



ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Профессор кафедры кардиологии
и функциональной диагностики
НМАПО им. П.Л.Шупика

ДОЛЖЕНКО

Марина Николаевна

Основные этапы и факторы риска развития ХСН



Все остальные причины – 5-10%

Dzou VJ. Arch Intern Med. 1993
адаптировано

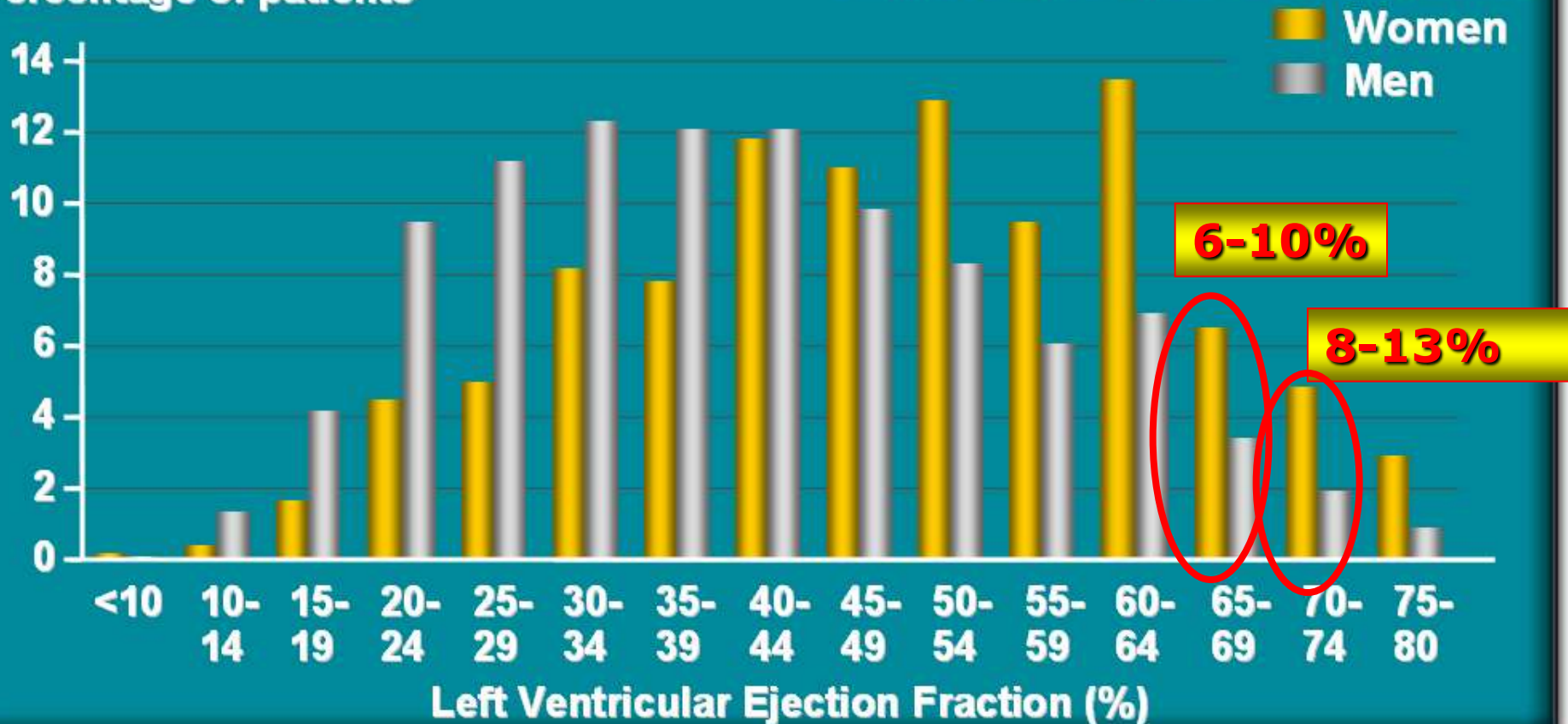
Euroheart Survey on HF

Distribution of Ejection Fraction

11 015 patients in 115 hospitals in 24 countries

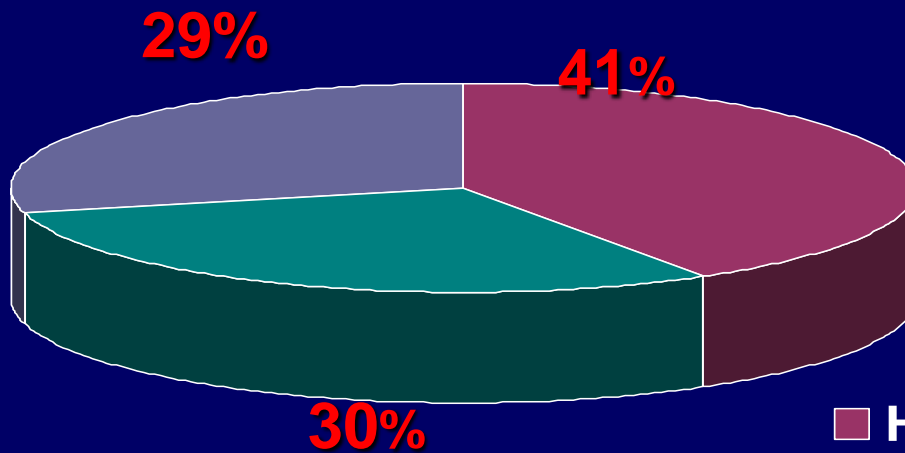
Cleland et al Euroheart Survey EHJ 2003

Percentage of patients

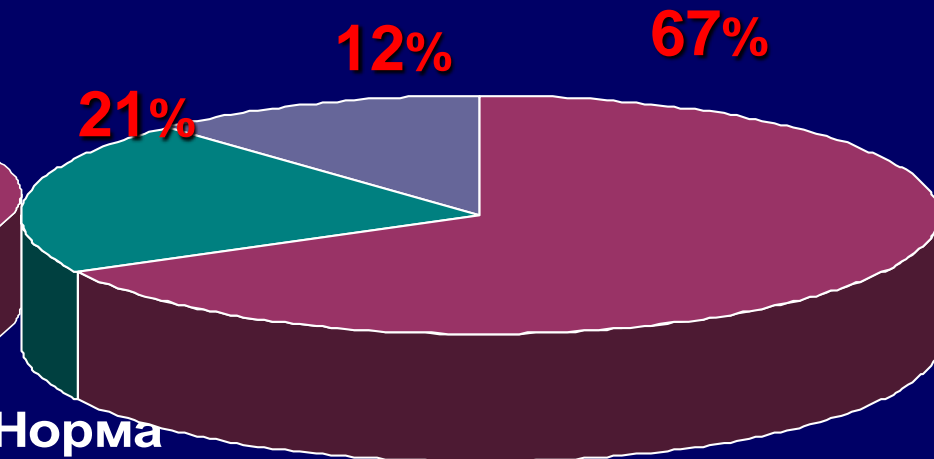


ФВ у пациентов пожилого возраста с ХСН: The Cardiovascular Health Study

Мужчины



Женщины



- Норма
- Умер. сниж.
- Знач. сниж.

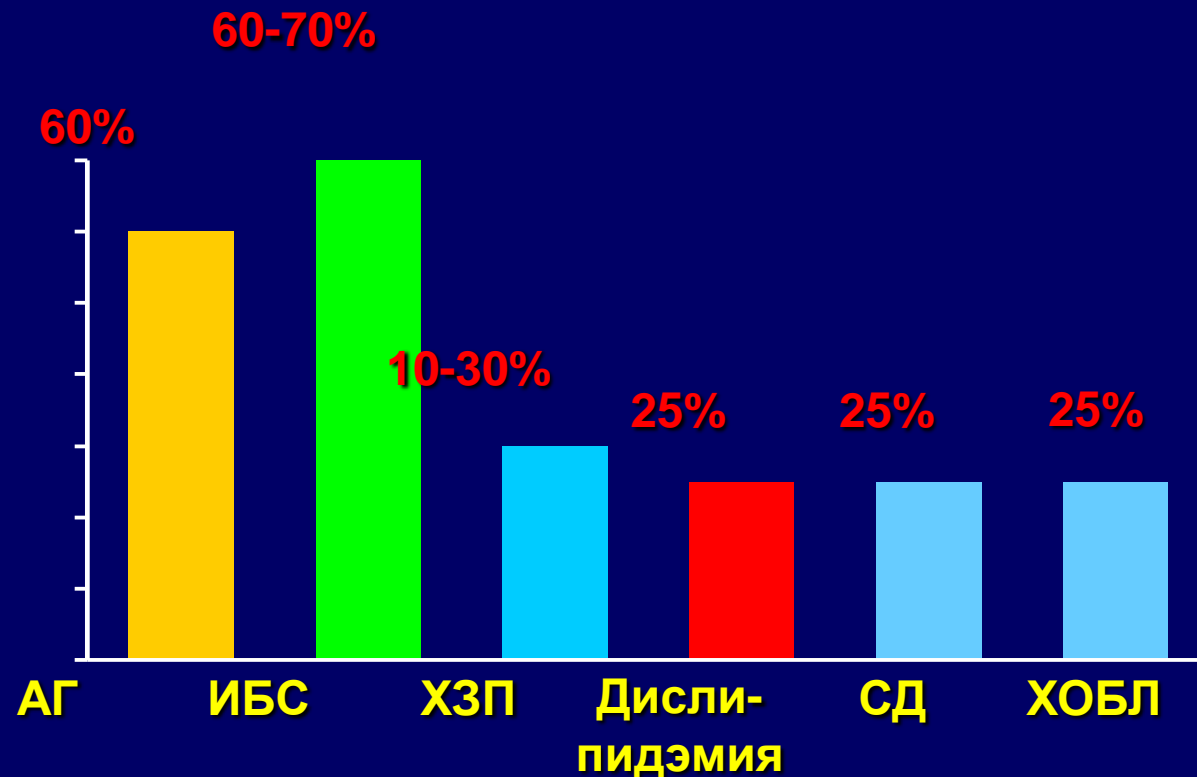
Распространенность сердечной недостаточности

На 1000 населения

Возр. (лет)	Мужч.	Женщ.
50-59	8	8
80-89	66	79
Всего	7.4	7.7

Во всей
взрослой
популяции
1,5-3%

Частота сопутствующей патологии при ХСН



ПАТОГЕНЕЗ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ХСН

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ
ПЕРЕГРУЗКА ЛЖ**

**ОБЪЕМОМ:
КЛАПАННАЯ БОЛЕЗНЬ**

**СОПРОТИВЛЕНИЕМ:
• АГ
• СТЕНОЗ УСТЬЯ
АОРТЫ**

**75-80% БОЛЬНЫХ ИМЕЕТ
СИСТОЛИЧЕСКУЮ ХСН**

**ПЕРВИЧНОЕ ПОРАЖЕНИЕ
МИОКАРДА**

ДИФФУЗНОЕ:

- ДКМП
- МИОКАРДИТЫ
- ТОКСИЧЕСКИЕ
ПОРАЖЕНИЯ
- МИОКАРДА И ДР

**ОБШИРНОЕ
РЕГИОНАРНОЕ ПРИ ИБС**

- ОИМ
- ПЕРЕНЕСЕННЫЙ ИМ
- ГИБЕРНИРОВАННЫЙ
МИОКАРД

ПАТОГЕНЕЗ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ХСН

НАРУШЕНИЕ НАПОЛНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ

**УКОРОЧЕНИЕ
ДИАСТОЛЫ**
• ТАХИАРИТМИИ

**МЕХАНИЧЕСКОЕ ПРЕПЯТСТВИЕ
НАПОЛНЕНИЯ:**

- ПЕРИКАРДИТЫ
- А-V СТЕНОЗЫ,
- МИКСОМА И ДР.

НАРУШЕНИЕ РЕЛАКСАЦИИ ЛЖ

ВЫРАЖЕННАЯ ГИПЕРТРОФИЯ:
• АГ
• ГКМП
• СТЕНОЗ УСТЬЯ АОРТЫ

**ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ
ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА**

**20-25% БОЛЬНЫХ ИМЕЮТ
ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ХСН**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХСН

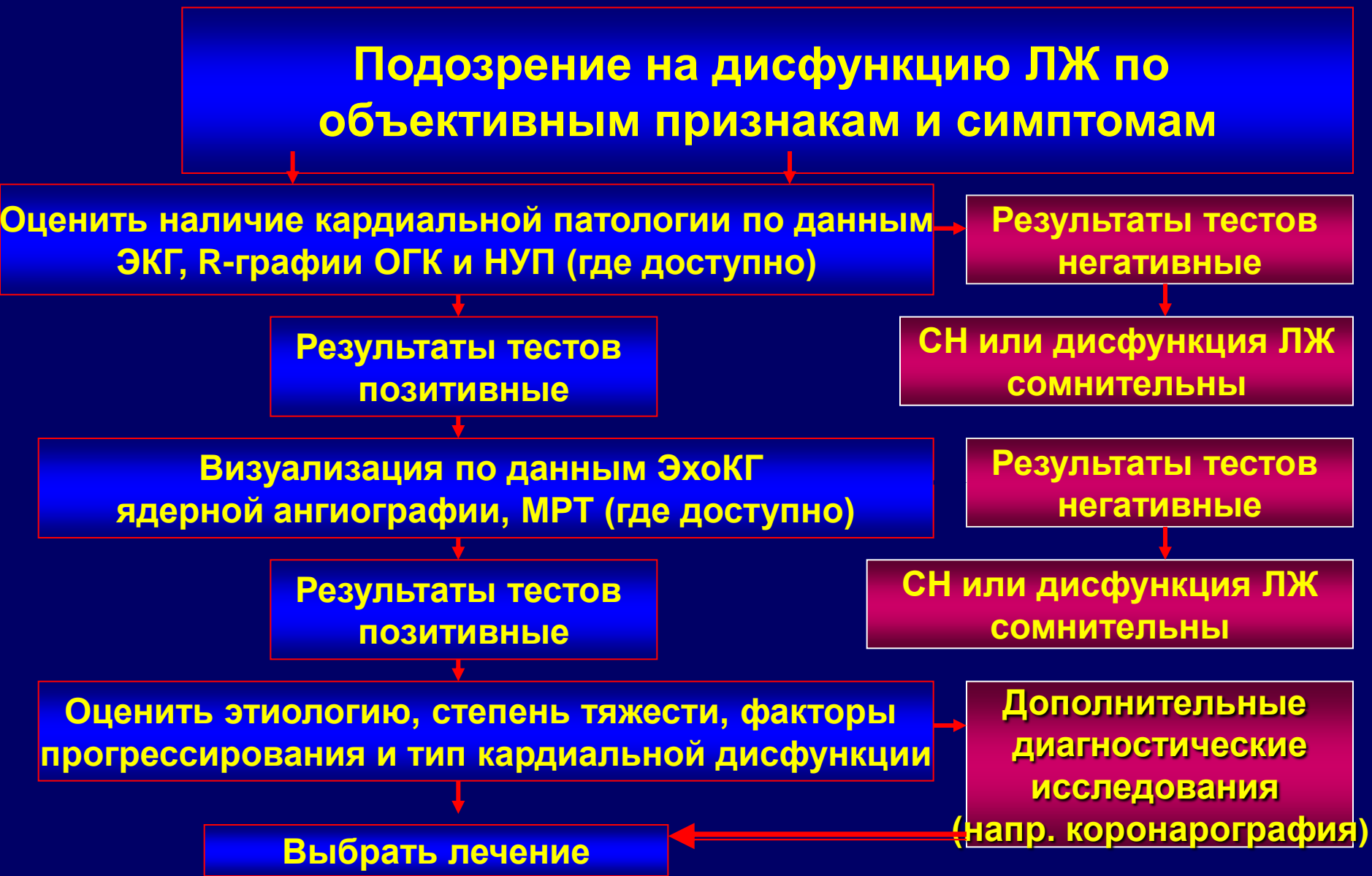
снижения толерантности к физическим нагрузкам

