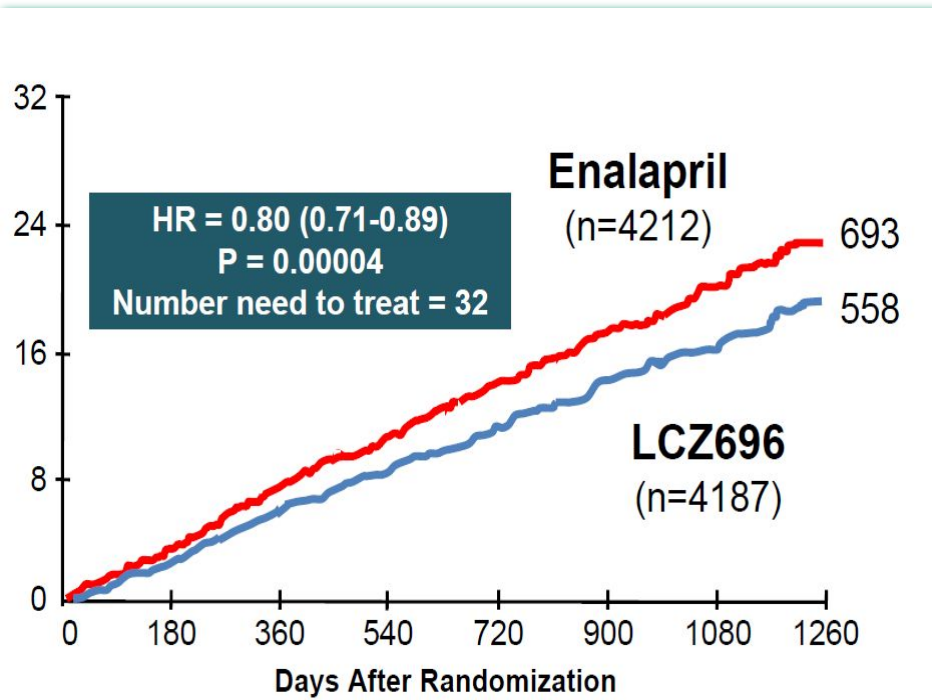
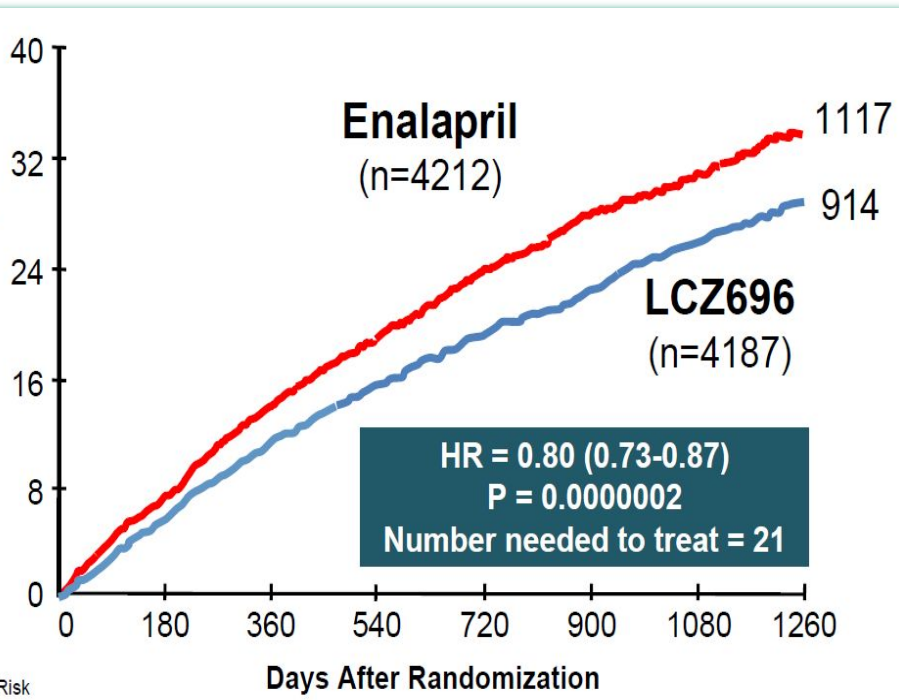


Преимущество ARNI перед эналаприлом

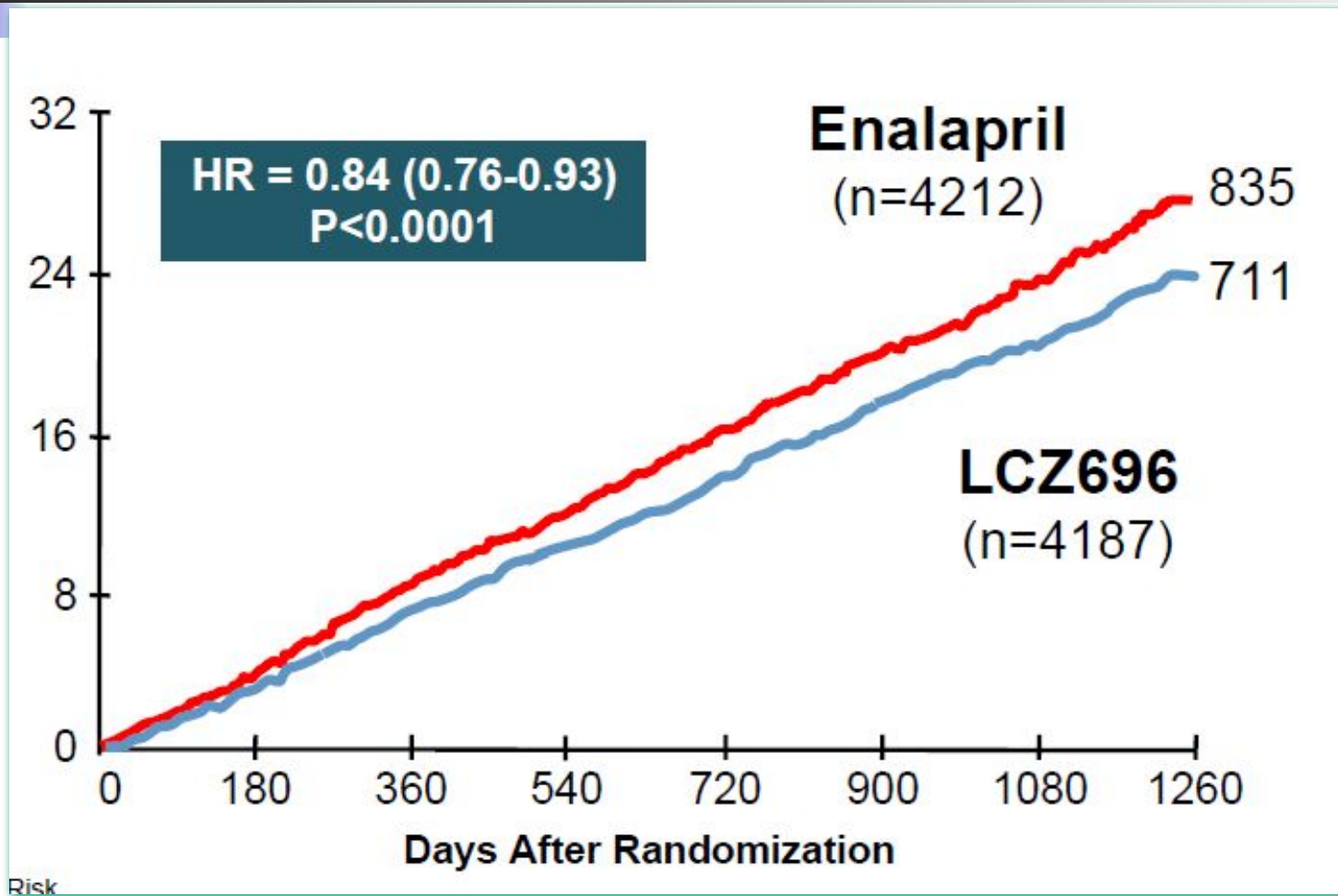
Пациенты с ХСН II-III, ср.ФВЛЖ=29,5

Сердечно-сосудистая смертность или
госпитализация с СН

Сердечно-сосудистая смертность



Смертность от всех причин



Risk

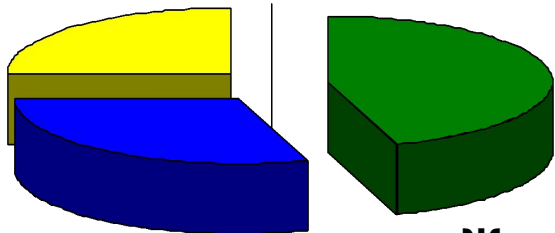


Переносимость ARNI по сравнению с эналаприлом

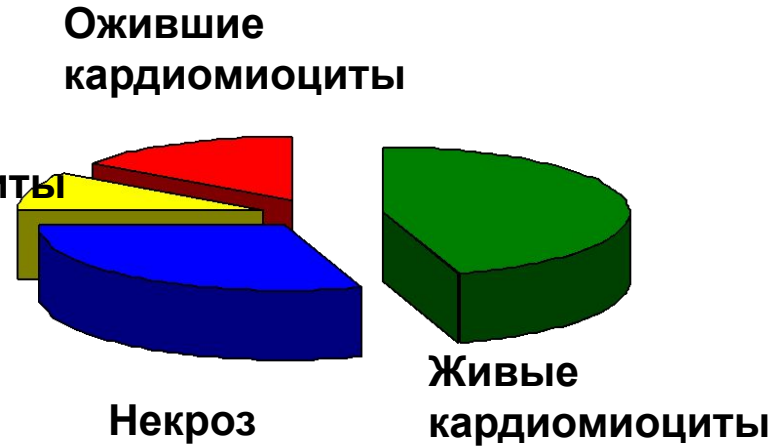
- Кашель, гиперкалиемия и поражение почек реже
- Отмены в связи с побочными эффектами реже
- Гипотония чаще
- Ангионевротический Отек не чаще

Патофизиологическое обоснование назначения β -блокаторов при ХСН

Спящие кардиомиоциты

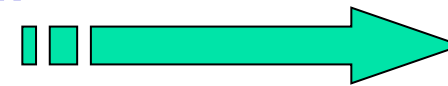


Спящие кардиомиоциты



Немедленный эффект

- \downarrow сократимости
- $\downarrow\downarrow$ потребления O_2
- \uparrow расслабления
- \downarrow сердечного выброса




**β -
блокаторы**

Отдаленный эффект

- \downarrow апоптоза
- \downarrow к-ва гибернирующих миоцитов
- \uparrow сократимости
- \uparrow сердечного выброса

Результаты клинических исследований β -блокаторов

	CIBIS-II Бисопролол	CAPRICORN Карведилол	COPERNICUS Карведилол	MERIT-HF Метопролол CR/XL
Общая смертность	-34%	-23%	-35%	-34%
СС смертность	-29%	-25%	-	-38%
Внезапная смерть	-44%	-26%	-	-41%
Смерть от ХСН	-36%	-	-	-49%



Эффекты β -блокаторов при ХСН II – IV ФК

- **Снижение смертности**

- Общей
- Сердечно-сосудистой
- Внезапной
- От прогрессирования ХСН

- **Снижение частоты госпитализаций**

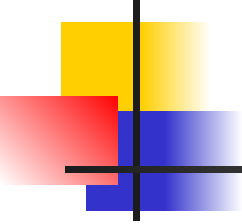
- **Улучшение ФК и качества жизни**

- **Замедление прогрессирования ХСН**

- **Остановка и регресс ремоделирования**

**При бессимптомной дисфункции ЛЖ после ИМ –
снижение смертности**

Положительные эффекты β -блокаторов не зависят от пола, возраста, функционального класса ХСН, фракции выброса, этиологии ХСН (ИБС-не ИБС). Уровень доказательности А.