задержка в организме жидкости

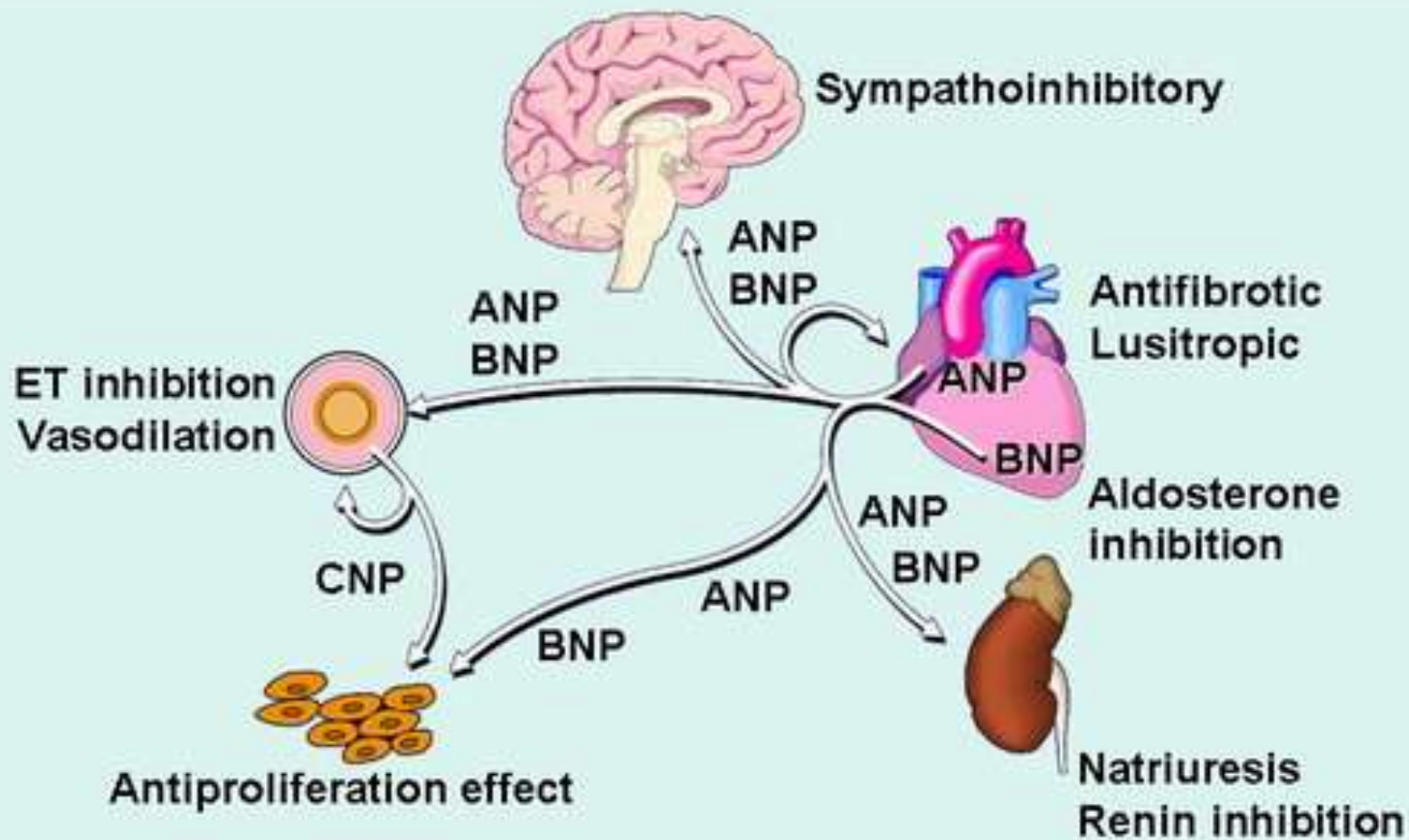
прогрессирующий характер

ограничение продолжительности жизни

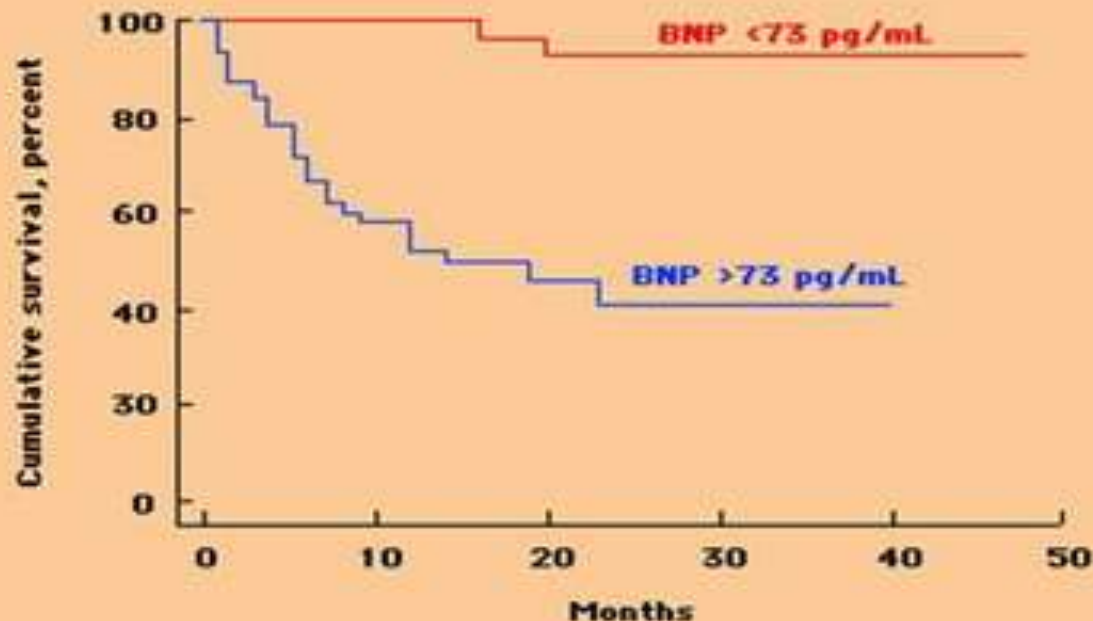
Алгоритм диагностики ХСН или дисфункции ЛЖ



НАТРИЙУРЕТИЧЕСКАЯ ПЕПТИДНАЯ СИСТЕМА



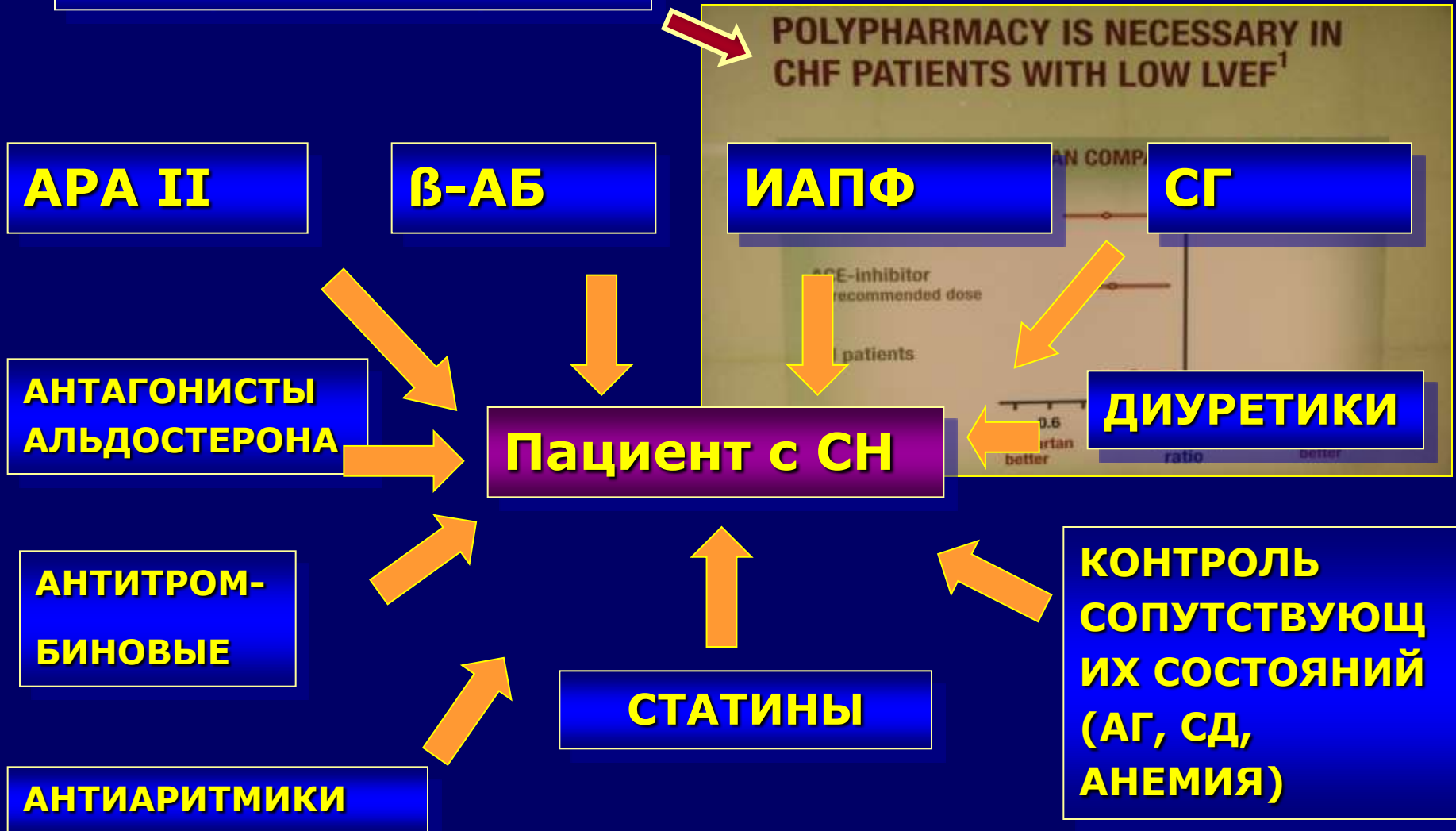
МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД



Brain natriuretic peptide level predicts outcome in congestive heart failure Kaplan-Meier survival curves in patients with congestive heart failure show that survival is significantly lower among those with a brain natriuretic peptide (BNP) level >73 pg/ml compared with patients with a level <73 pg/ml ($p < 0.0001$). (Data from Tsutamoto, T, Wada, A, Maeda, K, et al. *Circulation* 1997; 96:509.)

ЛЕЧЕНИЕ СН - 2006

WCC, Barcelona, 2006:



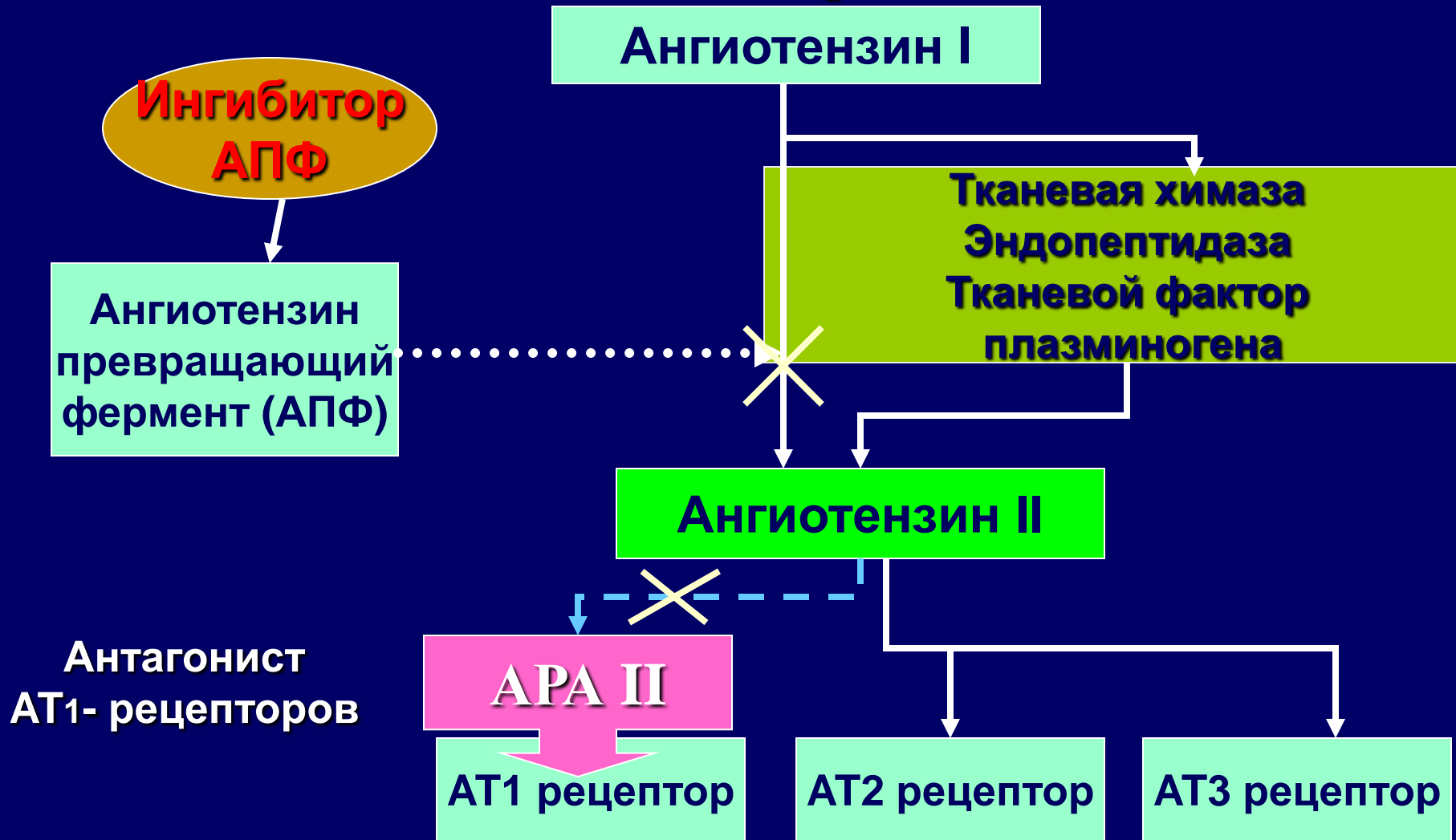
Медикаментозное лечение больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ

- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы ангиотензина II
- Диуретики
- Бета-адреноблокаторы
- Антагонисты альдостерона
- Дигиталис

По отдельным показаниям

- Амиодарон
- Периферические вазодилататоры
- Негликозидные инотропные средства

Антагонисты рецепторов Ангиотензина II и Ингибиторы АПФ



= Нет вазоконстрикции

Система ренин-ангиотензин-альдостерон

Ангиотензиноген

Ренин

Ангиотензин I

- Вазоконстрикция
- Клеточный рост
- Задержка натрия / воды
- Симпатическая вода

Ангиотензин II

AT1

AT1

АПФ

Альдостерон

Кашель

Ангиогенный отек

Положительные эффекты?