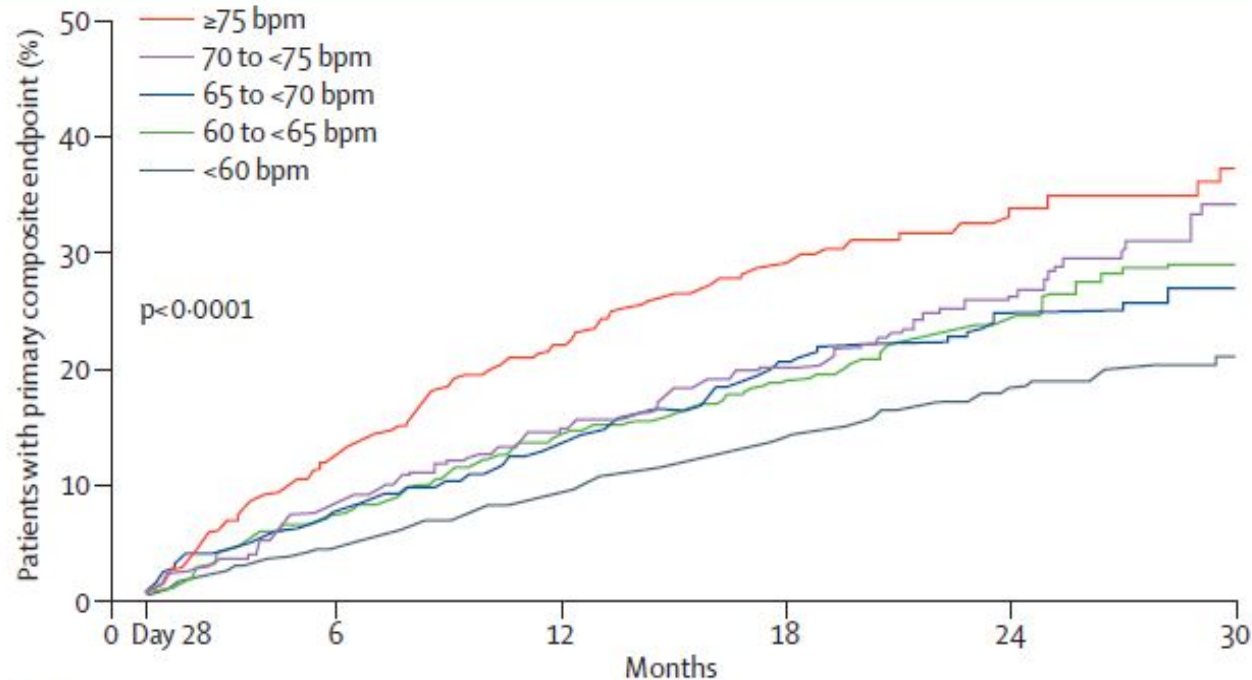


Связь между снижением смертности и снижением ЧСС на фоне терапии бета-блокаторами при ХСН

Данные 23 исследований, 19209 пациентов с ФВЛЖ = 17-36%

- **относительный риск смерти ↓ на 8% на каждые 5 уд/мин**

Сердечно-сосудистая смертность или госпитализация с СН в зависимости от достигнутой ЧСС



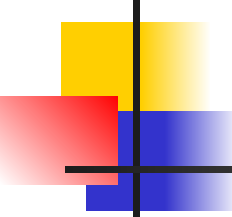
Number at risk

	0	6	12	18	24	30
≥ 75 bpm	527	451	376	291	141	47
70 to < 75 bpm	344	314	276	221	116	41
65 to < 70 bpm	444	404	358	287	149	62
60 to < 65 bpm	605	556	488	407	176	59
< 60 bpm	1192	1132	1004	842	414	162

Правила назначения β-блокаторов при ХСН

«Start low, go slow»

- Пациент должен получать ИАПФ (?)
- Относительно стабильное состояние
- Начинать с малых доз
- Медленная титрация: при хорошей переносимости удваивать дозу не чаще, чем раз в (1)-2 недели
- Стремиться к целевой (максимально переносимой) дозе
- Контроль АД (САД \geq 90мм рт.ст.), ЧСС (\geq 50), симптомов (особенно, застоя), массы тела
- Контроль биохимии через 1-2 недели после начала терапии и через 1-2 недели после окончания титрации



Отменять ли ББ при декомпенсации СН?

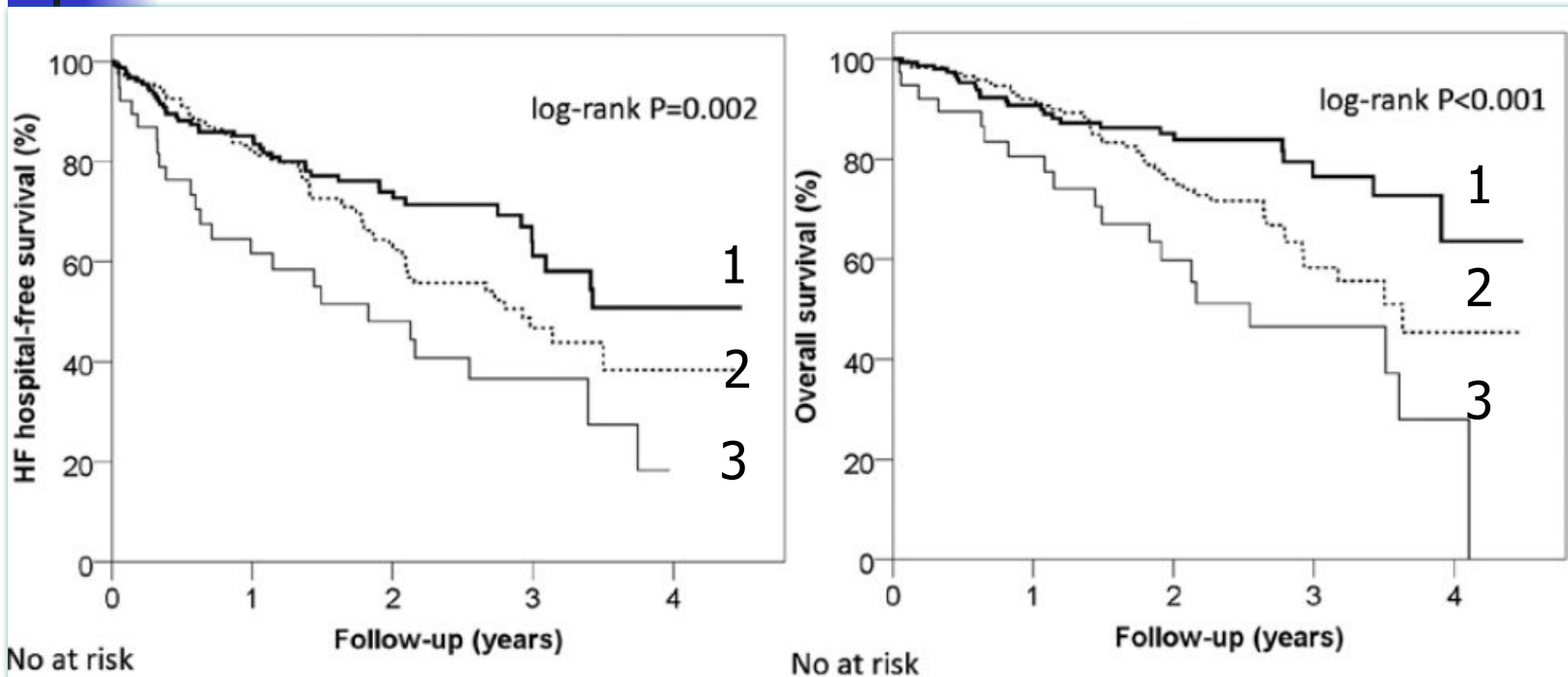
ББ показаны при систолической ХСН (IA)

Как поступать при декомпенсации?

■ ESC 2008

- пациентам, госпитализированным в связи с ухудшением СН может потребоваться снижение дозы ББ**
- в тяжелых случаях возможна временная отмена ББ**
- возобновить назначение ББ в малых малых дозах с последующей титрацией как только позволит состояние пациента, желательно до выписки**

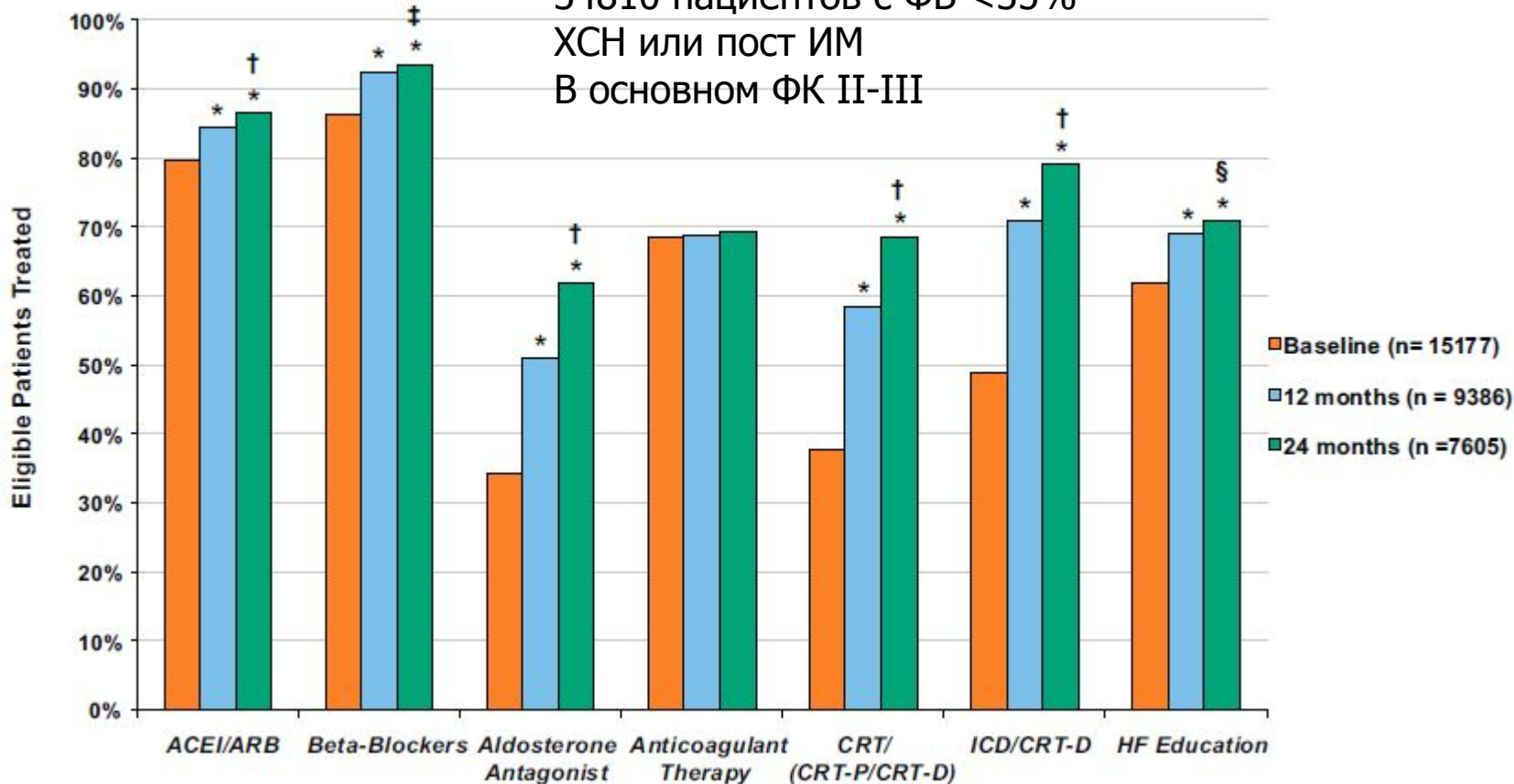
Отсутствие госпитализаций и выживаемость в зависимости от достигнутых доз у пожилых амбулаторных пациентов (TIME-CHF)



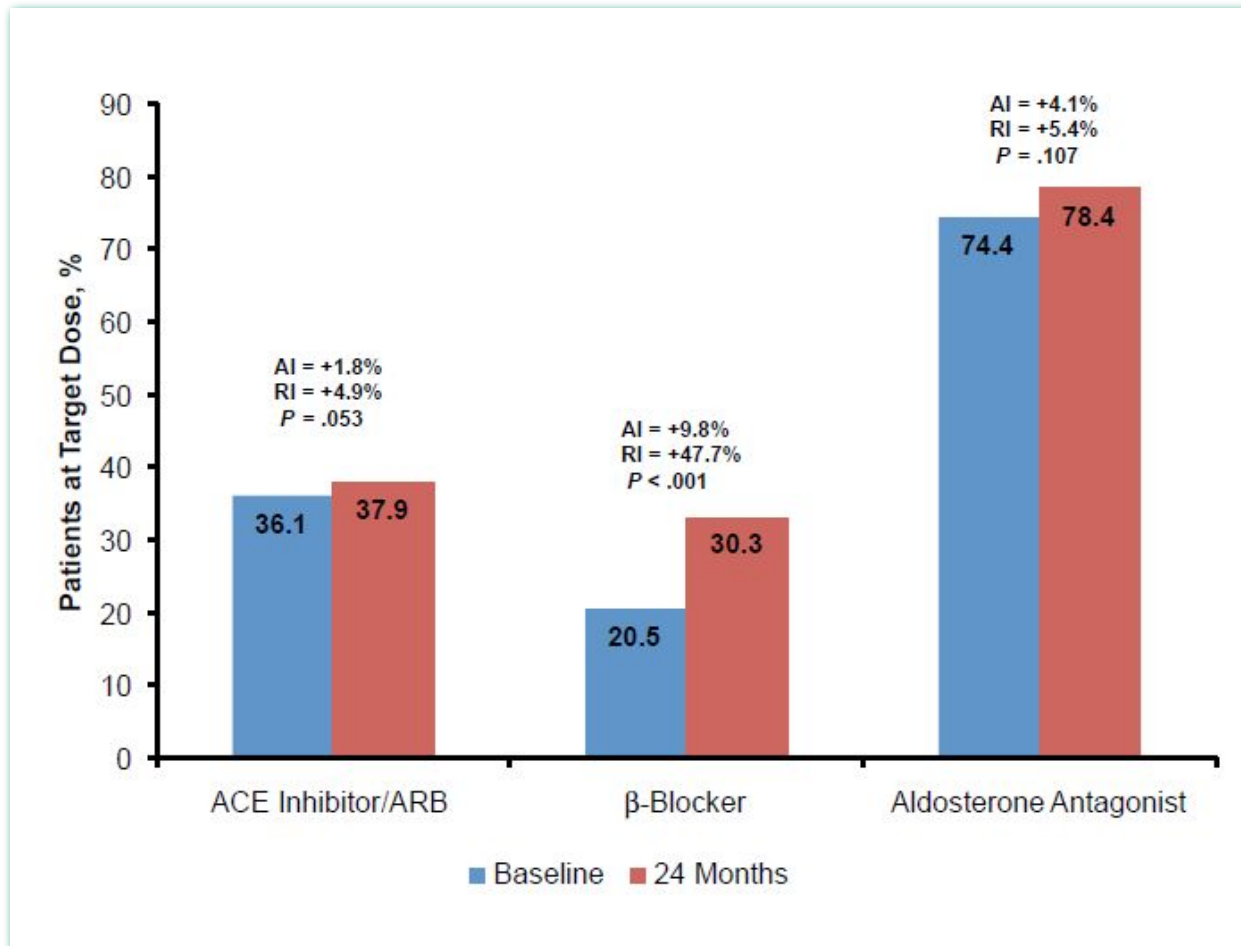
- 1. ИАПФ/БРА и ББ $\geq 50\%$ целевой дозы**
- 2. ИАПФ/БРА или ББ $\geq 50\%$ целевой дозы**
- 3. ИАПФ/БРА и ББ $< 50\%$ целевой дозы**

Оптимизация лечения амбулаторных больных с ХСН в течение 2 лет (данные регистра IMPROVE-HF)

167 практик (кардиол. и многопрофильных)
34810 пациентов с ФВ <35%
ХСН или пост ИМ
В основном ФК II-III

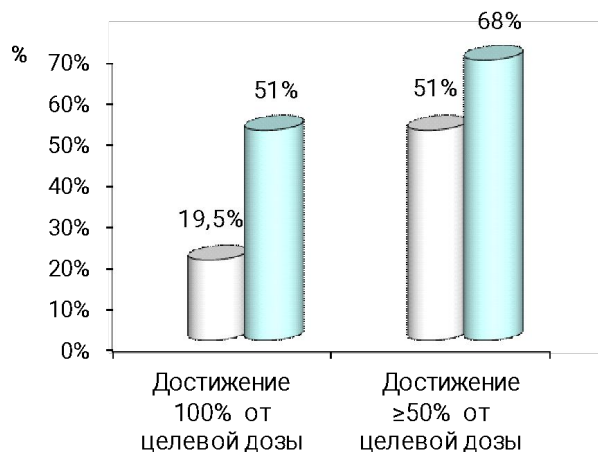


Число пациентов, достигших целевых доз в течение 2 лет (IMPROVE-HF)



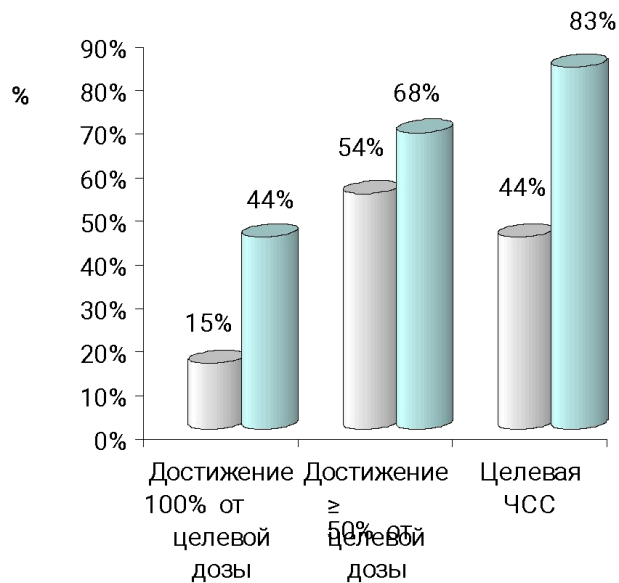
Достижение целевых доз иАПФ/АРА II и β -АБ и целевой ЧСС у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ

иАПФ/АРА II



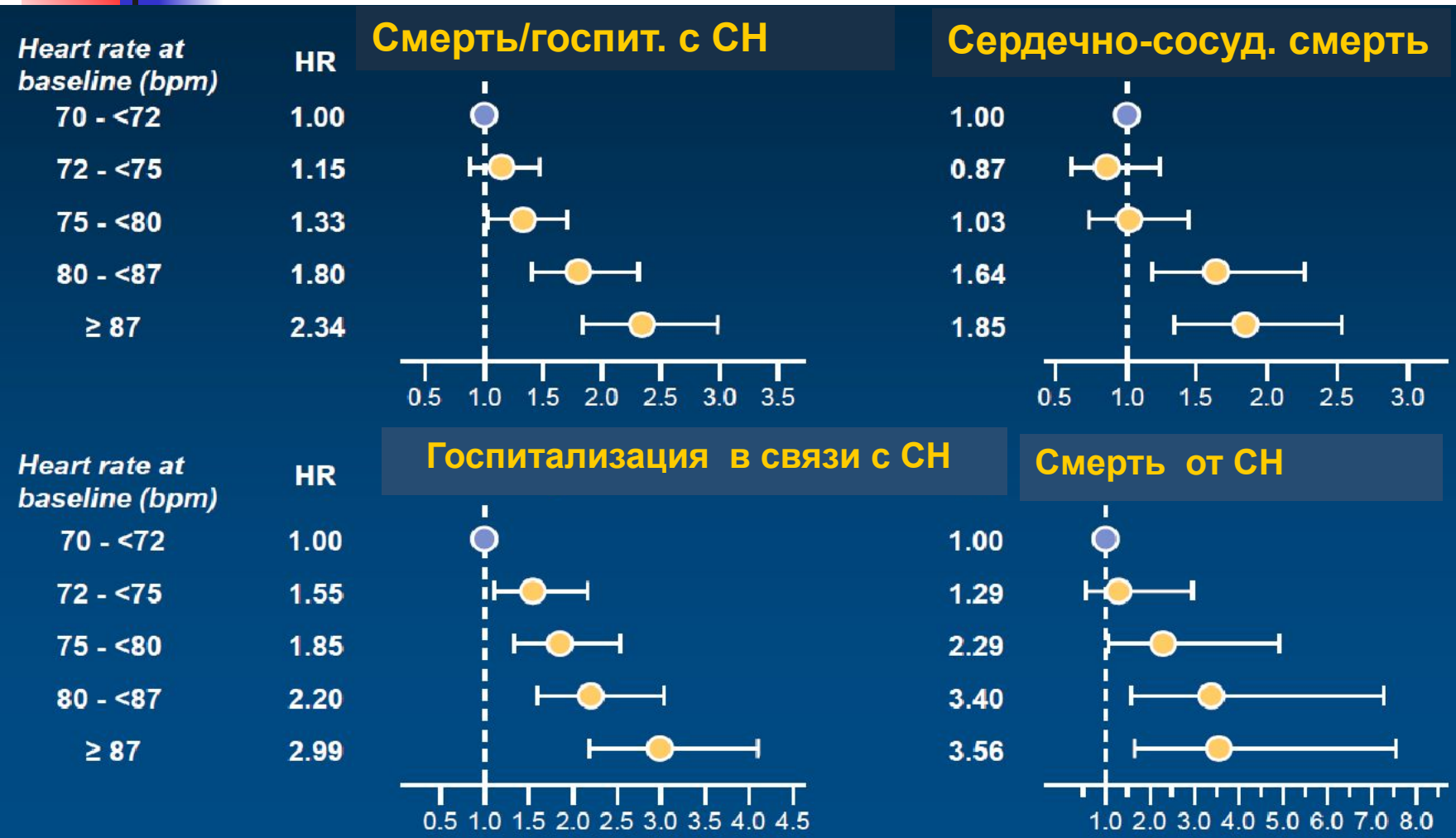
β -АБ

□ До коррекции лечения
■ После коррекции лечения

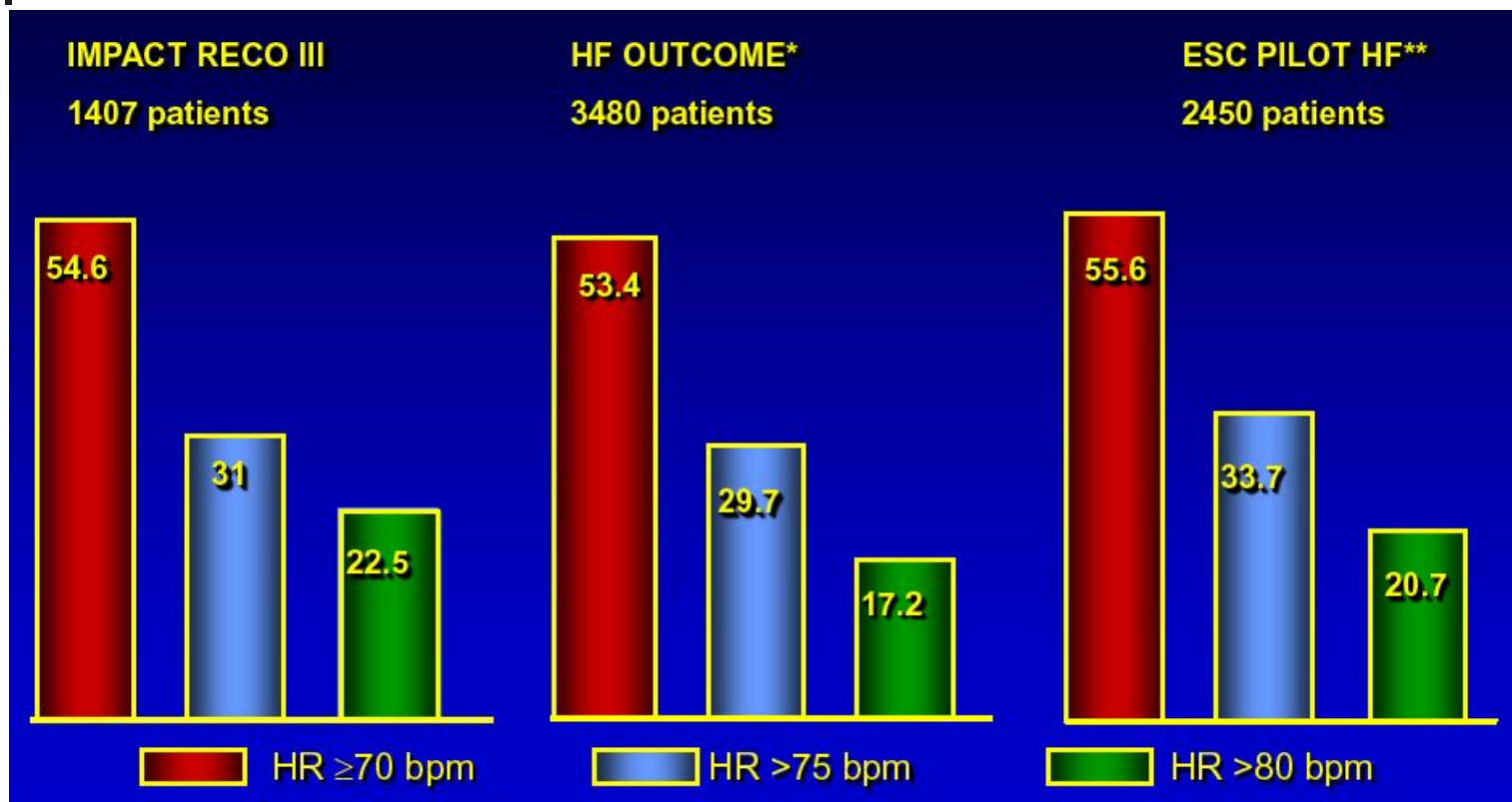


Риск неблагоприятных исходов при ХСН в зависимости от ЧСС (SHIFT, группа плацебо)