Брадикинин

Неактивные фрагменты

- Вазодилатация
- Антипролиферативный эффект (кинины)

Механизм влияния ингибиторов АПФ на дисфункцию эндотелия



NO: оксид азота

VCAM-1: адгезивные молекулы сосудистых клеток

Adapted from The endothelium: New insights into the origins and treatment of CAD .
Available at: <http://www.vbwg.org>

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Trial	Agent	Population	Findings
CONSENSUS I	Enalapril titrated to 20 mg bid vs. placebo	NYHA IV	31% decrease in 1-yr mortality 50% decrease in progressive heart failure death
SOLVD Treatment Trial	Enalapril titrated to 10 mg bid	NYHA II-IV EF ≤ 35%	16% decrease in 3.5-year mortality 26% decrease in death or CHF hospitalization
SOLVD Prevention Trial	Enalapril titrated to 10 mg bid vs. placebo	NYHA I EF ≤ 35%	20% decrease in death or CHF hospitalization 29% decrease in death or development of CHF 37% decrease in development of CHF 44% decrease in CHF hospitalizations
V-HeFT II	Enalapril 10 mg bid vs. hydralazine (75 mg qid) /isosorbide dinitrate (40 mg qid)	NYHA II-IV EF < 45%	34% decrease in 1-year mortality 28% decrease in 2-year mortality 38% decrease in sudden death

bid, twice daily; CHF, congestive heart failure; EF, ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; qid, four times daily; tid, three times daily.

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Agent	Half-Life (hr)	Recommended Dosing Interval	Recommended Starting Dose (mg)	Recommended Target Dose (mg)
Losartan	6-9*	qd	25	50 qd
Valsartan	9	bid	40	160 bid
Irbesartan	11-15	qd	75	150 qd
Candesartan	3.5-4	qd	4	32 qd
Telmisartan†	24	qd	20	80 qd
Eprosartan	5-7	qd or bid	200	400 bid

*Indicates half-life of the active metabolite.

†Decreases digoxin clearance.

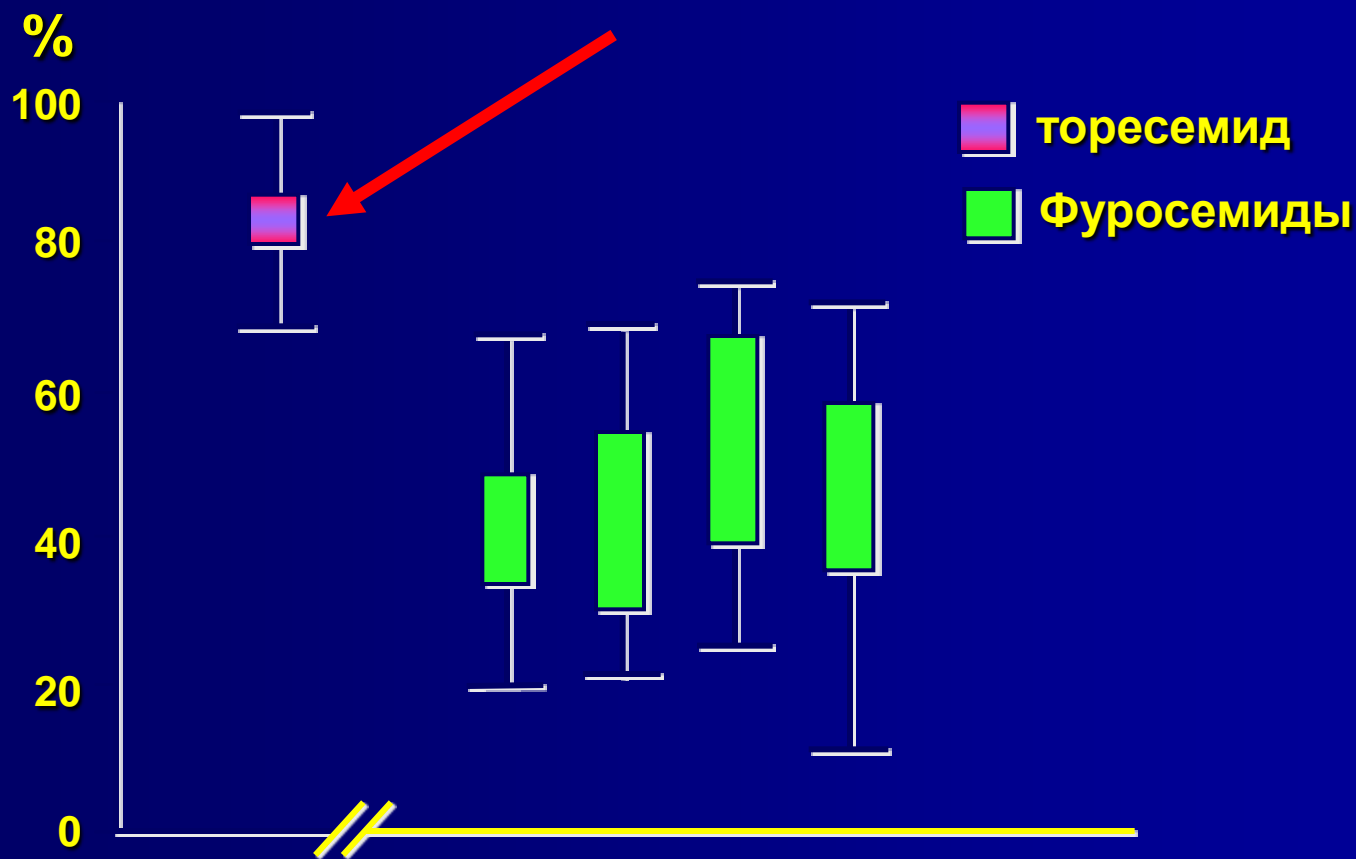
bid, twice a day; qd, every day; tid, three times a day.

ДИУРЕТИКИ:

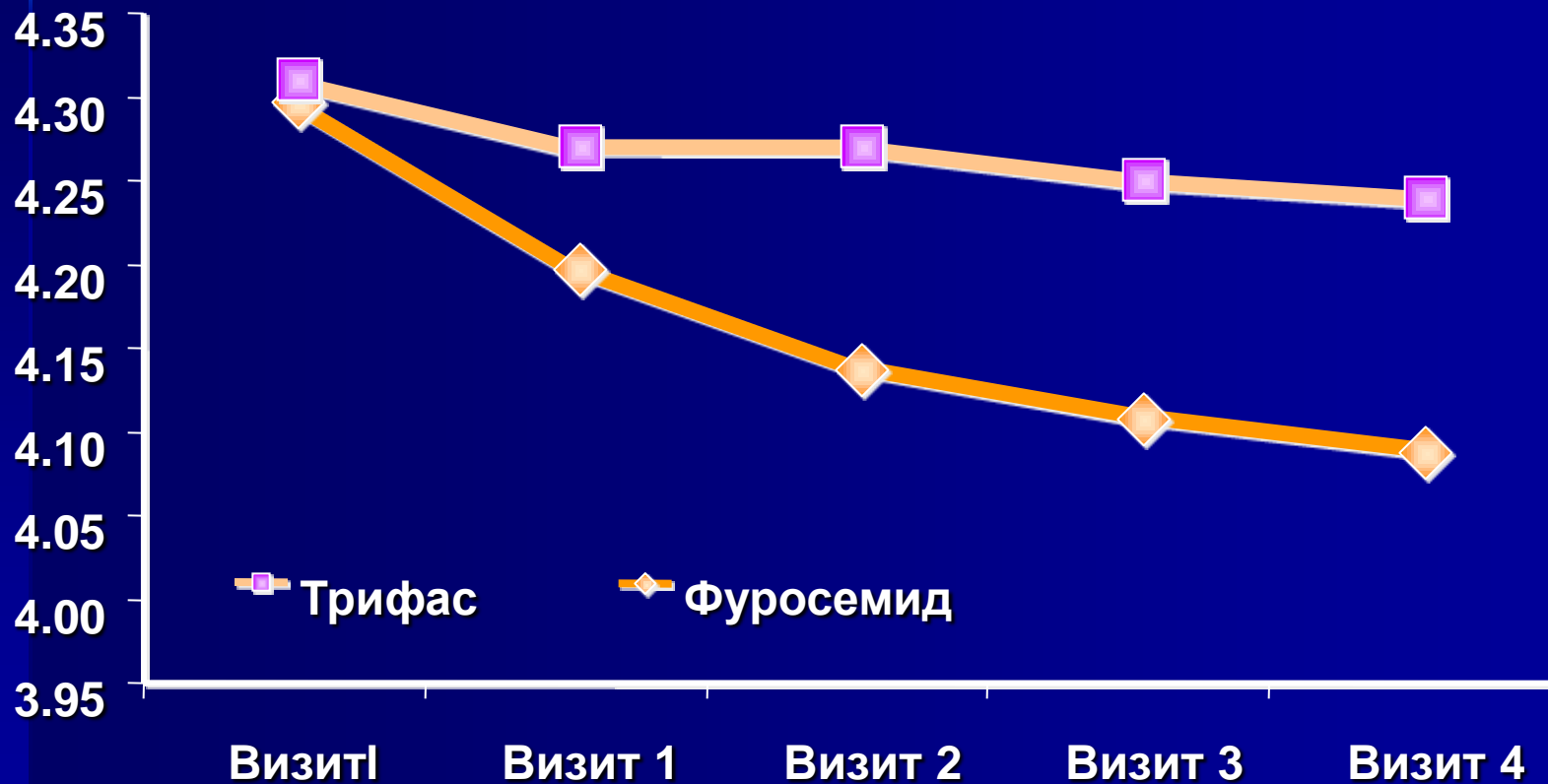
торесемид - новый петлевой диуретик

- **Длительность действия (12-24 часа)**
- **Стабильная биодоступность 80 – 90% (не снижается при СН)**
- **Отсутствие «феномена рикошета»**
- **Минимальное калийуретическое действие**
- **Отсутствие ототоксичности**
- **Обладает свойствами блокатора рецепторов альдостерона.**
- **Всасывание не зависит от приема пищи**

Биодоступность торесемиды в сравнении с различными фуросемидами



Торесемид: калийсберегающие эффекты

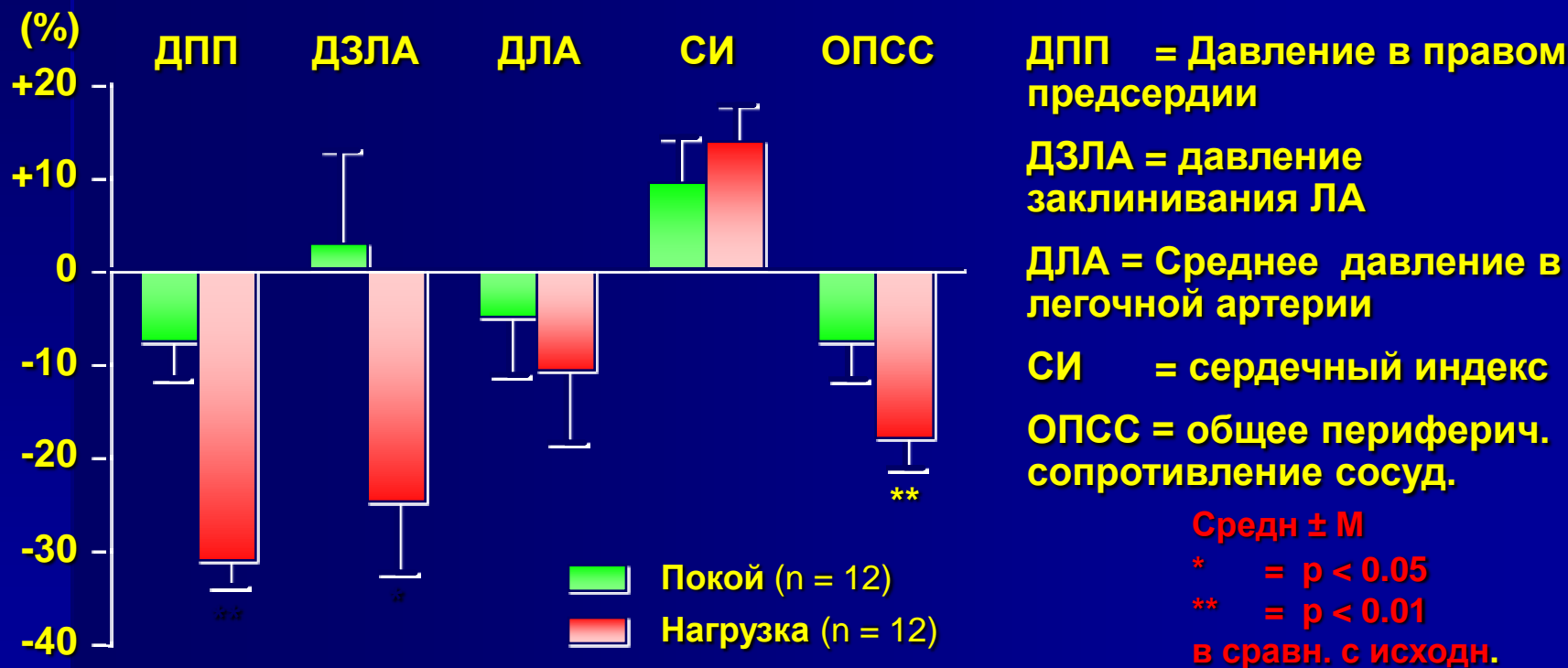


ТОРЕСЕМИД:

Улучшение гемодинамических параметров

Гемодинамические параметры в покое и при нагрузках у пациентов с СН

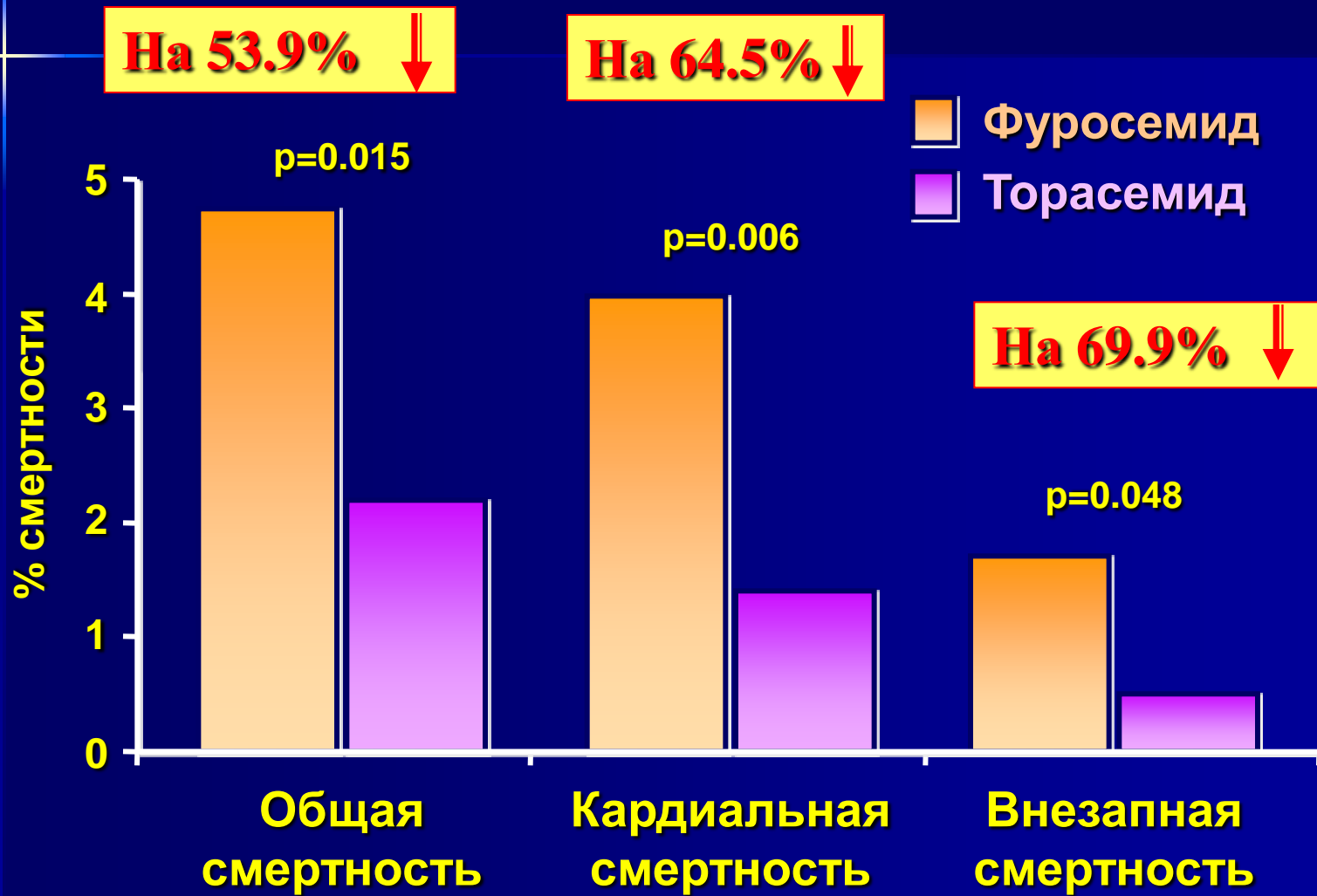
4 недели 10 мг Трифаса один раз в день per os



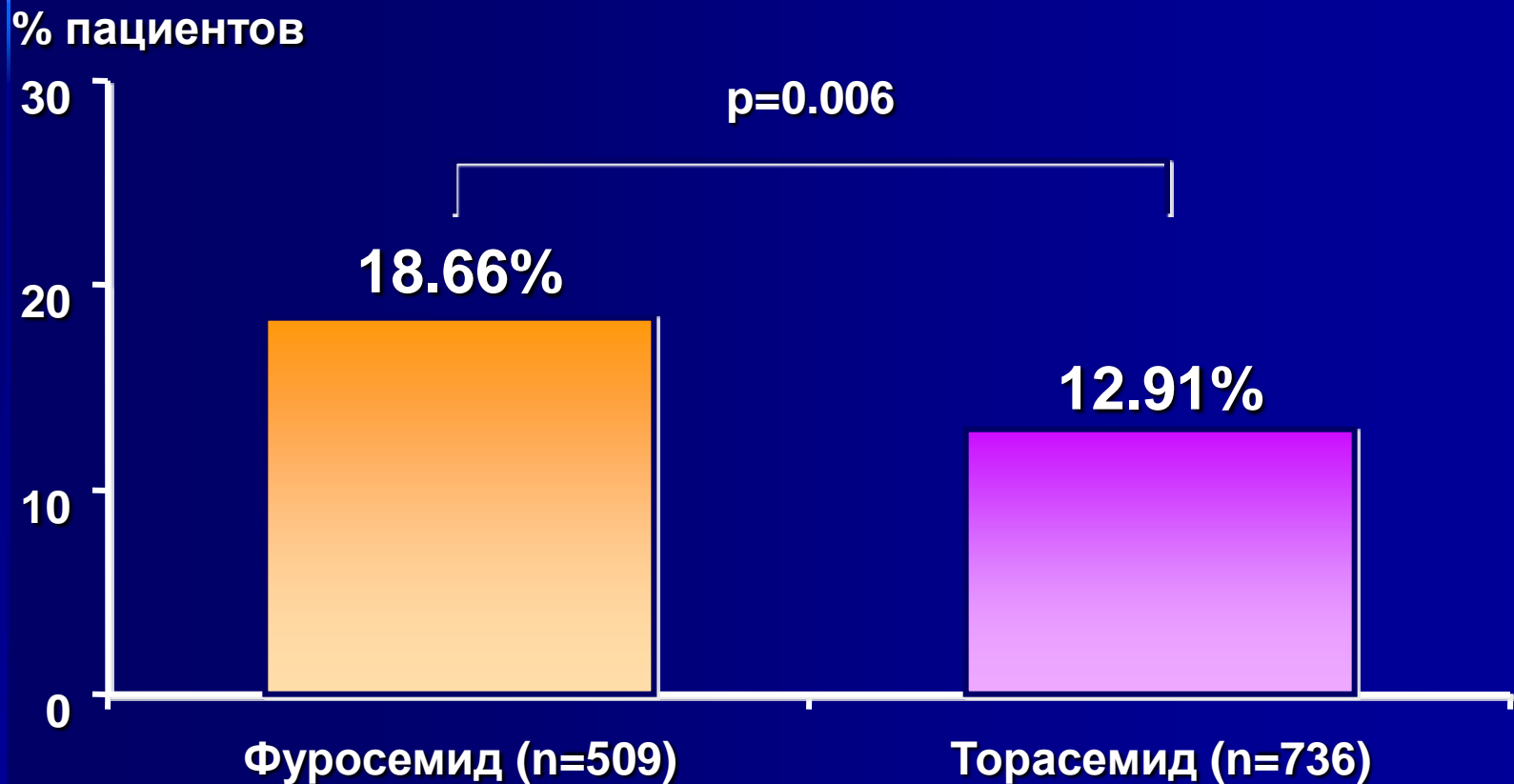
Исследование TORIC

- Сравнительный анализ торасемида и других диуретиков
- Проанализировано 1305 пациентов леченных торасемидом ($n=778$; средняя доза 10 mg) или фуросемидом ($n=527$; средняя доза 40 mg)
- Стандартная базовая терапия СН
- Наблюдение 9,5 мес.

TORIC: Показатели смертности



TORIC: Калийсберегающие свойства ТРИФАСА



*калий < 3.5 или > 5.0 mmol/L

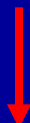
TORIC : Результаты

*В сравнении с фуросемидом
ТРИФАС обеспечил:*

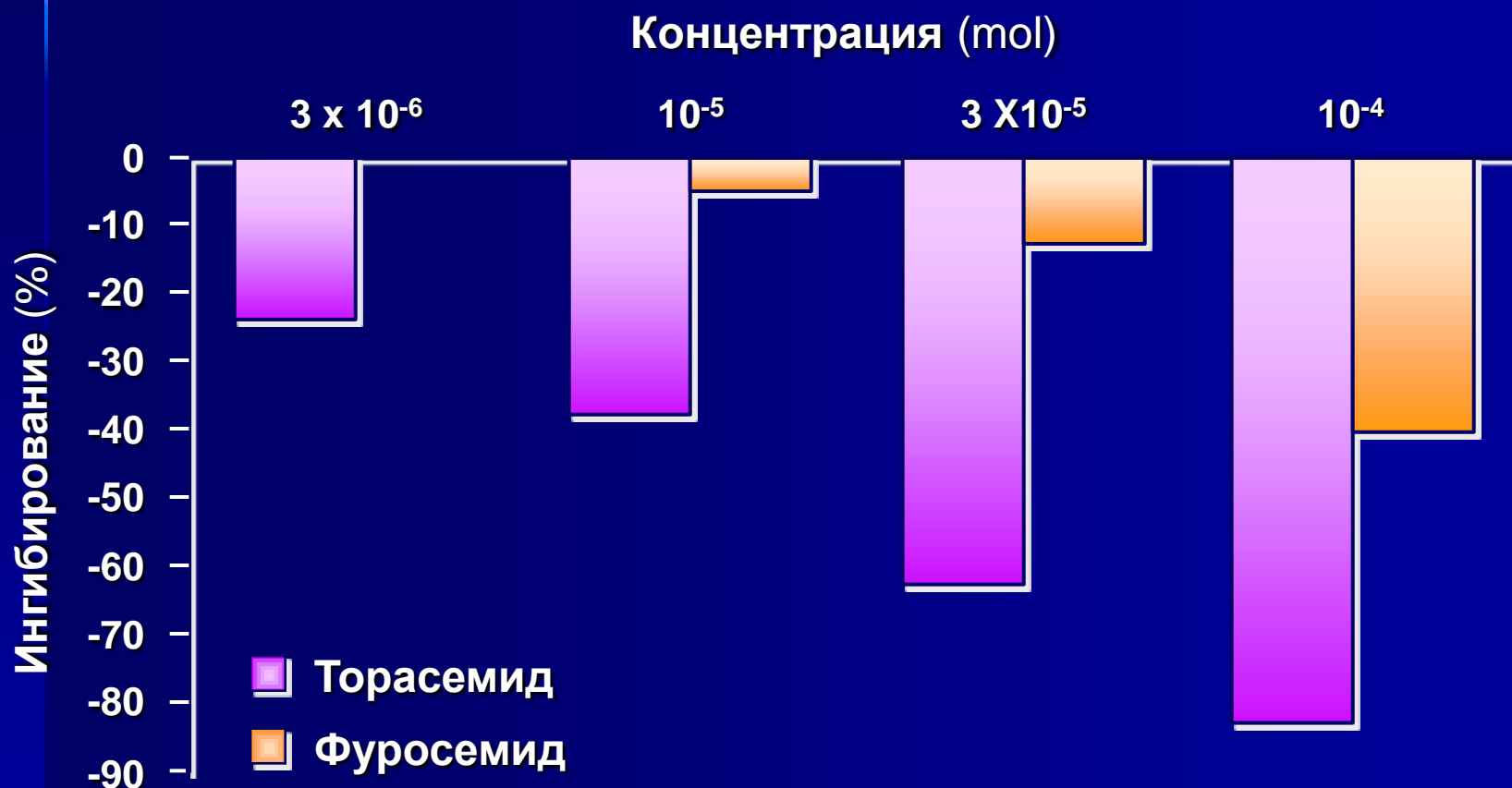
- **53.9%** снижение общей смертности
- **64.5%** снижение кардиальной смертности
- **69.9%** снижение внезапной смерти
- Нет различий во внекардиальной смертности
- Доказано значительное улучшение функц. класса СН по NYHA
- Превосходный эффект на метаболизм калия плазмы

Фиброз миокарда индуцированный альдостероном

- В кардиальных фибробластах есть **альдостероновые рецепторы**
Young M et al, *J Clin Invest* 1994;93:2578-2583
- Периферическая инфузия **альдостерона** крысам вызывает кардиальный фиброз без повышения АД
Young M et al, *Am J Physiol* 1995;269:E567-E662
- **Спиронолактон** препятствует экспериментальному миокардиальному фиброзу, индуцированному **гиперальдостеронемией**
Brilla CG et al, *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:563-575
- У людей увеличивается продукция **альдостерона** в ответ на увеличение **наполнения желудочков** Mizuno Y et al, *Circulation* 2001;103:72-77
- Показано у пациентов с СН (эндомиокардиальная биопсия) уменьшение объема коллагеновой фракции **в 1,8 раза на фоне 8 мес. терапии торасемидом**. Lopez B. et al. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43:2028-2035



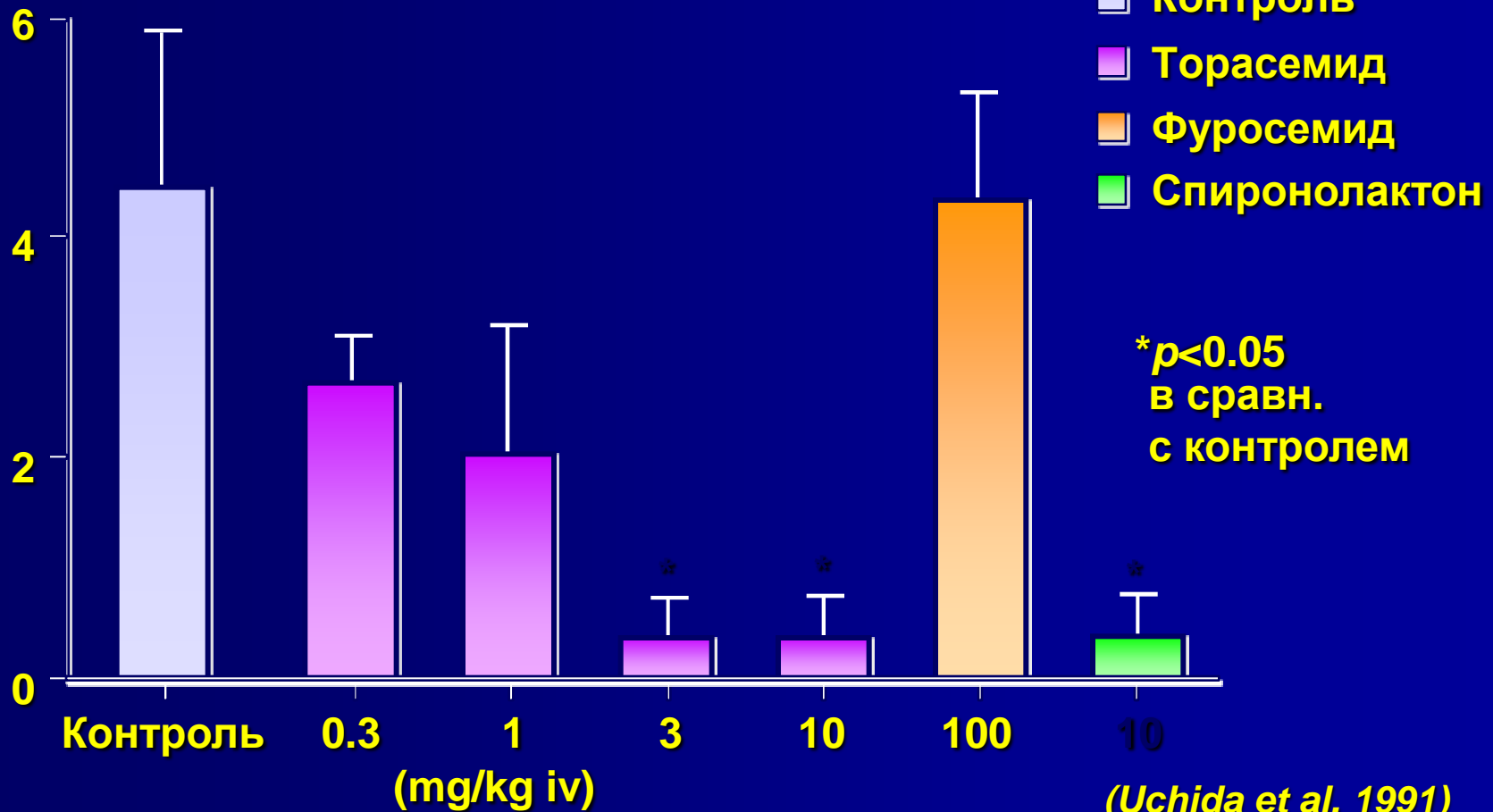
ТОРАСЕМИД ингибирует ангиотензин II индуцированную продукцию альдостерона в изолированной адреналовой клетке крысы (%)



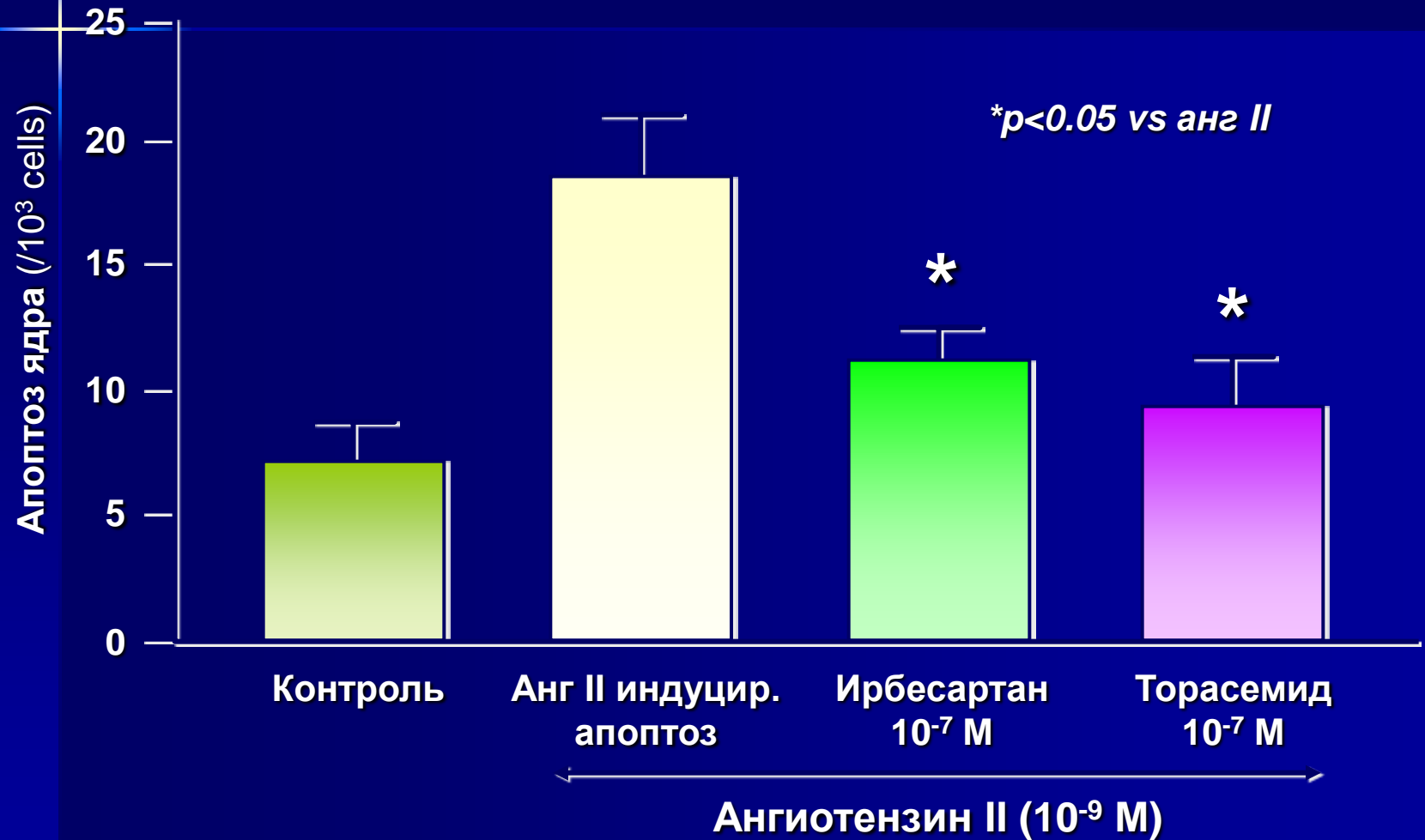
(Goodfriend et al, 1998)

ТОРАСЕМИД ингибирует связывание альдостерона в тубулярных клетках почек в такой же степени как и спиронолактон

Альдостерон (fmol/mg protein)

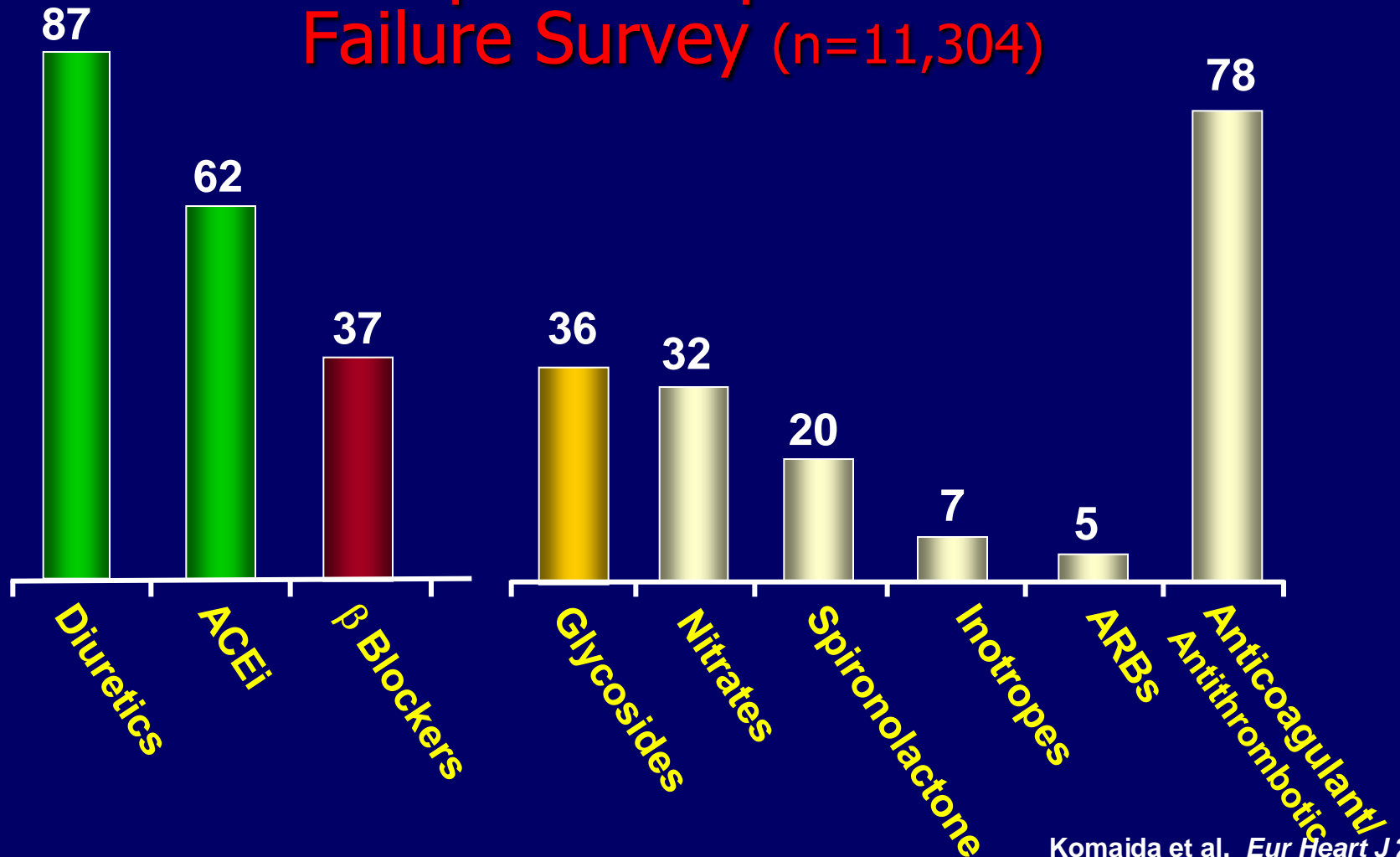


ТОРАСЕМИД ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, индуцированный ангиотензином II



Бета-блокаторы

недостаточно часто назначаются больным с СН в 25 странах Европы: Euro Heart Failure Survey (n=11,304)

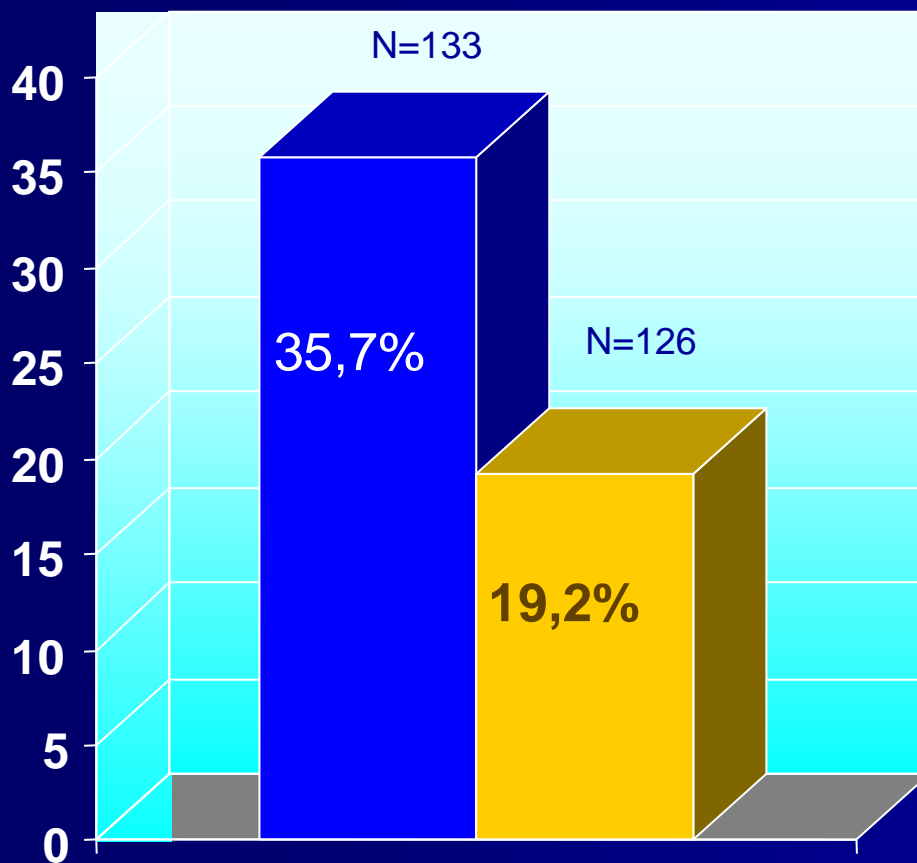


Исследование **ЕНЕСА** – изучение воздействия Небиволола на функцию ЛЖ у пожилых больных с ХСН

70 центров, 260 больных ХСН II-IV ФК по NYHA, срок лечения – 8 мес.