ЧСС



Количество больных с ХСН и ЧСС \geq 70 по данным Европейских регистров



SHIFT: ивабрадин у больных с ХСН

ХСН II – IV ФК
ЧСС ≥ 70

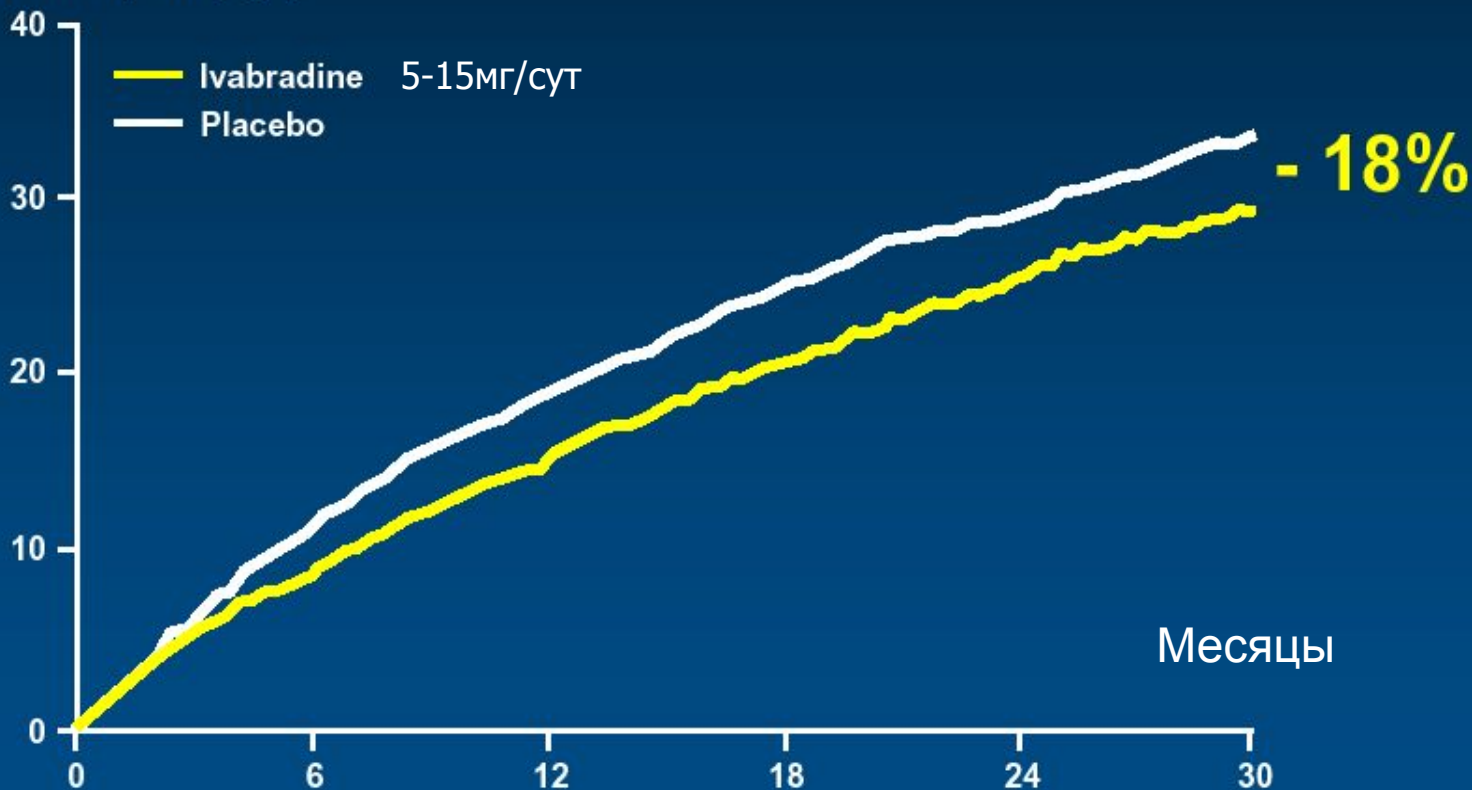
ФВЛЖ $\leq 35\%$
Синусовый ритм

С-с смертность + госпитализации в связи с СН

Ivabradine n=793 (14.5%PY) Placebo n=937 (17.7%PY)

HR = 0.82 [95% CI 0.75-0.90] $p < 0.0001$

Cumulative frequency (%)





Другие конечные точки

	Hazard ratio	95% CI	<i>p</i> value
Первичная суммарная к.т.	0.82	[0.75;0.90]	<i>p</i> <0.0001
Общая смертность	0.90	[0.80;1.02]	<i>p</i> =0.092
Смертность от СН	0.74	[0.58;0.94]	<i>p</i> =0.014
Любая госпитализация	0.89	[0.82;0.96]	<i>p</i> =0.003
С-с госпитализация	0.85	[0.78;0.92]	<i>p</i> =0.0002
С-с смерть + госпитализация в связи с ХСН +нефатальный ИМ	0.82	[0.74;0.89]	<i>p</i> <0.0001

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

<p>Ивабрадин следует рассматривать для снижения риска госпитализаций в связи с ХСН у пациентов синусовым ритмом, ФВЛЖ<35%, ЧСС ≥ 70 в мин и сохранением симптомов (NYHA II-IV) <u>на фоне лечения ББ в целевой (или максимально переносимой) дозе</u>, ИАПФ (или БРА) и АМР (или БРА)</p>	IIa	B
<p>Ивабрадин можно рассматривать для снижения риска госпитализаций в связи с ХСН у пациентов с синусовым ритмом, ФВЛЖ<35% и ЧСС ≥ 70 в мин при непереносимости ББ. Пациенты должны получать лечение ИАПФ (БРА) и АМР (БРА).</p>	IIb	C



Диуретики

- Эффективность и необходимость при ХСН несомненны
- Плацебо-контролируемые исследования диуретиков невозможны
- SOLVD: сс смертность у леченных диуретиками – 11,4%, у нелеченных – 4,6%. После коррекции на тяжесть ХСН: активная терапия мочегонными повышает риск смерти на 33%.
- **Выводы:**
 - **Диуретики – одно из основных и необходимых средств для лечения ХСН, но**
 - **показаны лишь больным с симптомами ХСН и симптомами избытка жидкости (профилактически не назначать)**
- **ИАПФ (и ББ) позволяют снижать дозы и отменять диуретики**



Тактика лечения диуретиками

- **Активная фаза:**

превышение диуреза над выпитой жидкостью =
+0,8 –1 (2) л/сут,
потеря веса \approx 1кг/сут

- **Поддерживающая фаза**

Ежедневный прием мочегонных

Применение слабейшего из эффективных мочегонных

Сбалансированный диурез

Стабильная масса тела (диурез не более +200мл)

Hazardous journey

Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, *professor*¹, Jill P Pell, *consultant*²

¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, Cambridge University, Cambridge CB2 2QQ, ² Department of Public Health, Greater Glasgow NHS Board, Glasgow G3 8YU

Correspondence to: G C S Smith gess2{at}cam.ac.uk

Abstract

Objectives To determine whether parachutes are effective in preventing major trauma related to gravitational challenge.

Design Systematic review of randomised controlled trials.

Data sources: Medline, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library databases; appropriate internet sites and citation lists.

Study selection: Studies showing the effects of using a parachute during free fall.

Main outcome measure Death or major trauma, defined as an injury severity score > 15.

Results We were unable to identify any randomised controlled trials of parachute intervention.

Conclusions As with many interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational data. We think that everyone might benefit if the most radical protagonists of evidence based medicine organised and participated in a double blind, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute.

This article

- [Abstract](#)
- [PDF](#)
- [Respond to this article](#)
- [Read responses to this article](#)
- [Alert me when this article is cited](#)
- [Alert me when responses are posted](#)
- [Alert me when a correction is posted](#)
- [View citation map](#)

Services

- [Email this article to a friend](#)
- [Find similar articles in BMJ](#)
- [Find similar articles in ISI Web of Science](#)
- [Find similar articles in PubMed](#)
- [Add article to my folders](#)
- [Download to citation manager](#)
- [Read articles citing this article](#)
- [Search for citing articles in: ISI Web of Science \(50\)](#)
- [Request Permissions](#)

Google Scholar

- [Articles by Smith, G. C S](#)
- [Articles by Pell, J. P](#)
- [Articles citing this Article](#)

PubMed

- [PubMed Citation](#)
- [Articles by Smith, G. C S](#)
- [Articles by Pell, J. P](#)

Related content

- [Other Statistics and Research Methods: descriptions](#)
- [Related Article](#)



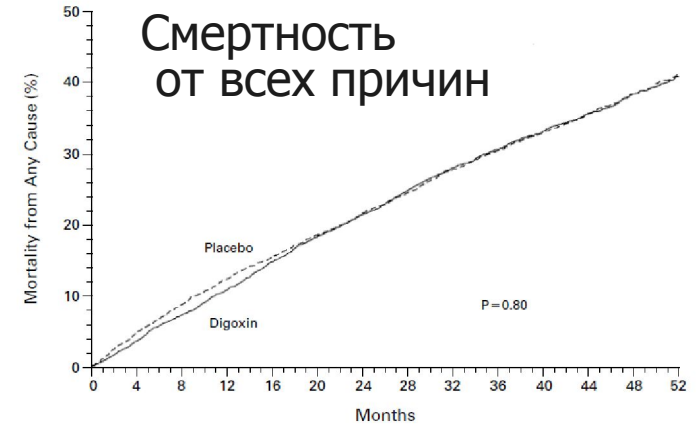
Место дигоксина в российских рекомендациях по лечению ХСН 2013г.

Дигоксин	Применяется у всех больных ХСН II–IV класса, с ФВ ЛЖ <40% при ФП, с целью урежения и упорядочивания ритма, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций	I	C
Дигоксин	Назначение должно быть рассмотрено у больных ХСН, с ФВ ЛЖ <40%, синусовым ритмом при недостаточной эффективности основных средств лечения декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций	IIA	B

DIG рандомизированное плацебо-контролируемое исследование дигоксина при ХСН и синусовом ритме

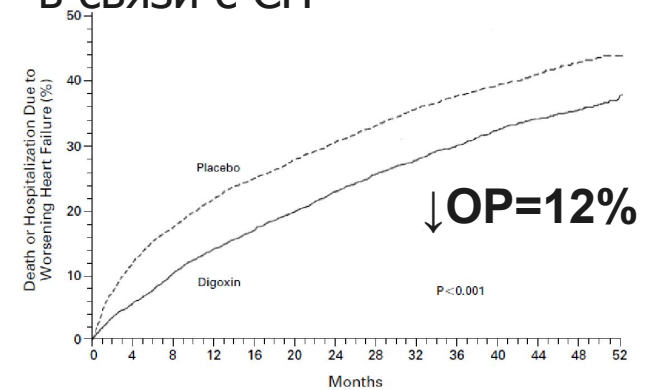
Дигоксин значительно реже применяется на практике

Утратил положение одного из основных препаратов для лечения ХСН



NO. OF PATIENTS AT RISK	
Placebo	3403 3239 3105 2976 2888 2758 2652 2551 2205 1881 1506 1168 734 339
Digoxin	3397 3269 3144 3019 2882 2759 2644 2531 2184 1840 1475 1156 737 335

Смерть или госпитализации в связи с СН



NO. OF PATIENTS AT RISK	
Placebo	3403 2915 2674 2473 2328 2197 2071 1954 1659 1397 1111 859 546 250
Digoxin	3397 3120 2888 2696 2544 2392 2241 2115 1825 1521 1188 916 578 255

Результаты исследований отмены дигоксина при синусовом ритме

PROVED, RADIANCE

Отмена дигоксина после ≥ 6 месяцев приема приводила к:

- \uparrow частоты декомпенсации в 6 раз
- \downarrow ФВ ЛЖ
- \downarrow толерантности к нагрузке (особенно при III-IV ФК)

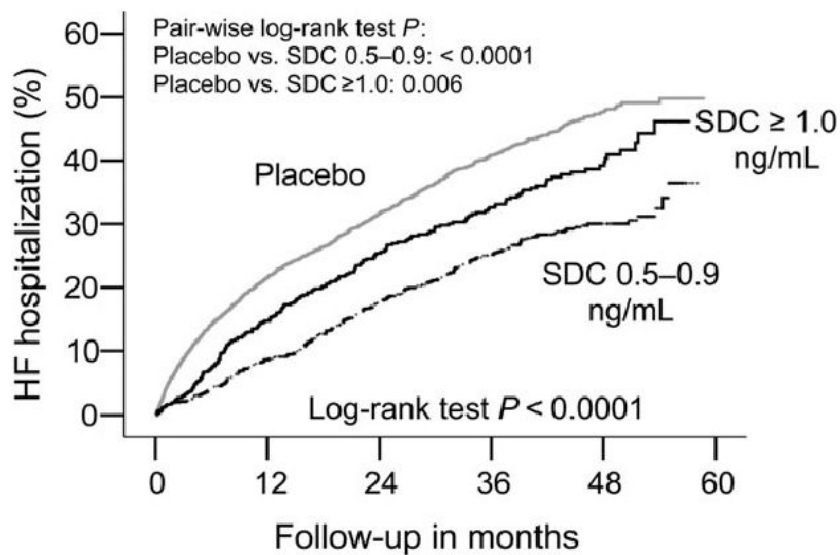
Выводы:

- Дигоксин клинически эффективен при синусовом ритме
- Влияние на толерантность к нагр. тем выше, чем тяжелее ХСН
- + инотропное действие не зависит от тяжести ХСН и не параллельно клиническому эффекту

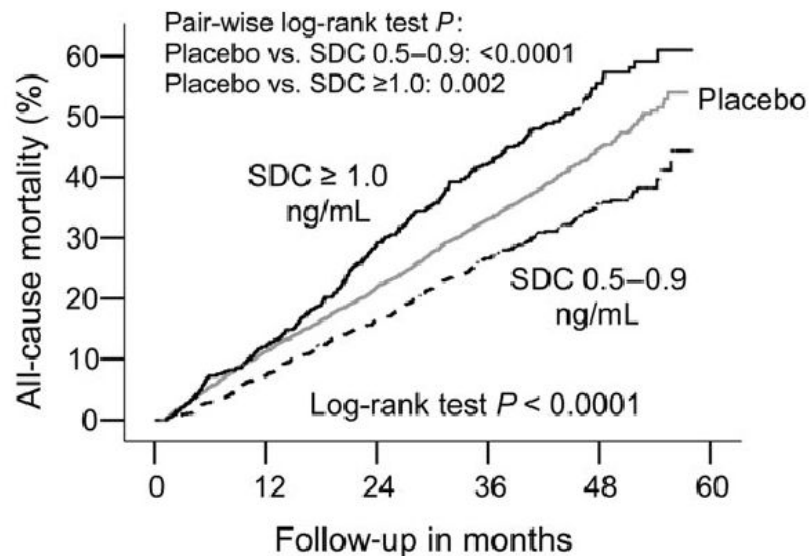
DIG: влияние на прогноз у больных с ХСН и синусовым ритмом в зависимости от концентрации дигоксина в сыворотке крови

7788 больных, 5 лет

Госпитализации в связи с СН



Общая смертность






Результаты исследования назначения дигоксина

Выводы **DIG** :

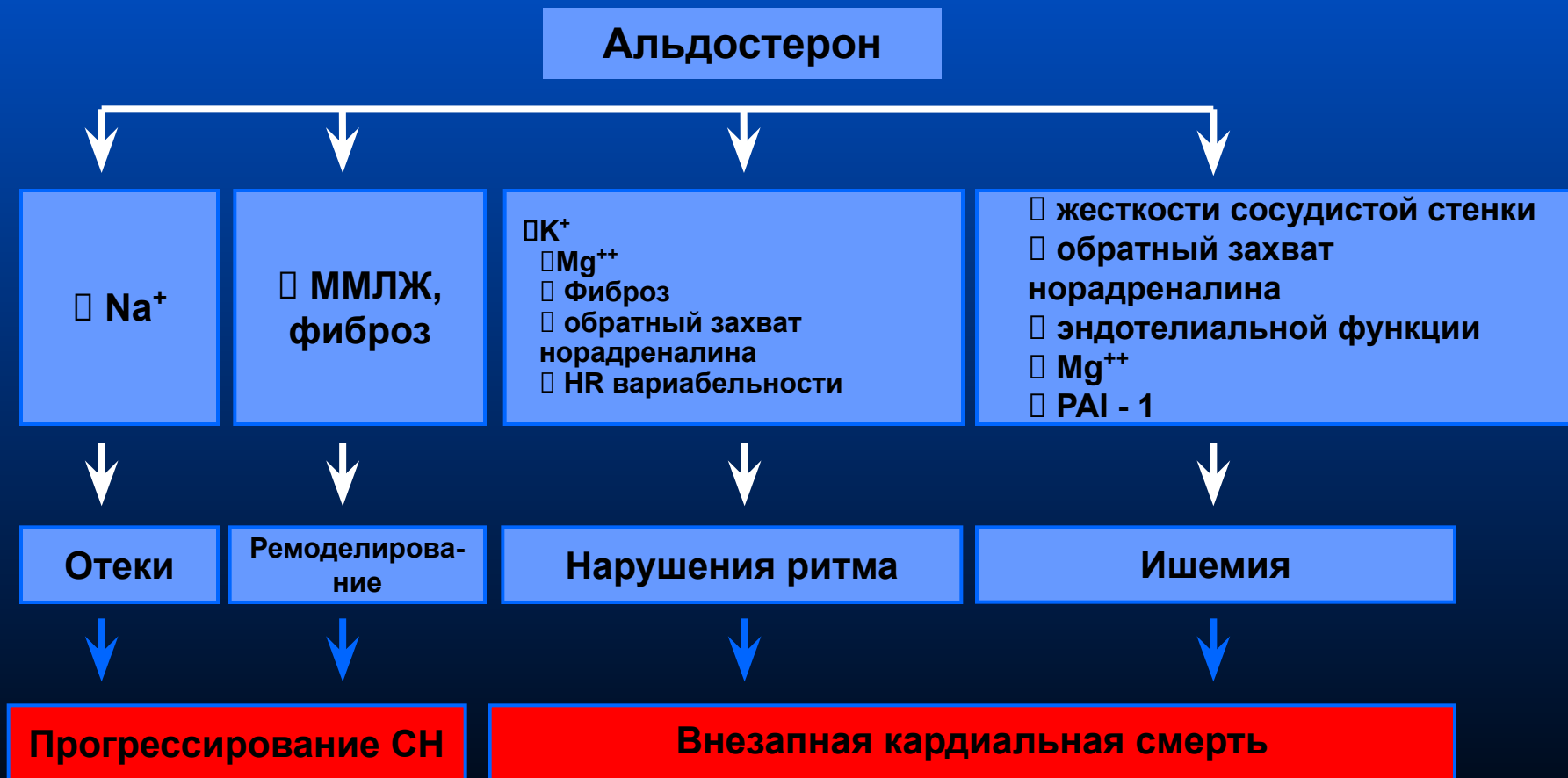
- Дигоксин не влияет на прогноз
- Снижает частоту госпитализаций в связи с ХСН
- Повышает качество жизни и толерантность к нагрузке
- В концентрации более 1нг/мл ($\approx > 0,25\text{мг/сут}$) ухудшает прогноз
- Предикторы наибольшей эффективности дигоксина:
 - ФВ < 25%
 - Кардио-торакальный индекс > 55%
 - Неишемический генез ХСН



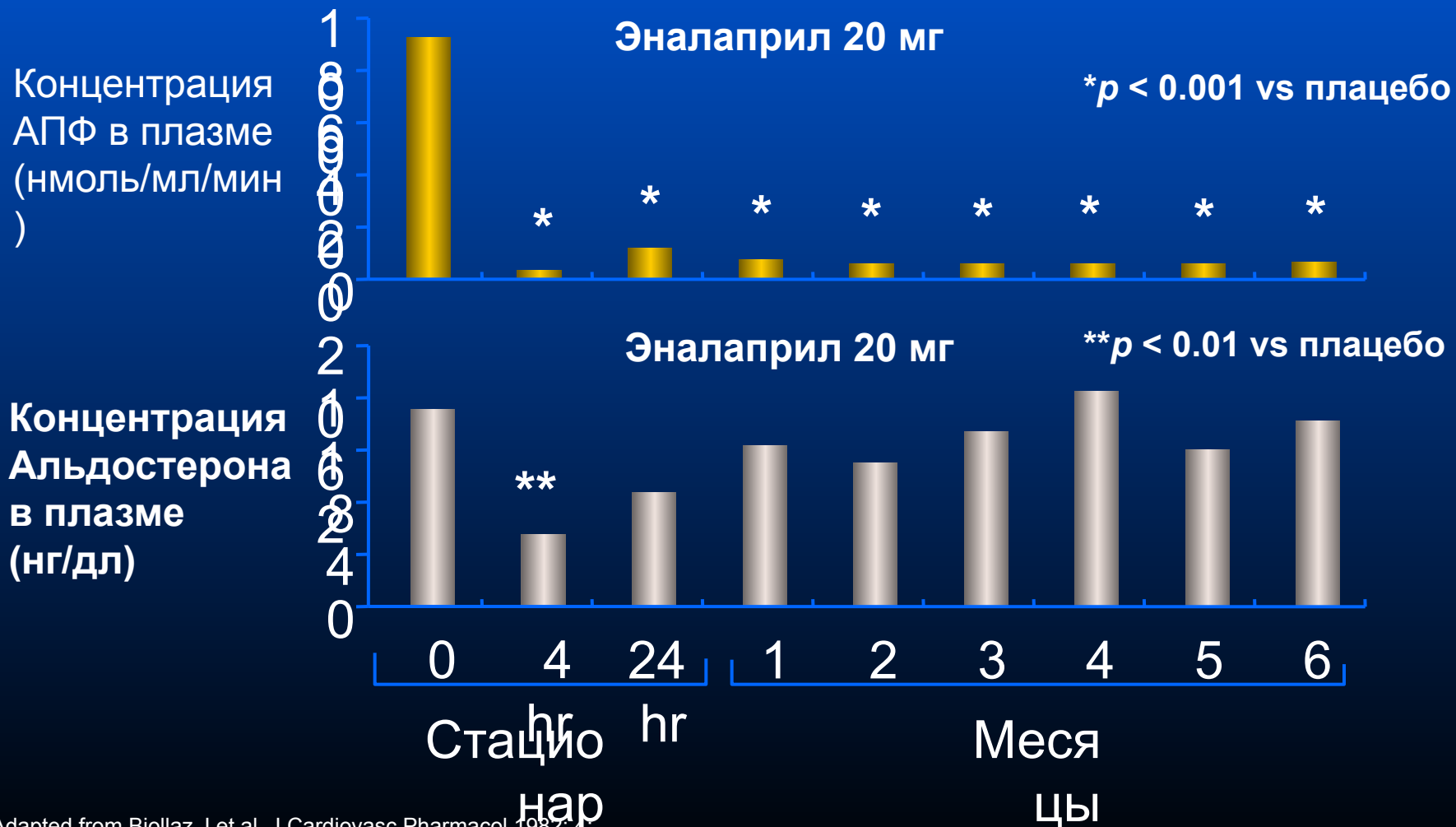
Сердечные гликозиды при ХСН: основные рекомендации

- **Эффект:** в малых дозах - уменьшение симптомов и улучшение качества жизни без влияния на прогноз (исследование DIG)
- **Показания:**
 - **Фибрилляция предсердий:**
 - ЧСС в покое >80 , при нагрузке - $>110-120$ на фоне ББ (в дополнение ББ или при их непереносимости)
 - **Синусовый ритм:**
 - При непереносимости ББ (при ЧСС >70 альтернатива – ивабрадин) в дополнение к ИАПФ и АРМ (**IIb, B**)
 - Если симптомы СН сохраняются, несмотря на терапию ИАПФ, ББ и АРМ (**IIb, B**)