Улучшение ФВ ЛЖ

% увеличения
ФВ ЛЖ



$p=0.008$

■ Небилет
■ плацебо



ESC Guidelines

Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005)

The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology

Authors/Task Force Members: Karl Swedberg, Chairperson,* Göteborg (Sweden) *Writing Committee:* John Cleland, Hull (UK), Henry Dargie, Glasgow (UK), Helmut Drexler, Hannover (Germany), Ferenc Follath, Zurich (Switzerland), Michel Komajda, Paris (France), Luigi Tavazzi, Pavia (Italy), Otto A. Smiseth, Oslo (Norway).
Other Contributors: Antonello Gavazzi, Bergamo (Italy), Axel Haverich, Hannover (Germany), Arno Hoes, Utrecht (The Netherlands), Tiny Jaarsma, Gronigen (The Netherlands), Jerzy Korewicki, Warsaw (Poland), Samuel Lévy, Marseille (France), Cecilia Linde, Stockholm (Sweden), José-Luis Lopez-Sendon, Madrid (Spain), Markku S. Nieminen, Helsinki (Finland), Luc Piérard, Liège (Belgium), Willem J. Remme, Rhoon (The Netherlands)

ESC: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХСН (обновленные 2005)

**С 2005 г. Небилет
рекомендован для
лечения ХСН**

**(Класс
рекомендаций I,
уровень
доказательств A).**

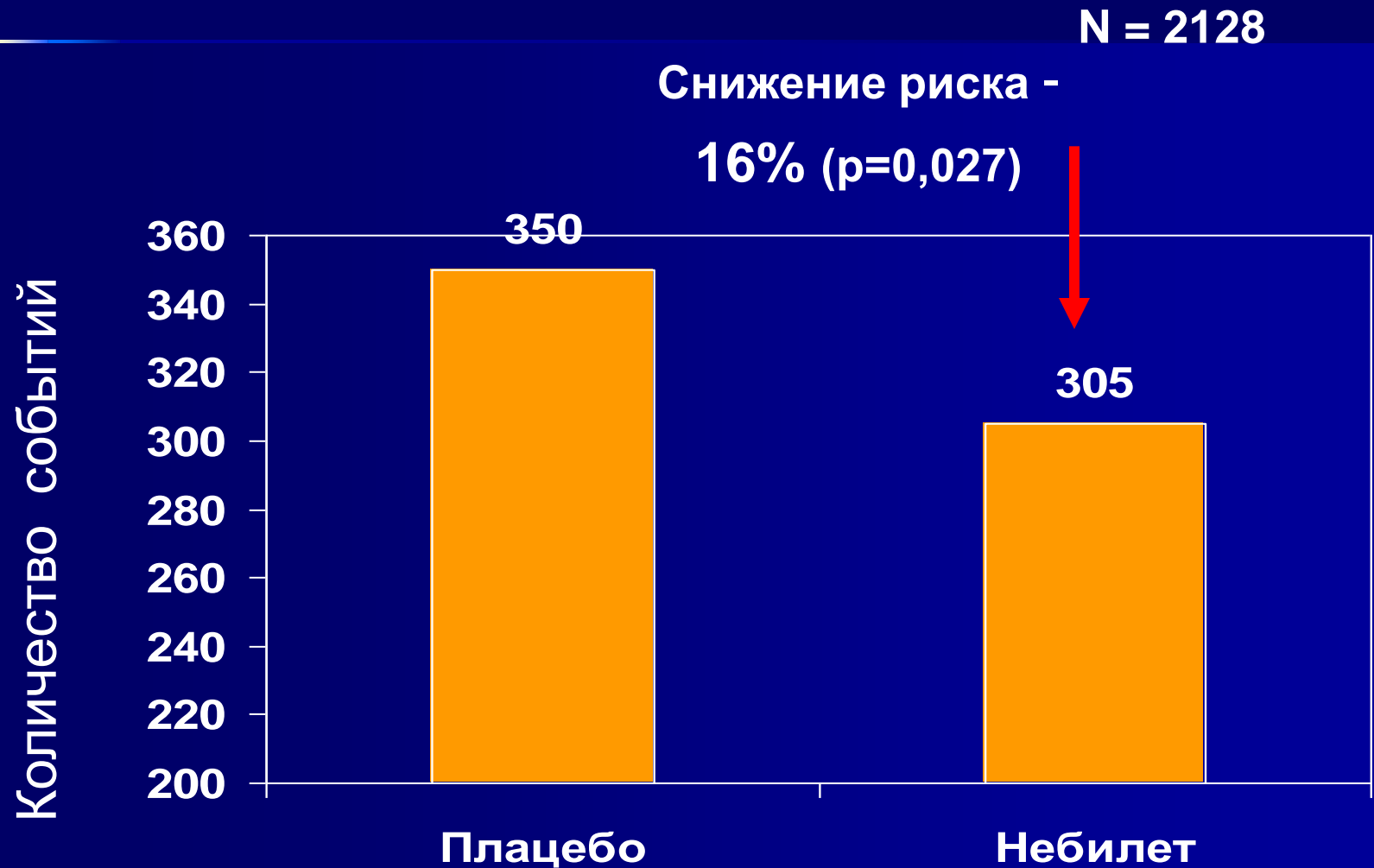
Beta-adrenoceptor antagonists

- Differences in clinical effects may be present between different beta-blockers in patients with heart failure.^{60,61} Accordingly, only bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate and nebivolol can be recommended (Class of recommendation I, level of evidence A).

Новые рекомендации по лечению ХСН (2005)

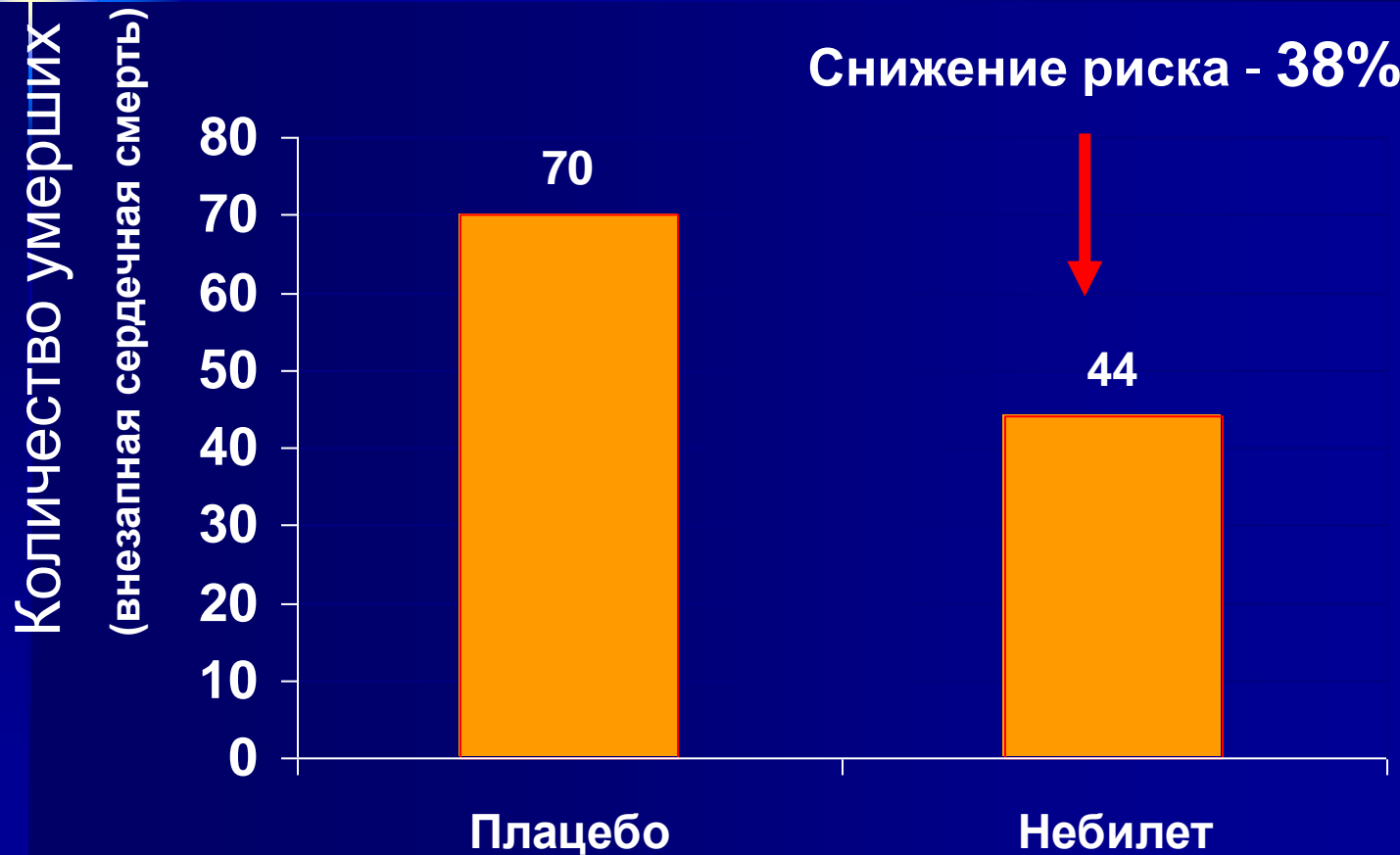
Бета-блокатор	Старт. доза	Титрация (мг/сут.)	Целевая доза (мг/сут.)
Бисопролол	1.25	2.5, 3.75, 5, 7.5, 10	10
Метопролола сукцинат	12.5/25	25, 50, 100, 200	200
Карведилол	3.125	6.25, 12.5, 25, 50	50
НЕБИВОЛОЛ	1.25	2.5, 5, 10	10

Снижение риска ССС и кардиоваскулярных госпитализаций в исследовании **SENIORS**

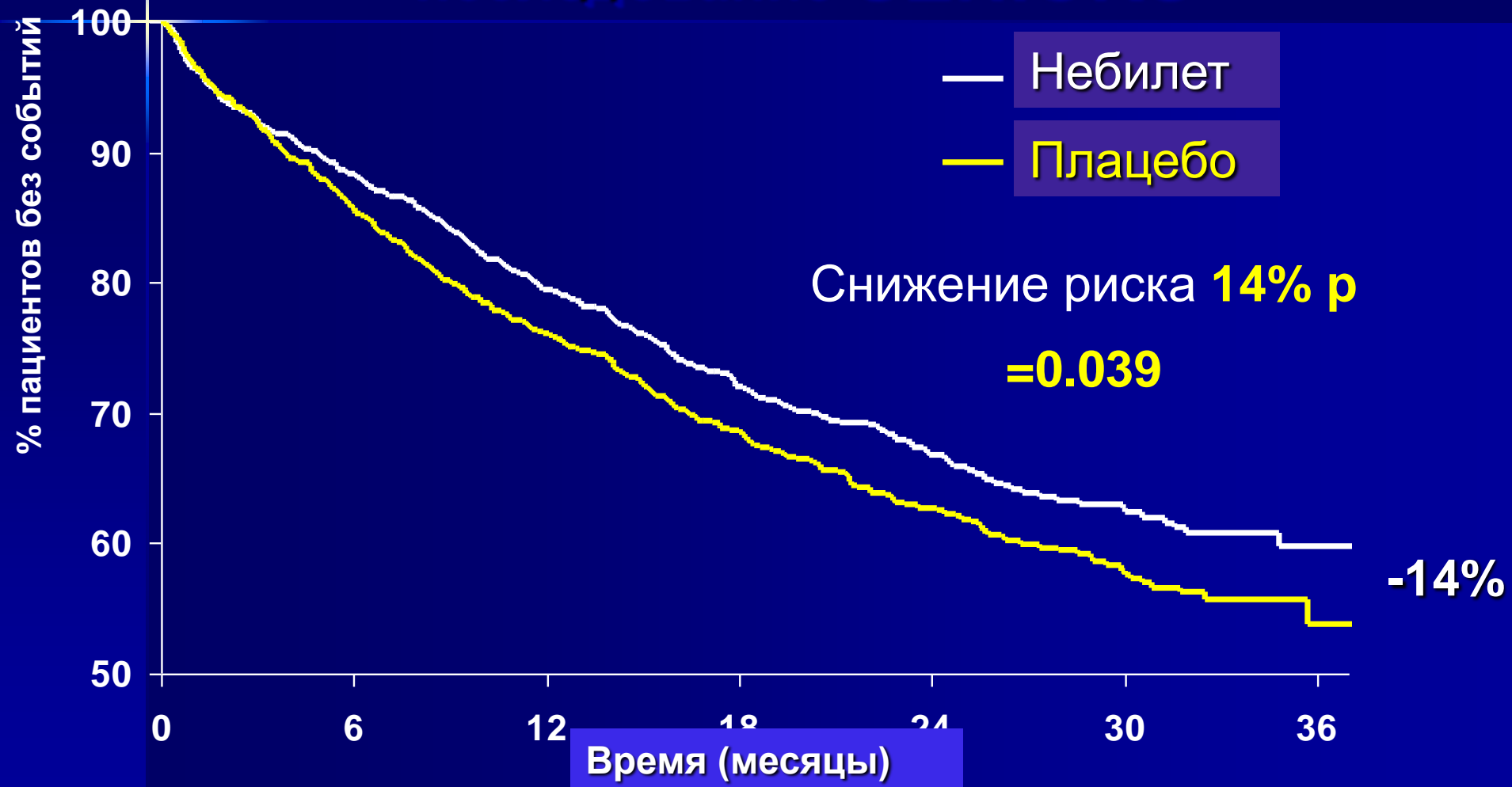


Снижение риска внезапной смерти в исследовании **SENIORS**

N = 2128



Частота летальных исходов и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями в исследовании **SENIORS**

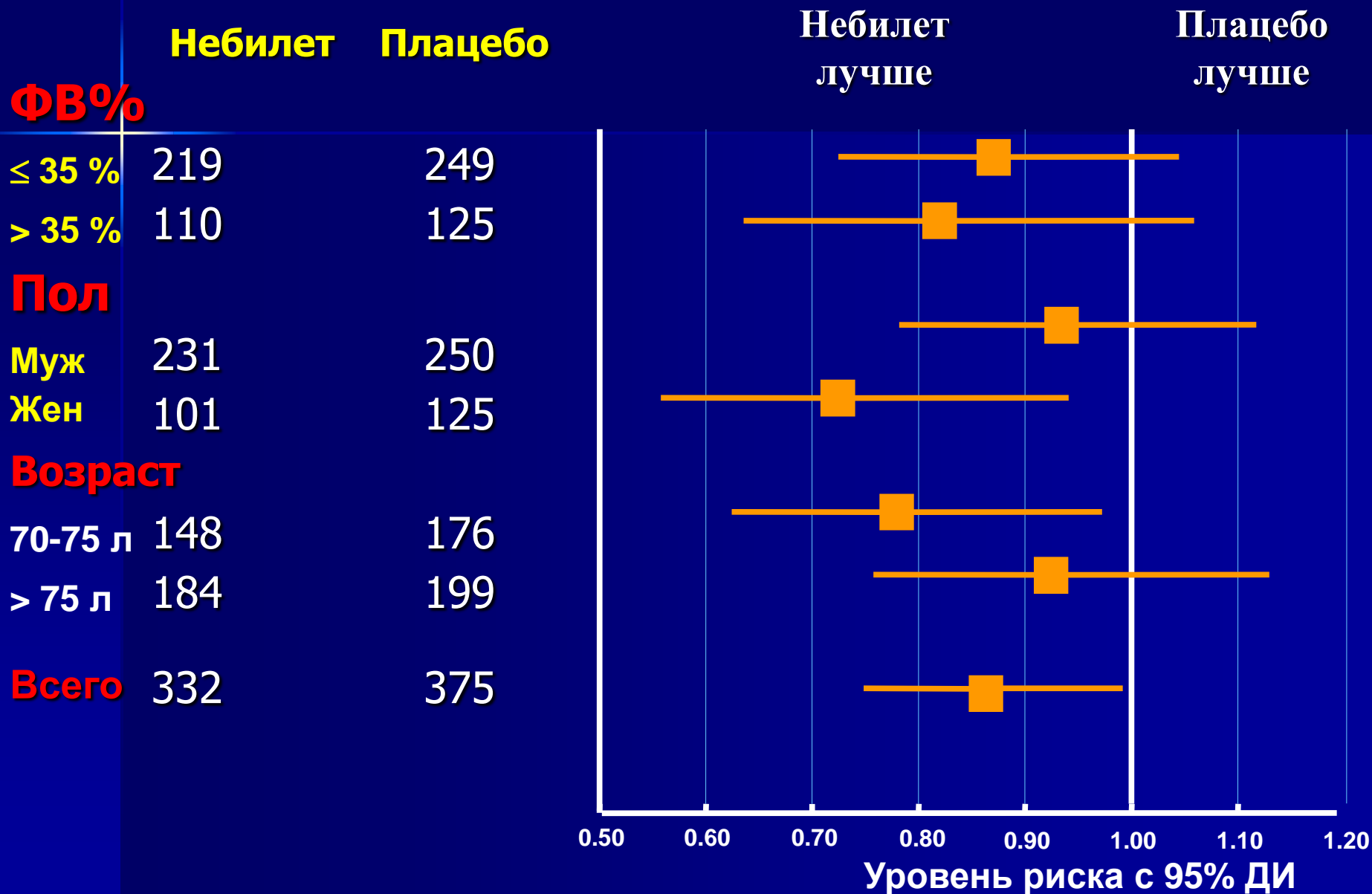


Снижение риска СС осложнений у пациентов (доза 10 мг Небиволола в сутки)

исследование **SENIORS**

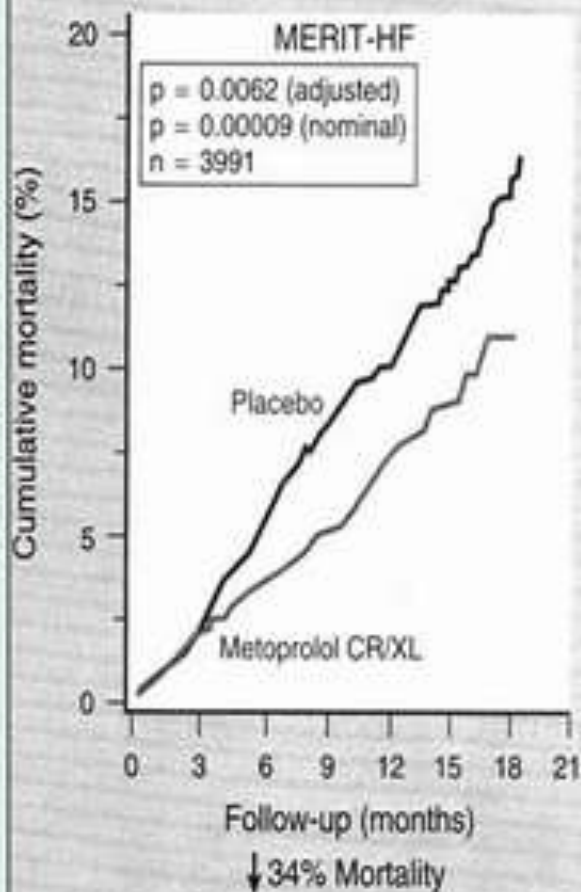
Показатели	Снижение риска	p
Общая смертность	- 24%	0,027
Сердечно-сосудистая смертность	- 29%	0,02
Первичная кон. точка	-27%	< 0,01
Госпитализации (все)	-21%	0,008
Сердечно-сосудистые госпитализации	-26%	0,03
Сердечно-сосудистая смертн. + госпит-ции	- 30%	0,02

Смерть или СС госпитализации - подгруппы

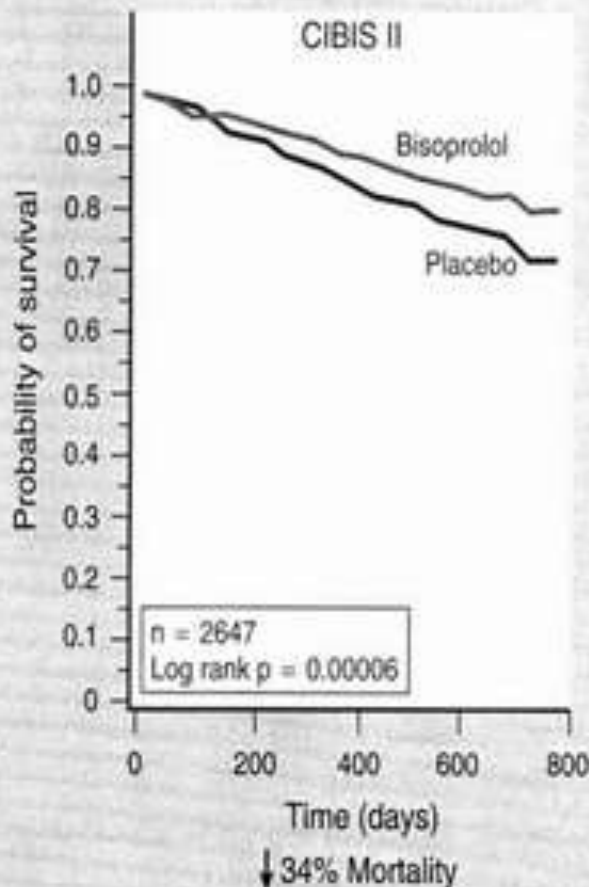


БЕТА-БЛОКАТОРЫ СНИЖАЮТ СМЕРТНОСТЬ

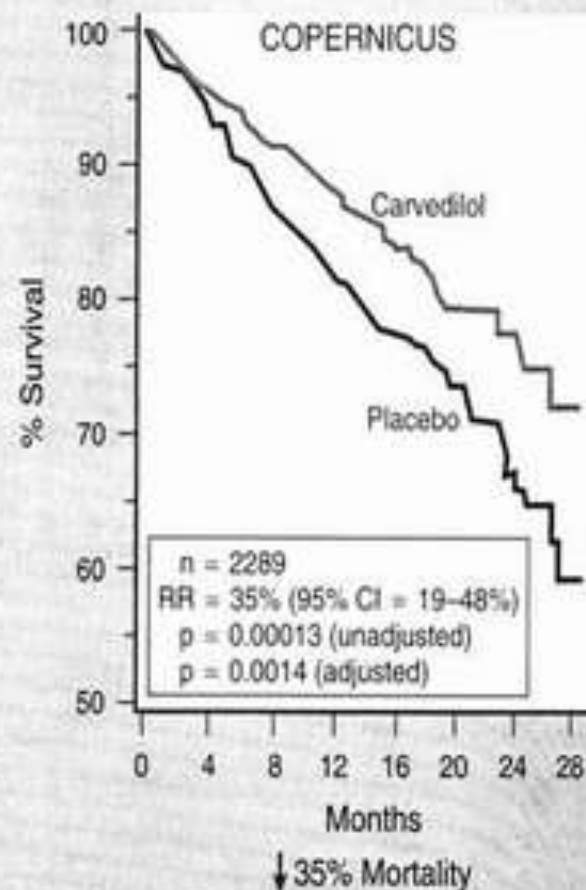
Effect of β -Blockade on Mortality in CHF



Lancet 1999; 353: 2001-07



Lancet 1999; 353:9-13



N Engl J Med 2001; 344: 1651-1658

Как сопоставить результаты исследования **SENIORS** с предыдущими исследованиями ?

Общая смертность

SENIORS versus CIBIS-II

	HR	CI 95%	Rel. Risk
CIBIS II ¹	0.66	0.54 – 0.81	- 34%
SENIORS	0.62	0.43 – 0.89	- 38%
Age < 75.2, LVEF ≤ 35%			

SENIORS versus MERIT-HF

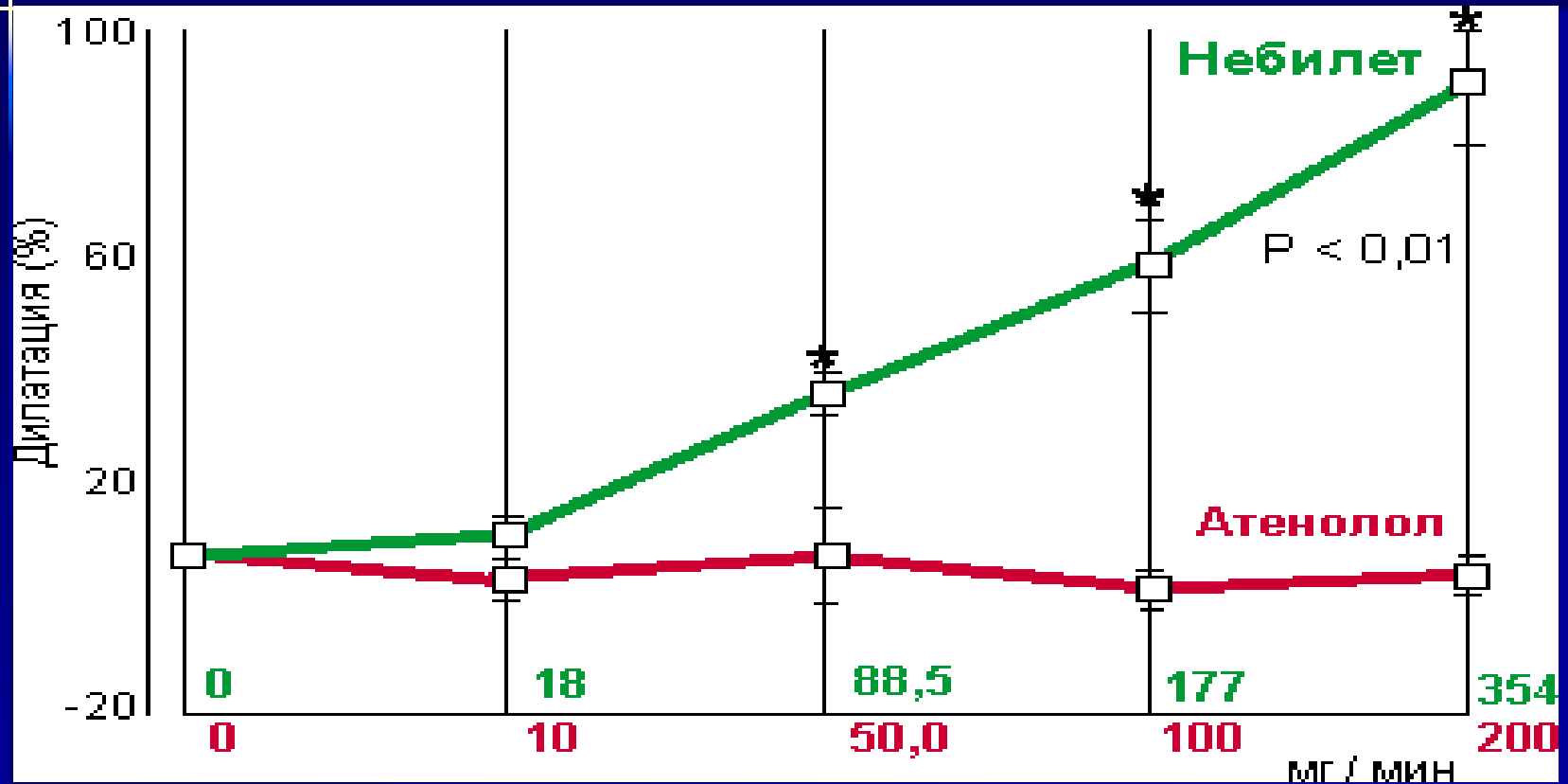
MERIT-HF ²	0.66	0.53 – 0.81	- 34%
SENIORS	0.64	0.45 – 0.91	- 36%
Age < 75.2, LVEF ≤ 40%			