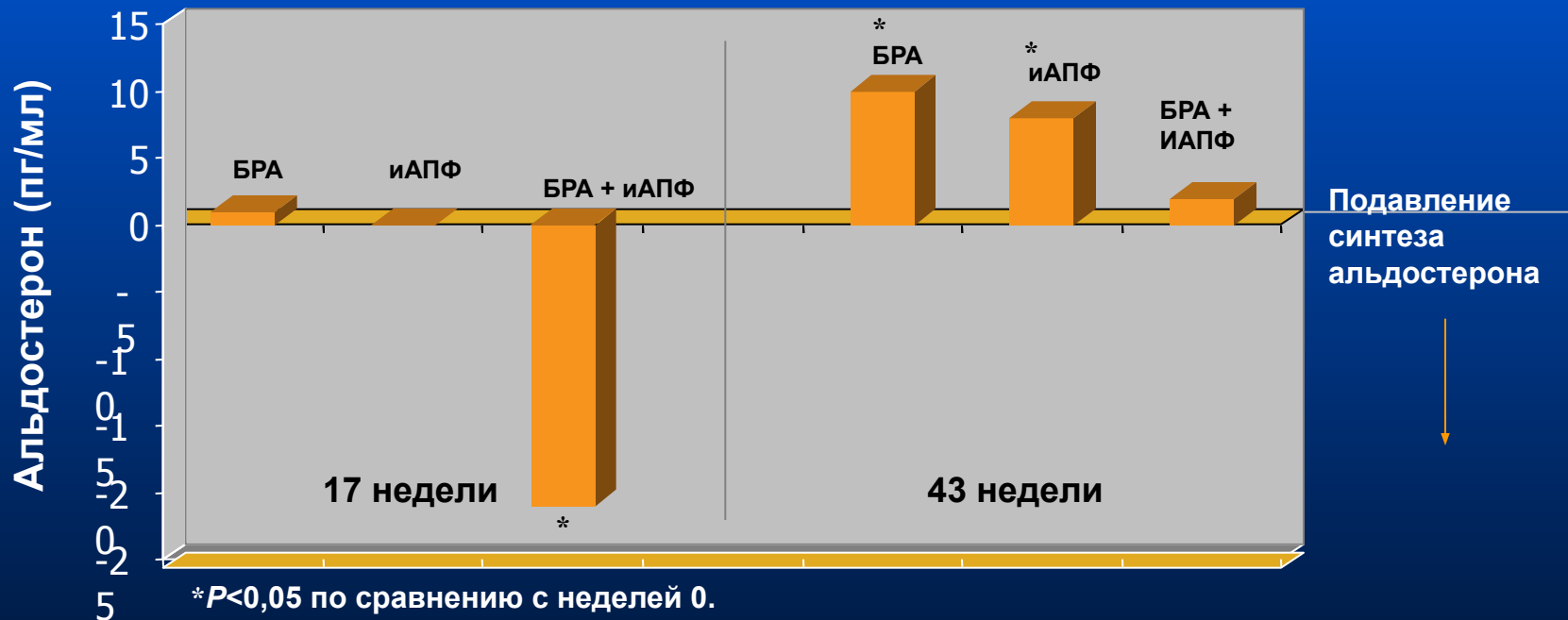
Негативные эффекты альдостерона



Ингибиторы АПФ не обеспечивают полной блокады альдостерона



«Эффект рикошета», несмотря на блокаду ангиотензина II и ингибирование АПФ



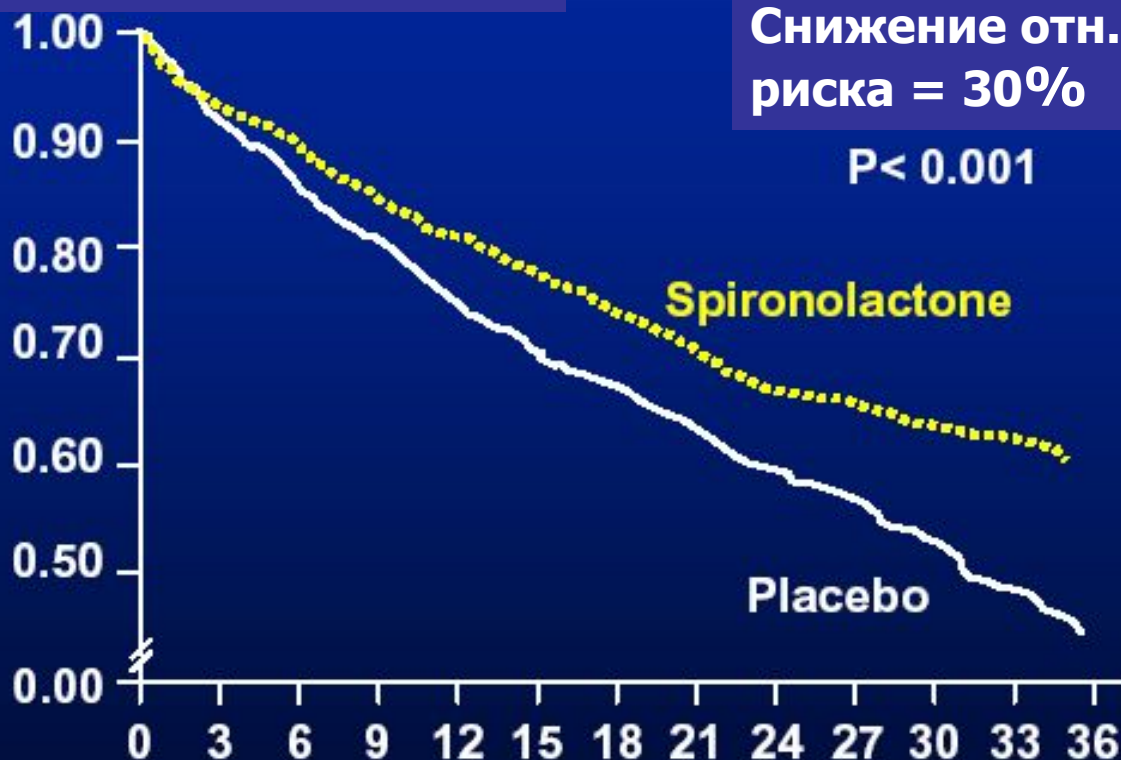
БРА-кандесартан,
и АПФ- эналаприл

- Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) не обеспечивают стойкой блокады альдостерона

Эффективность спиронолактона при ХСН III-IV ФК (*RALES*)

1663 больных ФК IV 24 месяца ИАПФ-95%, ББ-11%

Выживание



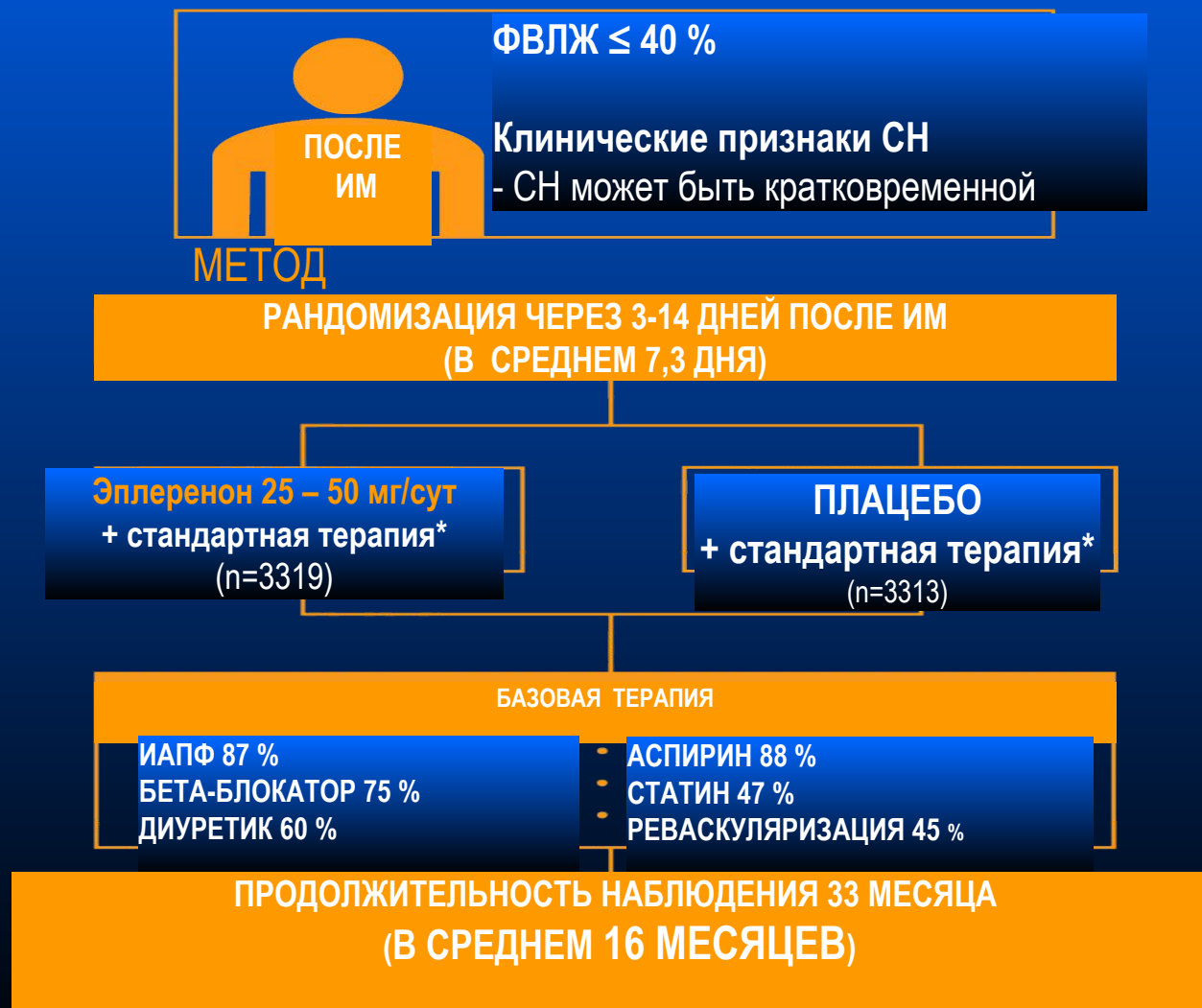
No. at Risk

Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

Pitt et al. NEJM 1999

EPHESUS™ дизайн исследования

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ



Улучшения прогноза жизни пациентов с признаками СН и/или сниженной ФВ ЛЖ после перенесенного ИМ исследование EPHEBUS

Результаты:



EMPHASIS-HF Trial

Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms

EMPHASIS-HF изучение влияния эплеренона (+стандартная терапия) vs плацебо (+стандартная терапия) на частоту сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций пациентов высокого риска ХСН II класса

Исследование завершено досрочно, в связи с подавляющим превосходством эплеренона

Дизайн исследования EMPHASIS-HF

4783 пациентов
(29 стран, 278 центров)

ХСН II ФК
НУНА

25 мг

50 мг эплеренон

Плацебо

Плацебо

Скрининг

1 мес

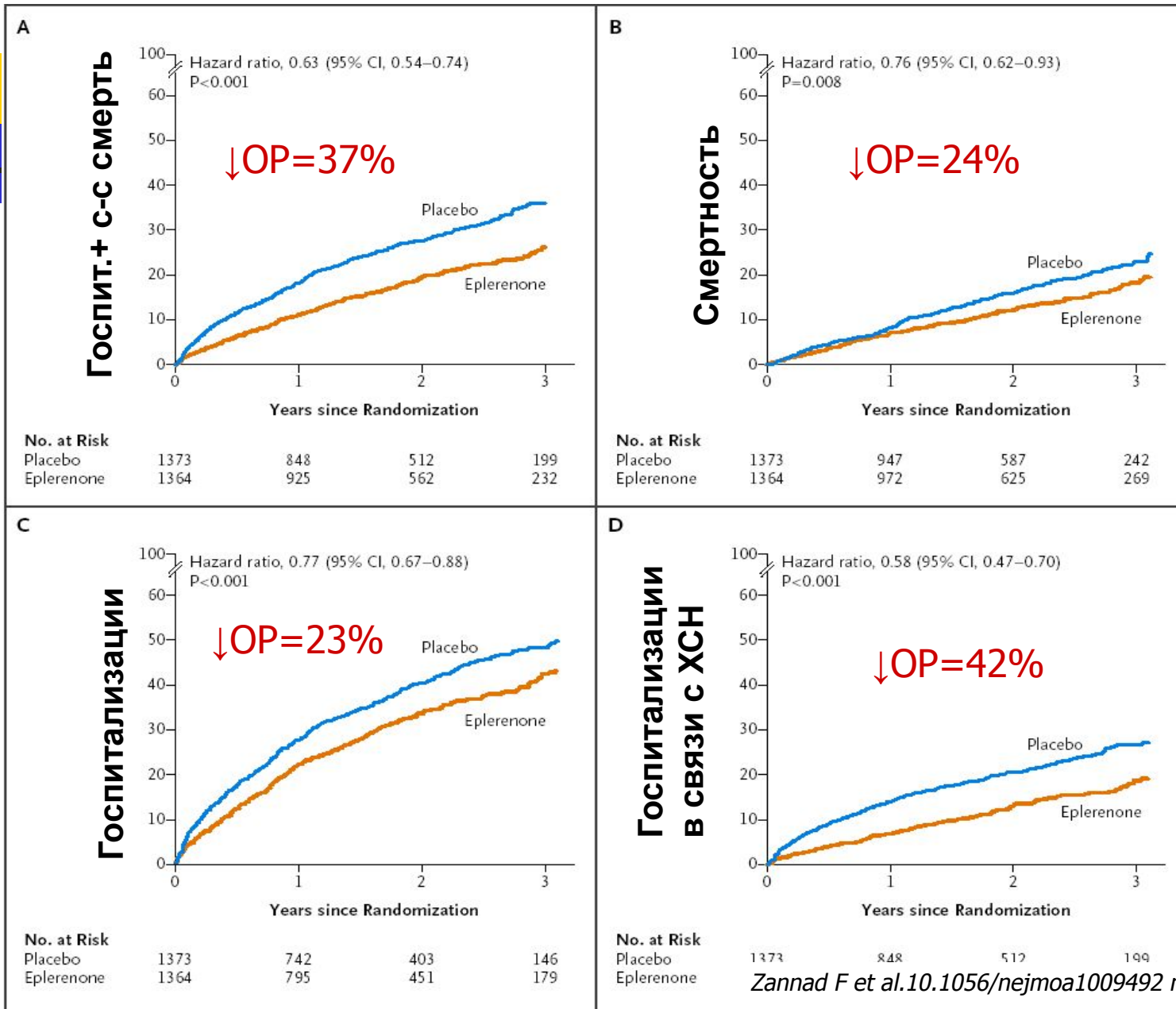
3 мес

follow-up

Рандомизация

Средняя продолжительность
наблюдения 21 месяц,

Эффективность эплеренона при нетяжелой систолической ХСН EMPHASIS-HF



Нежелательные явления

	Эплеренон N = 1360 (%)	Плацебо N = 1373(%)	P
Всего	979(72)	1007(73,6)	0,37
Гиперкалиемия	109 (8)	50(3,7)	<0,001
Гипокалиемия	16(1,2)	30 (2,2)	0,05
Почечная недостаточность	39 (2,9)	42(3,1)	0,82
Гипотензия	46 (3,4)	37(2,7)	0,32
Гинекомастия и другие нарушения со стороны м/желез	10(0,7)	14(1,0)	0,54

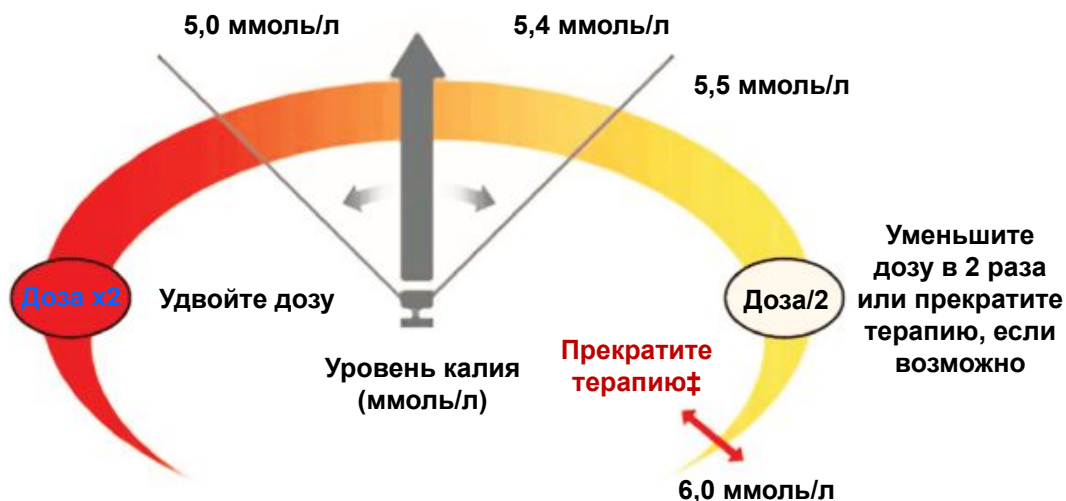
Прекращение лечения из-за побочных эффектов

	Эплеренон N = 1360	Плацебо N = 1373	P
Всего	188(13,8)	222(16,2)	0,09
Гиперкалиемия	15(1,1)	12(0,9)	0,57
Гипокалиемия	0	3 (0,2)	0,25
Почечная недостаточность	4 (0,3)	6(0,4)	0,75
Гипотензия	0	3 (0,2)	0,25
Гинекомастия и другие нарушения со стороны м/желез	2(0,1)	2(0,1)	1,00

Безопасность применения Инспры (эплеренона)

Частота нежелательных явлений при применении эплеренона не превышает таковую при приеме плацебо

При уровне К между 5,0 и 5,4 ммоль/л коррекция дозы не нужна



Контроль калия

- Через 1 нед.
- Через 1 мес.
- 1 раз в 3 мес

Коррекции стартовой дозы у пожилых пациентов не требуется

Коррекции стартовой дозы у больных с легким нарушением функции почек не требуется.

Коррекции стартовой дозы у больных с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести не требуется.

Спиронолактон vs. Эплеренон

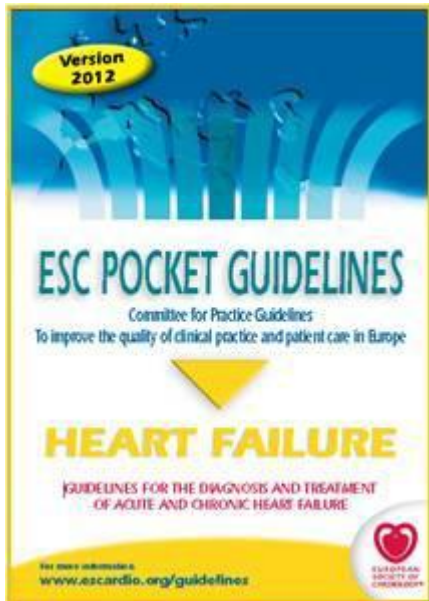
- Умеренная селективность
 - Связывается с рецепторами андрогена и прогестерона
 - Рост уровня пролактина
 - Жесткий препарат, который нередко дает побочные эффекты, включая эректильную дисфункцию, гинекомастию, дисменорею, гиперлазию простаты
 - Более изучен
- Более селективно блокирует минералокортикоидные рецепторы
 - Значительно меньший потенциал развития побочных эффектов (большинство свойств альдактону практически не выявлены в РКИ)
 - Действует значительно «мягче»

Мониторинг и побочные действия антагонистов минералокортикоидных рецепторов

- Уровень калия и функция почек контролировать
 - через 1 неделю после начала терапии,
 - каждый месяц в течение первых 3 месяцев,
 - каждые 3 месяца – до года
 - Затем каждые 4 месяца.
- При $\uparrow K > 5,5$ ммоль/л, \uparrow креатинина $> 2,5$ мг/дл, \downarrow СКФ < 30 - снизить дозу вдвое (можно 25 мг через день), контроль
- При $K > 6$ ммоль/л, \uparrow креатинина $> 3,5$ мг/дл, \downarrow СКФ < 20 - отменить, контроль
- Гинекомастия – заменить спиронолактон на эплеренон

Место антагонистов альдостерона у пациентов с ХСН

Входят во все рекомендации вследствие доказанной эффективности в снижении заболеваемости



Рекомендации	Класс	Уровень
Антагонисты альдостерона рекомендуются всем пациентам с симптомами ХСН II-IV ФК и ФВЛЖ $\leq 35\%$ вне зависимости от факта приема ИАПФ (БРА) и бета-блокаторов для снижения риска преждевременной смерти и госпитализации по поводу ХСН	I	A

Место антагонистов альдостерона у пациентов с ХСН

Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), 2013 года

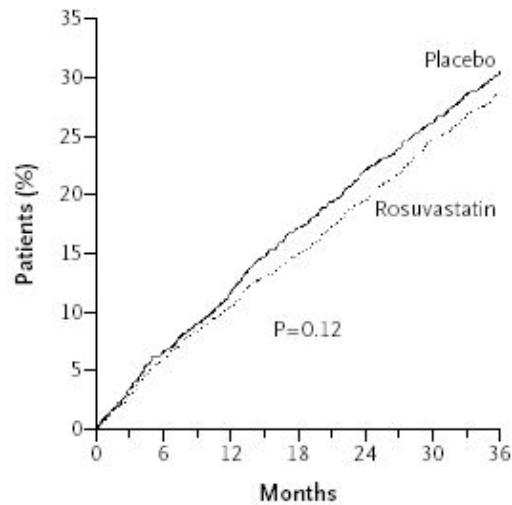
Препарат	Показание	Класс	Доказанность
АМКР	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <40 % для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с иАПФ (АРА) и β -АБ	I	A

Розувастатин при ХСН: **CORONA**

(Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure)

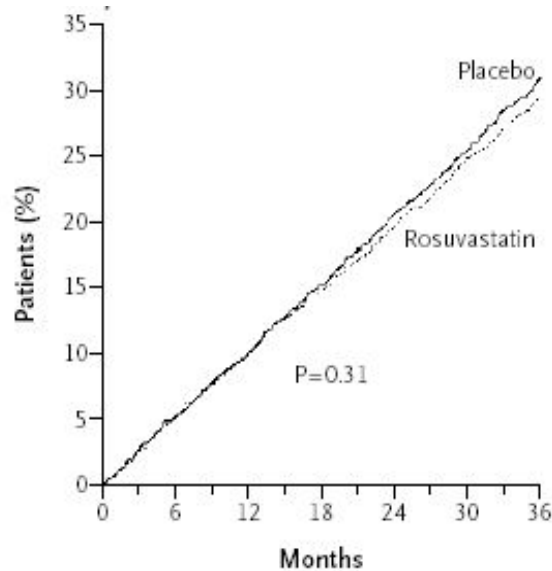
5011 б-ных, от 60 лет, ср. ФВЛЖ =31%,
ХСН преим. III ФК,
доза – 10мг, срок - 4 года

СС смерть+ инфаркт +инсульт



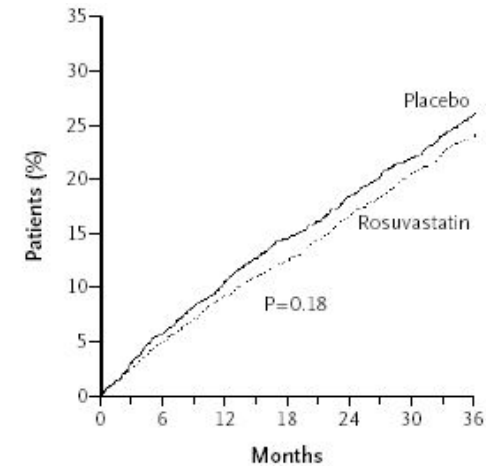
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	2497	2315	2156	2003	1851	1431	811
Rosuvastatin	2514	2345	2207	2068	1932	1484	855

Смерть от любых причин



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	2497	2365	2240	2112	1980	1545	881
Rosuvastatin	2514	2379	2260	2139	2018	1566	907

Все коронарные события



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	2497	2299	2127	1974	1819	1405	789
Rosuvastatin	2514	2332	2174	2029	1871	1427	817

TNT in CHD & CHF sub analysis: дизайн

Проспективный, двойной слепой, с параллельными группами анализ пациентов 35-75 лет с клинически подтвержденной ИБС и застойной сердечной недостаточностью, произвольным образом распределенных

781
пациент

Аторвастатин 10 мг/день

Аторвастатин 80 мг/день

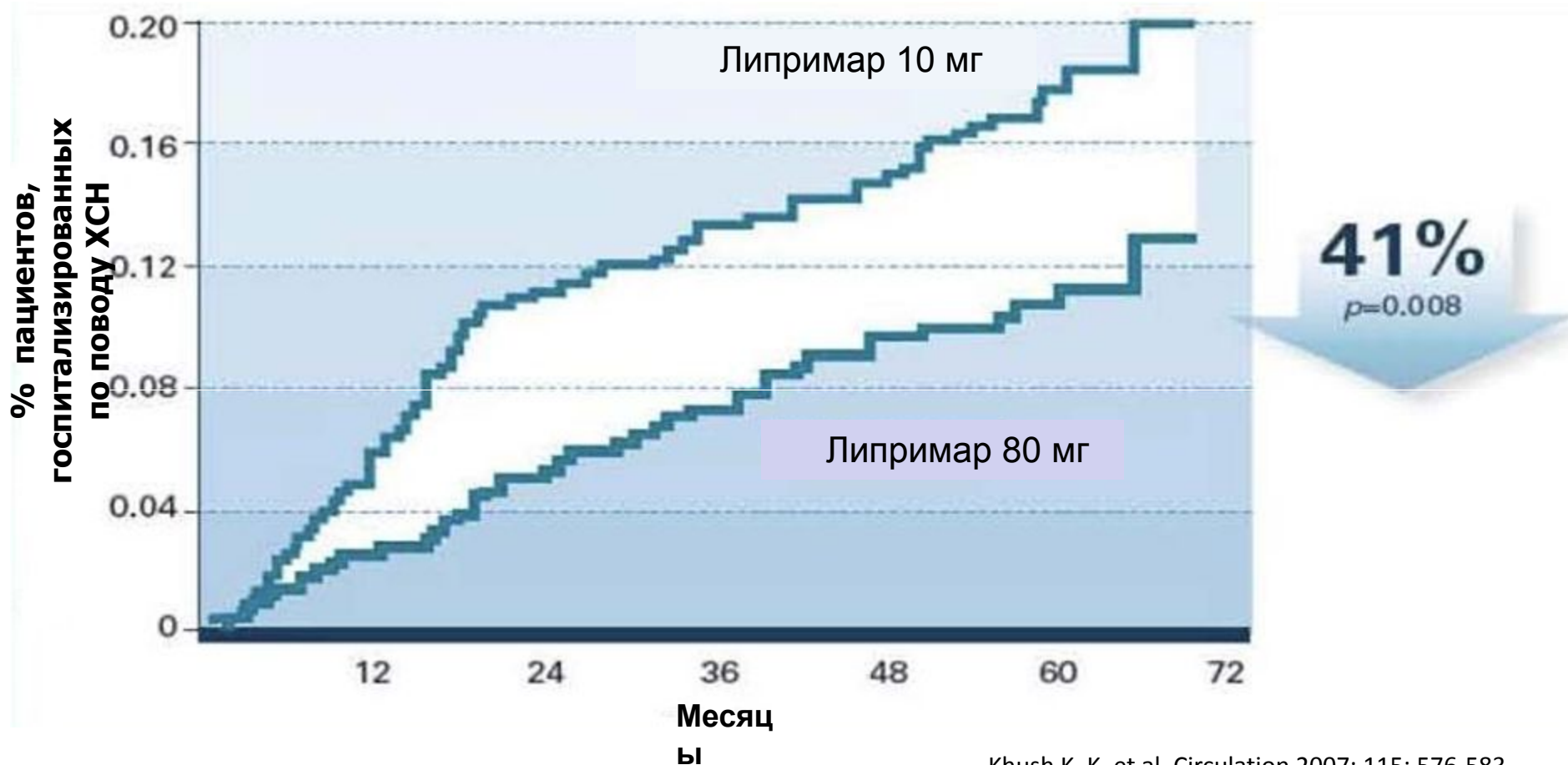
4,9
лет

Первичные конечные точки: первичные случаи серьезных сердечно-сосудистых событий, определявшихся как смерть вследствие ИБС, нефатальный и не связанный с проведением процедур инфаркт миокарда, реанимация после остановки сердца, или фатальный или нефатальный ишемический инсульт

Вторичные конечные точки: госпитализация по причине ХСН

Результаты TNT in CHD & CHF sub analysis

Значительное снижение случаев госпитализации на Липримар 80 мг по сравнению с Липримар 10 мг в группе пациентов с предшествующей хронической сердечной недостаточностью (n=781)





Липидснижающая терапия при ХСН

- **Статины:** следует рассматривать при ХСН II-IVФК ишемической природы для уменьшения госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий, включая декомпенсацию СН



Место Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в лечении ХСН

■ Российские рекомендации, 2013г.:

Назначение должно быть рассмотрено добавить к терапии омега-3 ПНЖК у больных ХСН II-IV ФК с ФВЛЖ < 35% для снижения риска смерти, т.ч. внезапной, и повторных госпитализаций плюс к основным средствам лечения ХСН

IIa, B

Рекомендации ЕОК (2012):

Препараты Ω 3-ПНЖК можно рассматривать с целью снижения риска смерти и СС госпитализаций у пациентов, получающих ИАПФ (БРА), ББ и АРМ

IIb, B

Рекомендации АСС/АНА 2013

Целесообразно добавить к терапии омега-3 ПНЖК у пациентов с II-IV ФК с пониженной и сохраненной ФВЛЖ для снижения смертности и СС госпитализаций

IIa, B



Антитромботические препараты

Оральные антикоагулянты

Показания:

- Любая форма ФП (при отсутствии противопоказаний (I, A))
- Протезы клапанов
- ? ТЭ в анамнезе или внутрисердечный тромб (польза не доказана)

Антитромбоцитарные препараты

- Менее эффективны, чем варфарин в профилактике ТЭ
- Снижение риска атеротромбоза у больных ХСН не доказано
- В малых исследованиях риск госпитализаций в связи с ХСН на аспирине выше, чем на варфарине

Антиаритмическая терапия

■ При желудочковых аритмиях:

- Устранение провоцир. ф-ров
- ИАПФ, ББ, спиронолактон
- Назначение ААП оправдано только у пациентов с клинически значимыми ЖТ при невозможности ИКД (амиодарон предпочтителен)
- Возможна катетерная абляция ЖТ
- **Рутинное применение ААП при бессимптомных желудочковых аритмиях не показано**

Амиодарон

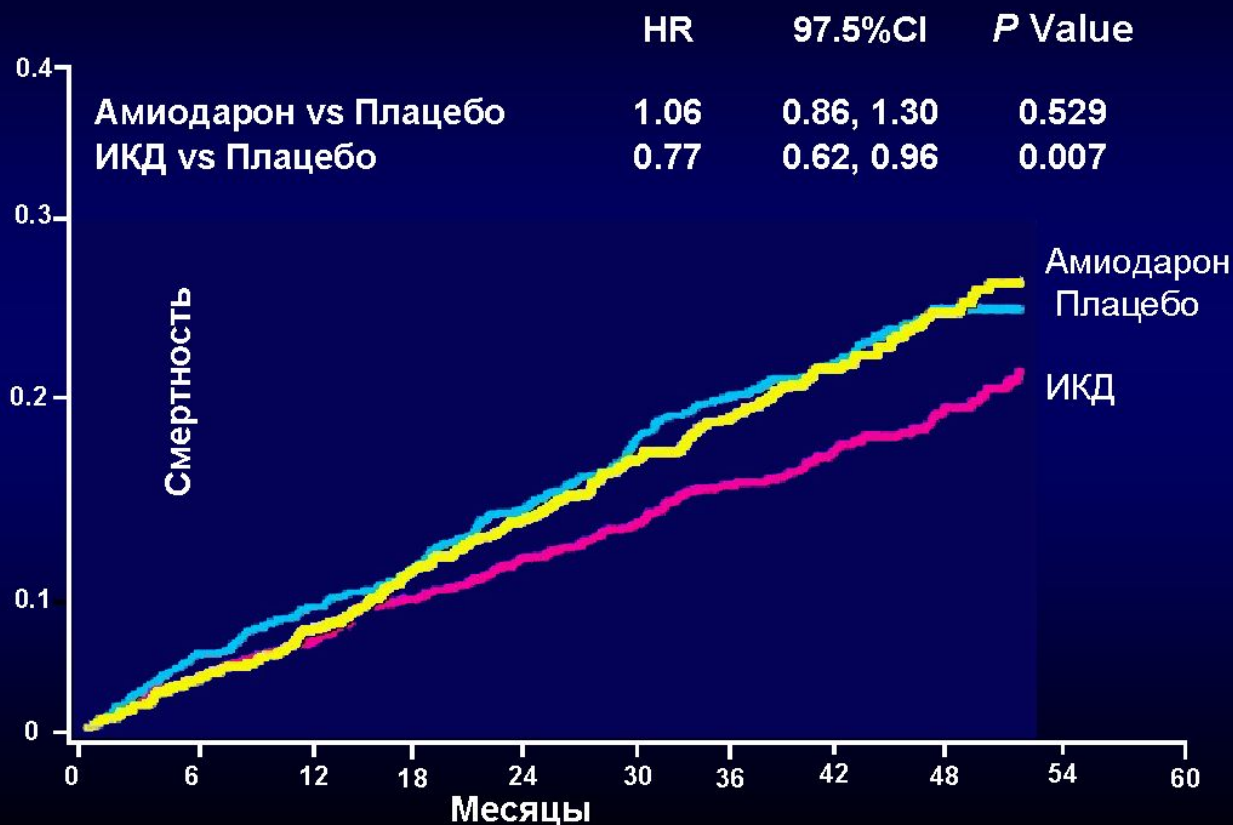
Эффективен при б-ве СВ и желудочковых аритмий (IA)

- восстановление и удержание СР, повышение успешности кардиоверсии у пациентов с ФП
- У б-ных с ИКД
- **Рутинное применение при ХСН не оправдано (III A)**
 - Профилактическое применение при жел. аритмиях не снижает смертность
 - Высокий риск п/я (↓ на дозах 100-200мг/сут)

Эффективность ИКД и амиодарона в профилактике ВСС: **SCD-HeFT** *Sudden Cardiac Death – Heart Failure Trial*

SCD-HeFT

2521
пациентов
ХСН II и III ФК
ФВ $\leq 35\%$
(ср.=25%)
ИБС и ДКМП
мин. срок
наблюдения
2,5 года




Суммарное влияние видов лечения ХСН на долгосрочный прогноз

Метод	Снижение ОР смерти	Смертность, %
Без лечения	---	35
ИАПФ	↓ 23%	27
Антагонисты альдостерона	↓ 30%	19
β-адреноблокаторы	↓ 35%	12
СРТ±ИКД	↓ 36%	8

Суммарное снижение риска смерти при использовании всех 4 видов лечения – 77%

Снижение абсолютного риска – 27% NNT = 4



Как достичь оптимального медикаментозного лечения, соответствующего рекомендациям? Рекомендации АСС/АНА 2013.

1. Повышать дозы постепенно (малыми шагами) до целевых или максимально переносимых. Часть пациентов (особенно с гипотонией, брадикардией, ортостатическими симптомами) достижение рекомендованных доз невозможно.
2. Части пациентов (с ХБП, пожилые) при титрации потребуются более частые визиты и лабораторный контроль и более плавное увеличение доз. Тем не менее, и такие больные могут получить большую пользу от «правильного» лечения. После имплантации СРТ переносимость оптимальных доз возрастает.
3. Тщательно мониторировать состояние пациента в процессе титрации, включая постуральные изменения АД и ЧСС
4. Не повышать одновременно дозы различных препаратов, особенно блокаторов РААС и ББ (чередовать). У пациентов с высокими или нормальными АД и ЧСС возможен более быстрый темп титрации.
5. Мониторировать почечную функцию и электролиты (креатинин и К). Умеренное повышение креатинина вначале ожидаемо и не требует отмены препаратов.

Как добиться оптимального медикаментозного лечения, соответствующего рекомендациям?

Рекомендации ACC/AHA 2013

6. При повышении доз пациенты могут жаловаться на слабость и недомогание. Если при этом состояние стабильное, объяснить, что это частое явление, которое обычно проходит при продолжении терапии
7. Стараться не допускать внезапных отмен рекомендованных препаратов пациентом или другими врачами без обсуждения с лечащим врачом.
8. Оценивать адекватность назначения других препаратов (нитратов, диуретиков)
9. Возможно временное снижение доз рекомендованных препаратов при необходимости (дегидратация, интеркуррентная инфекция и т.д.)
10. Объяснять пациенту, его родственникам, другим медицинским специалистам, какова ожидаемая польза «правильного» лечения (влияние на ремоделирование миокарда, прогноз для жизни, качество жизни и функциональное состояние)