SENIORS versus COPERNICUS

COPERNICUS ³	0.65	0.52 – 0.81	- 35%
SENIORS	0.50	0.23 – 1.09	- 50%
Age < 75.2, LVEF ≤ 25%			

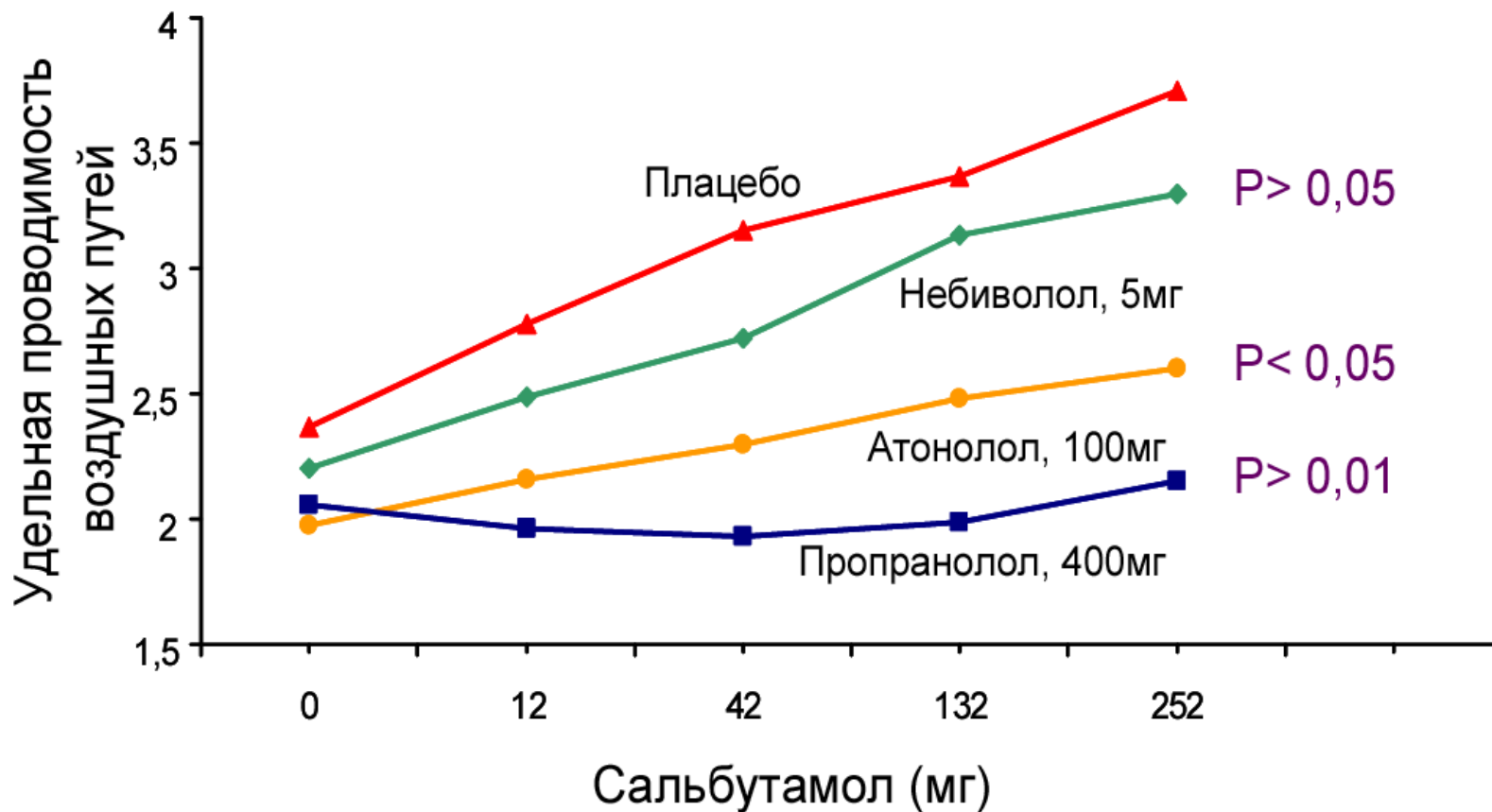
¹ CIBIS II Study group, *Lancet* 1999; 353:9-13; ² MERIT HF Study group, *Lancet* 1999; 353: 475-484; ³ COPERNICUS Study group, *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-1658

Периферический кровоток: воздействие небиволола



Cockroft, J. R. et al.: Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for L-arginine / NO-dependent mechanism. J. Pharmacol. Exper. Therap. 274, 1067-1071 (1995)

Влияние β -адреноблокаторов на проходимость дыхательных путей (в сравнении с плацебо)



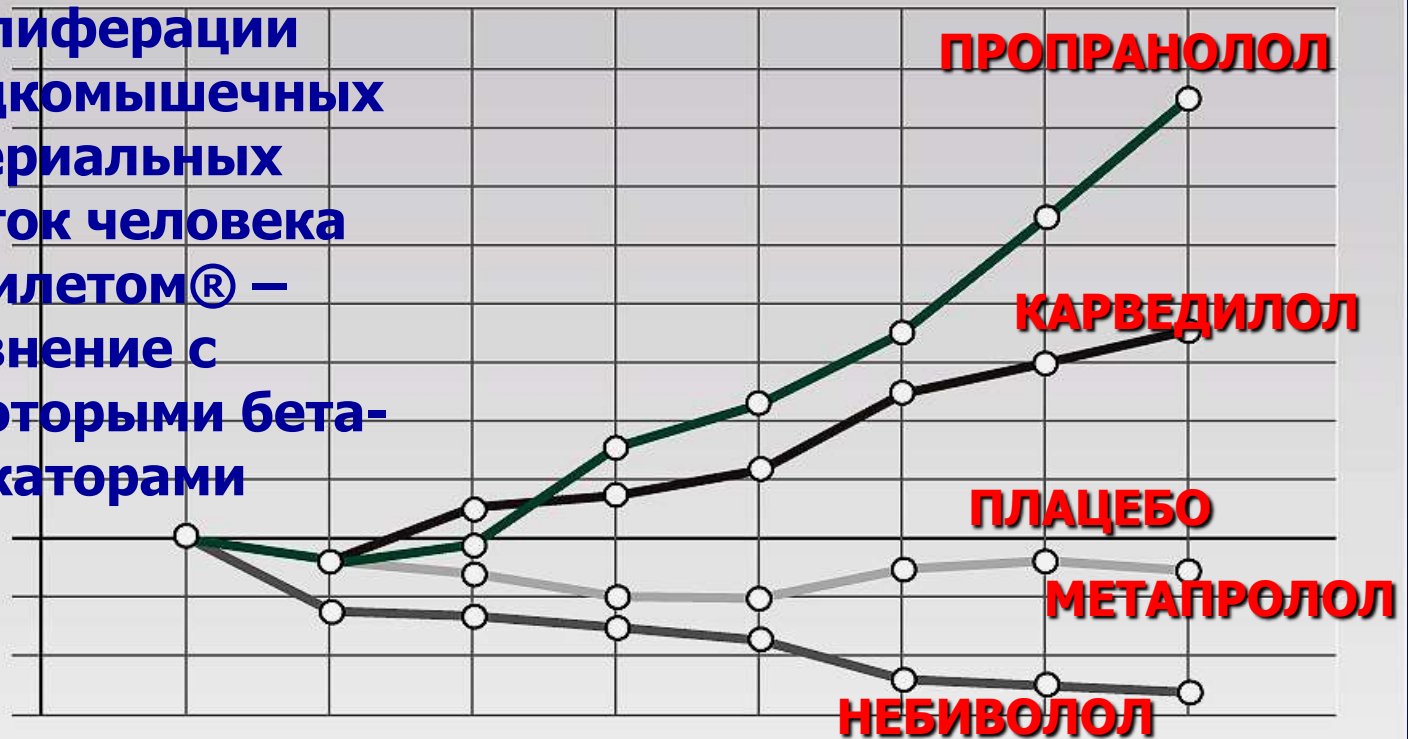
Влияние **небивалола** на показатель ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой

Improvement of maximum walking distance
(Fontaine Stad. II a/b)

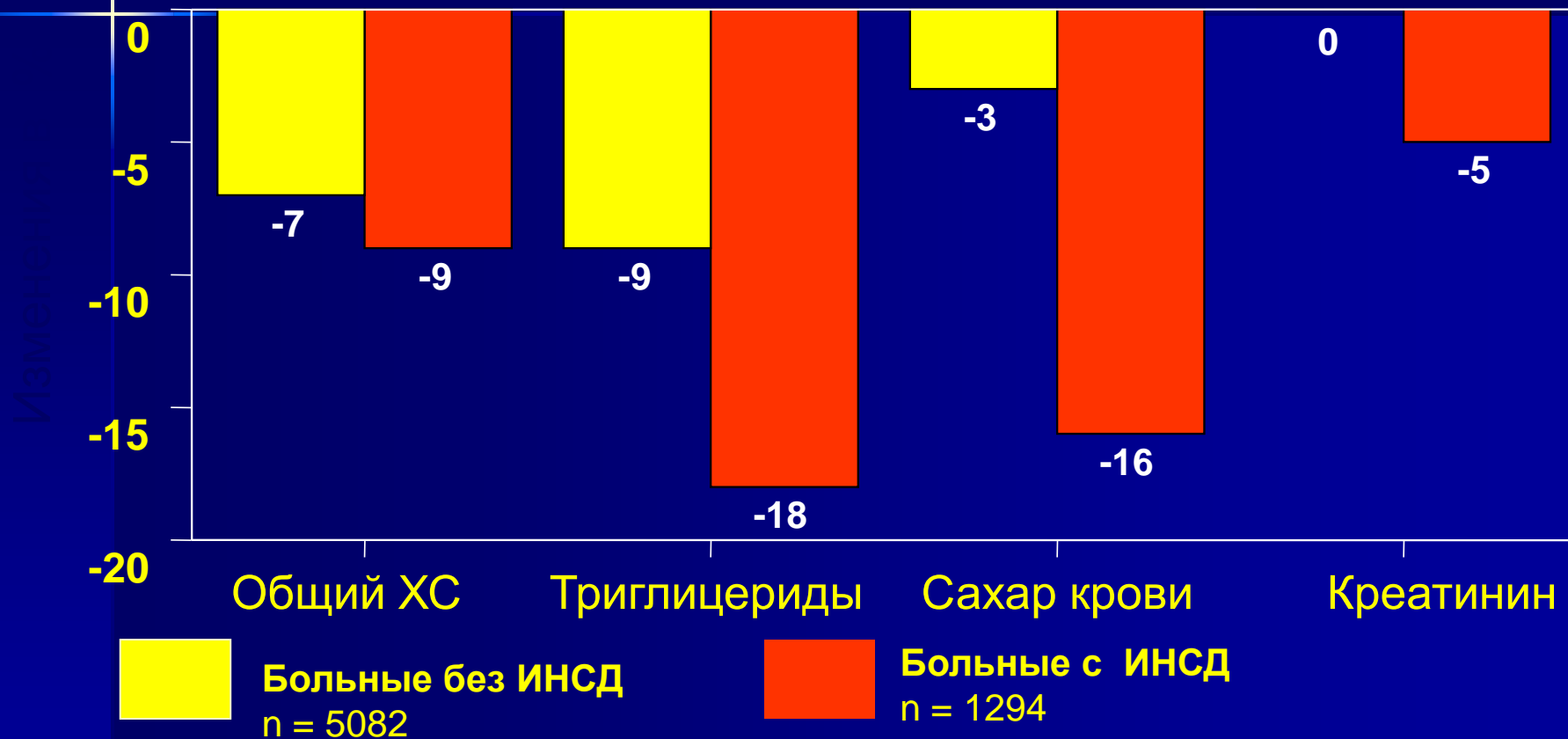


ПЛЕЙЕТРОПНЫЕ СВОЙСТВА НЕБИВОЛОЛА: антипролиферативные

Торможение
пролиферации
гладкомышечных
артериальных
клеток человека
Небилетом® –
сравнение с
некоторыми бета-
блокаторами



ПЛЕЙЕТРОПНЫЕ СВОЙСТВА НЕБИВОЛОЛА: влияние на липидный и углеводный обмен



von Fallois J, Faulhaber HD.

Nebivolol, a beta blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study. Schweiz Rundsch Med Prax. 2001 Mar 15;90(11):435-41.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

	<u>EPHESUS*</u>	<u>RALES**</u>
Препарат	<ul style="list-style-type: none"> • Эплеренон (Инспра) 	<ul style="list-style-type: none"> • Спиринолактон
Дизайн исследования	<ul style="list-style-type: none"> • В-блокаторы принимали 75% • Смертность в группе плацебо 14% • Первичные конечные точки – общая смертность и КВ смертность/госпитализации 	<ul style="list-style-type: none"> • В-блокаторы принимали 10% • Смертность в группе плацебо 25% • Первичной конечной точкой было изучение общей смертности
Пациент	<ul style="list-style-type: none"> • Пост-ИМ ХСН (16 мес наблюдения) • Класс II, III ХСН (сред ФВ 33%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Хроническая, тяжелая СН (24 мес наблюдения) • Класс III, IV ХСН (сред ФВ 25%)
СН эффект	<ul style="list-style-type: none"> • Значительное снижение заболеваемости и смертности 	<ul style="list-style-type: none"> • Значительное снижение заболеваемости и смертности
Переносимость	<ul style="list-style-type: none"> • Число случаев гинекомастии было несколько ниже в группе инспры, чем в группе плацебо (0.5% vs 0.6%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Значительное повышение частоты случаев гинекомастии в группе спинолактона в сравнении с плацебо (9% vs 1%)

Частота побочных эффектов на половые гормоны, связанных со спиронолактоном

The New England
Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 341

SEPTEMBER 2, 1999

NUMBER 10



THE EFFECT OF SPIRONOLACTONE ON MORBIDITY AND MORTALITY
IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE

Endocrine disorders

Gynecomastia in men†

Breast pain in men†

Gynecomastia or breast pain
in men†

Плацебо (%) Спинонолактон (%)

26 (3) 84 (10)

8 (1) 55 (9)‡

1 (0.1) 10 (2)§

9 (1) 61 (10)‡

P<.001

EPHESUS: нет различий в частоте побочных эффектов, связанных с половыми гормонами между инспрой и плацебо

Males

Females

Gynecomast
ia

Mastodyn
ia

Either

Abnorma
l vaginal
bleeding

INSPRA

0.4%

0.1%

0.5%

0.4%

ТЕРАПИЯ ИНТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

- **Дигиталис**
- **Антагонисты бета-адренергических рецепторов**

Добутамин

Допамин

- **Ингибиторы фосфодиэстеразы**

Милренол

Цилостазол

- **Кальций-чувствительные агенты**

Левосимендан

Фармакотерапия СН с систолической дисфункцией ЛЖ

	Выживаемость / заболеваемость Обязательное назначение	Симптоматическое лечение
NYHA I	?ИАПФ / БРА при непереносимости ИАПФ Продолжать АА, если после ОИМ Добавить ББ, если после ОИМ	Уменьшить дозу / отменить диуретик
NYHA II	ИАПФ как препарат первой линии / БРА при непереносимости ИАПФ Продолжать АА, если после ОИМ Добавить ББ, если после ОИМ	+/- Диуретик в зависимости от степени задержки жидкости
NYHA III	ИАПФ +БРА / БРА при непереносимости ИАПФ, ББ, добавить АА	+ Диуретик + Дигиталис, если остается манифестным
NYHA IV	Продолжать ИАПФ + БРА + ББ + АА	+ Диуретик + Дигиталис + временная инотропная поддержка

Фармакотерапия СН с диастолической дисфункцией ЛЖ

- **Ингибиторы АПФ** способны непосредственно улучшать расслабление и податливость миокарда и оказывать долговременный эффект за счет антигипертензивного действия, уменьшения степени гипертрофии и фиброза.
- **Диуретики** могут быть необходимы при перегрузке жидкостью, но должны использоваться с осторожностью так, чтобы не вызвать чрезмерного снижения преднагрузки.
- **Бета-блокаторы** должны назначаться с целью урежения ЧСС и увеличения удельного веса диастолы
- С той же целью могут использоваться блокаторы кальциевых рецепторов группы **верапамила**
- **БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНА II** - высокие дозы достоверно снижают частоту госпитализаций.



*СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ*