

Миокардиты:

этиология, клиника, лечение

профессор кафедры терапии фПК и

ПП Резник Инна Ильинична

**«Кто ищет – вынужден
блуждать»**

**Иоганн
Вольфганг Гете
(Фауст)**

- По определению Н. Р. Палеева,(1997) миокардит - **это поражение сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера**, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических или физических факторов, а также поражения, возникающие при аллергических и аутоиммунных заболеваниях

К вопросу об актуальности проблемы...

Регистр

**ПО ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ У ВЗРОСЛЫХ, Fabre K. и
Sheppard M.N.**

(2006г)

- при морфологическом анализе сердец людей, умерших внезапно, миокардит был выявлен в 8,6% случаев
 - *при жизни никто из них не наблюдался у врача*

К вопросу об актуальности проблемы...

- Современное представление о распространенности миокардитов основано на эпидемиологических исследованиях, выполненных на юге (Carniel E, 2004) и севере Европы (Kyto V, 2007), а также на исследовании Myocarditis Treatment Trial 1995г. Показано, что встречаемость миокардита составляет от 0,12 до 12%
- Анализ биоптатов позволил установить, что у пациентов с симптомами недостаточности кровообращения миокардит встречается **в 9,6% случаев**
- Выявлено некоторое превалирование мужчин

Этиология миокардитов

Инфекционно-токсическая .

1.

Вирусные

2.

Бактериальные

1. В Европейской популяции самой частой причиной миокардитов являются **вирусы**: аденовирусы и энтеровирусы, включая вирусы Коксаки . *Самыми частыми вирусными геномами, выявленными в миокардиальных биоптатах, был парвовирус B19 и вирус герпеса человека 6 типа.*

В Европейской популяции частота встречаемости цитомегаловируса, вируса простого герпеса и вируса Эпштейна-Барр снизилась, зато частота ассоциаций двух и более вирусов возросла до 25%

Частота поражения миокарда в период эпидемии, вызванной вирусами гриппа А и В, составляет 8-12%, а клиническая картина развивается у 1,4% больных

Вирусы гепатита В и С

ВИЧ

Этиология миокардитов

Инфекционно-токсическая .

1. Вирусные
2. Бактериальные

2. Бактериальные миокардиты развиваются значительно реже, чем вирусные.

Среди бактериальных агентов, вызывающих миокардит, наибольшее значение приобретают внутриклеточные микроорганизмы - **Chlamydia**. Инфицированность этим возбудителем достигает 50%.

Среди других микроорганизмов значимое влияние на частоту возникновения миокардитов оказывают **Corynebacterium diphtheriae**, **Haemophilus influenzae**, **Legionella pneumophila**, **Mycobacterium tuberculosis**, **Streptococcus A**, и др.

Этиология миокардитов

токсическое	прямое токсическое действие на миокард лекарственных препаратов и обусловленная препаратами реакция <u>гиперчувствительности, которая реализуется в эозинофильном миокардите.</u>
Аутоиммунные (у лиц, страдающих коллагенозами, ревматоидным артритом, НЯК)	у пациентов, страдающих системными заболеваниями. Развивающийся синдром Чардж-Стросса, (болезнь Куссмауля-Майера) онкологический процесс любой локализации, гиперэозинофильный синдром, глистная инвазия, паразитарные инфекции, вакцинации против столбняка и оспы может привести к развитию эозинофильного миокардита который относится к числу неблагоприятно протекающих миокардитов и сопровождается быстро прогрессирующей застойной недостаточностью кровообращения, эндокардиальным фиброзом и образованием пристеночных тромбов с последующим кардиоэмболическим синдромом.
При других состояниях	1 некротизирующий эозинофильный миокардит, характеризующийся <u>высокой скоростью нарастания симптомов недостаточности кровообращения и крайне неблагоприятный прогноз;</u> 2 - идиопатический гигантоклеточный миокардит Течение болезни крайне неблагоприятное. Болезнь поражает подростков.

Классификация миокардитов

I. По этиологии и патогенетическим вариантам

1. Инфекционные и инфекционно-иммунные

- Вирусные
- Инфекционные
- Спирохетозные и др.

2. Аутоиммунные

- Лекарственные
- При системных заболеваниях соединительной ткани
- Ожоговые, трансплантационные и др.

3. Токсико-иммунные

- **Тиреотоксические**
- **Уремические**
- **Алкогольные**

II. Патогенетическая фаза

- *Инфекционно-токсическая*
- *Аутоиммунная*
- *Дистрофическая*
- *Миокардиосклеротическая*

III. Распространенность

- *Очаговый*
- *Диффузный*

IV. Клинические варианты

- Псевдокоронарный
- Декомпенсационный
- Псевдоклапанный
- Аритмический
- Тромбоэмболический
- Смешанный
- Малосимптомный

V. Варианты течения

- острый миокардит легкого течения
- острый миокардит тяжелого течения
- *миокардит рецидивирующий*
- *хронический миокардит*

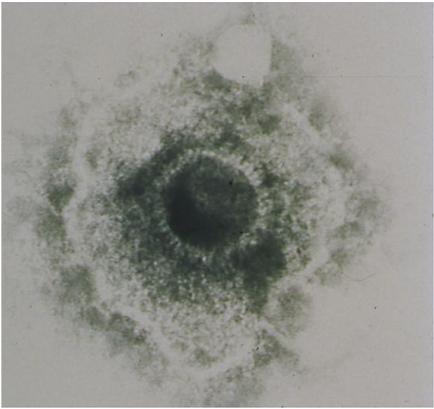
Инфицированность ВПГ среди взрослых

- ***Заболеваемость ПГ:***
- **Занимает 2 место после гриппа.**
- **Клинически проявляется у 60-70% инфицированных.**
- **Возрастает в осенне-зимний период.**
- **У 50% инфицированных наблюдаются ежегодные рецидивы заболевания.**

Смертность от герпесвирусной инфекции:

Занимает 2 место после гриппа и равна 15,8% от всех вирусных инфекций.

Герпесвирусы человека



Альфа-герпесвирусы

- Вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) **орофарингеальный герпес (десны и слизистые оболочки рта), лабиальный герпес, герпес кожи, офтальмогерпес**
- Вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) **неонатальный герпес, генитальный герпес,**
- Вирус Варицелла зостер (ВЗВ) **ветряная оспа, опоясывающий герпес**

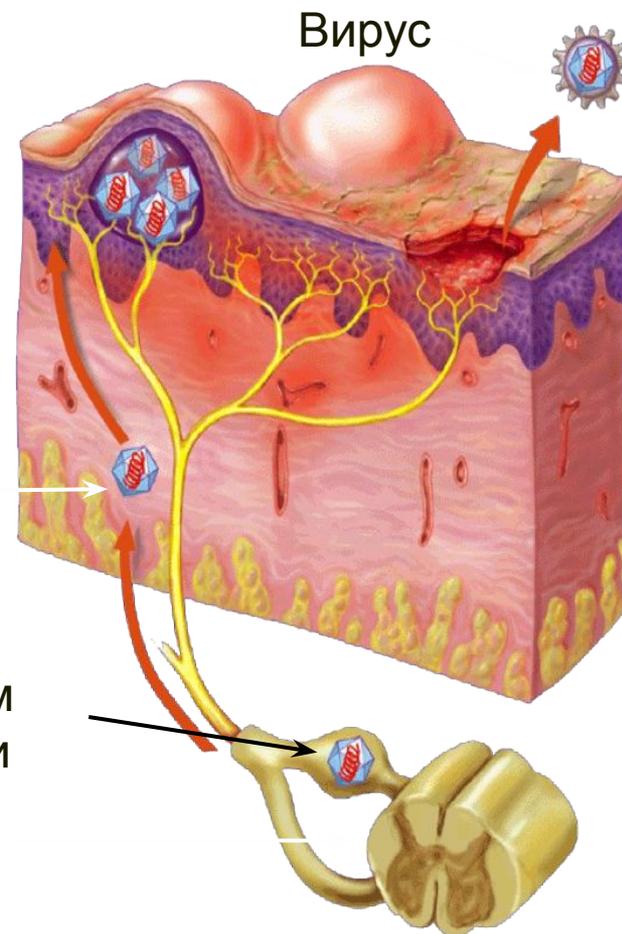
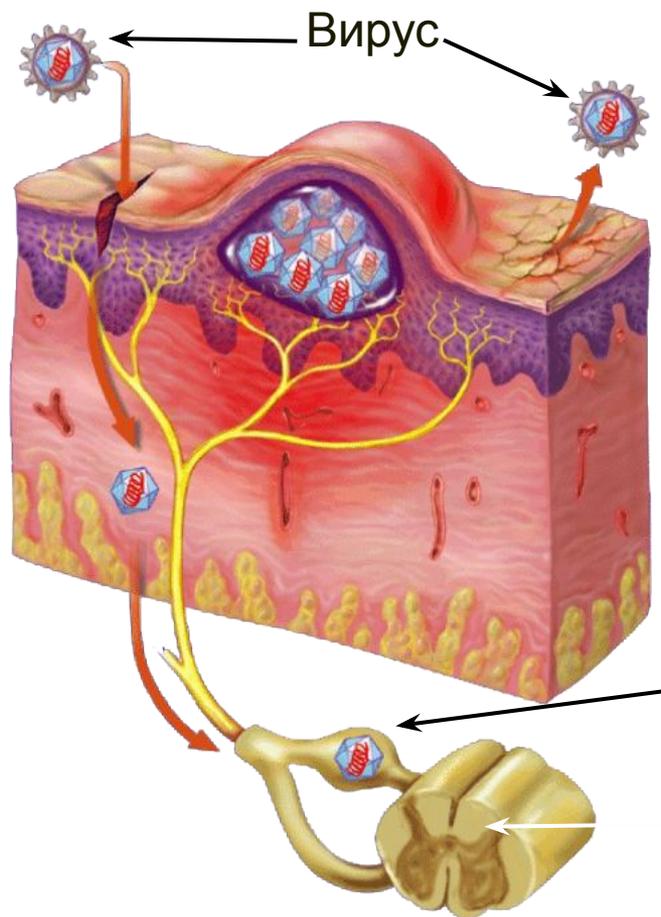
Бета-герпесвирусы

- Цитомегаловирус (ЦМВ) **врожденные повреждения ЦНС, ретинопатии, интерстициальный пневмонит, гепатит, энтероколит при СПИДе, цитомегалия при иммунодефиците и трансплантации органов**
- герпес вирус человека 6-го-7 типа **внезапная экзантема (эритема новорожденных), синдром хронической усталости и иммунной депрессии**

Гамма-герпесвирусы

- Вирус Эпштейна - Барр (ЭБВ) **инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, В-клеточная лимфома,**
- герпес вирус человека 8-го типа **саркома Капоши**

Патогенез ВПГ - инфекции



Клинический полиморфизм герпетической инфекции

герпес-ассоциированная
мультиформная эритема
(ГАМЭ)

неонатальный герпес
(герпес
новорожденных)

простой герпес кожи
и слизистых (лабиальный,
генитальный, других
локализаций)

офтальмогерпес
(конъюнктивит, кератит и
др.)

**герпесви
русы**



**Поражение висцеральных
органов**

нейрогерпес
(герпетический энцефалит
и энцефаломенингит,
эпилептоидный статус)

герпетический уретрит, простатит, аднексит

вторичное бесплодие, невынашивание беременности

- **Хронические герпесвирусные инфекции обуславливают постоянную антигенную нагрузку, что приводит к угнетению и истощению иммунных реакций.**
- **Вирусы герпеса способны размножаться в эндотелии сосудов, нервной системе, вызывая и поддерживая в них воспалительные процессы.**
- **Воспалительные процессы сосудистой стенки и нервной системы являются одним из пусковых факторов метаболических дисстрессов.**
- **Постоянная антигенная нагрузка и индуцированное ей воспаление может со временем привести к развитию порочного круга хронического воспаления в различных органах, включая сердечно-сосудистую систему.**



Лабораторные методы диагностики

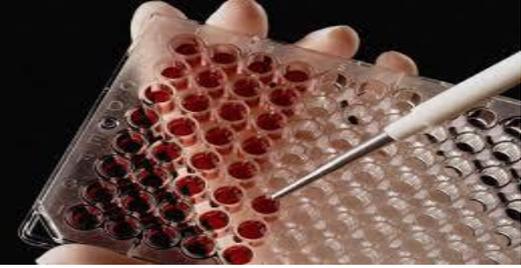
- **ПРЯМЫЕ МЕТОДЫ:**

- Обнаружение генома герпесвирусов: полимеразная цепная реакция (ПЦР)

ПЦР используют для выявления и определения концентрации ДНК герпесвирусов в различных биологических жидкостях (кровь, СМЖ, моча, слюна, цервикальный секрет) и тканях (биоптаты, операционный материал).

- **КОСВЕННЫЕ МЕТОДЫ:**

- Выявление специфических иммуноглобулинов М и G методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также определение индекса авидности IgG.



Оценка результатов ИФА крови

Результаты ИФА предназначены для определения формы герпесвирусной - острой, латентной, активной (вследствие реактивации).

- При **острой инфекции** выявляют IgM и/или низкоавидные IgG антитела.
- При первичном заражении вирусом на 5–7 день вырабатываются IgM, через 10–14 дней – низкоавидные -IgG, затем постепенно авидность антител увеличивается, они становятся высокоавидными.
- IgM в большинстве случаев исчезают через 1-2 месяца, низкоавидные IgG – через 1–3 месяца, высокоавидные антитела класса IgG циркулируют в крови носителя пожизненно

Оценка результатов ИФА анализа крови

- При **латентной** инфекции в крови присутствуют только высокоаффинные IgG антитела.
- При **активной** герпесвирусной инфекции вследствие реактивации или реинфекции вируса возможно выявление IgM (в меньшем титре и на протяжении более короткого временного периода по сравнению с острой формой инфекции) и высокоаффинные IgG антитела.
- Титр или количество IgG антител не отражает степени репликативной активности герпесвирусов и не может служить основанием для постановки диагноза **активной** герпесвирусной инфекции и назначения специфической противовирусной терапии.

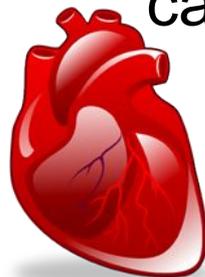


Патогенез миокардита (I фаза, острая. 1-7 день)

Генетическая предрасположенность

Инфекционный
(вирусы, бактерии,
грибы и пр.)

Прямое
микробное
повреждение



Неинфекционный
(лекарства, токсины, СКВ,
саркоидоз и пр.)

Прямое и
непрямое
токсическое
повреждение



Острый миокардит
Смерть кардиомиоцитов,
высвобождение цитокинов,
активация иммунной системы.

Скрытые антигены
Антигенная
мимикрия
Активация
аутореактивных Т-
лимфоцитов, синтез
аутоантител



Патогенез миокардита (II фаза, подострая. 7-30 день)

Острый миокардит

- Микробные частицы элиминированы
- Разрешение воспаления

Выздоровление

- Микробные частицы остаются
- Продолжающееся воспаление

Аутореактивный миокардит

- Нет микробных частиц или лекарств
- Продолжающееся воспаление

Хронический миокардит

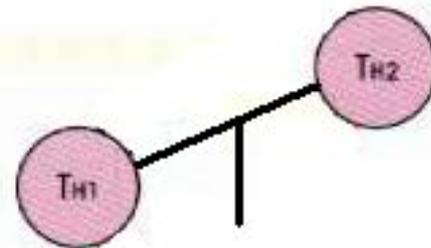
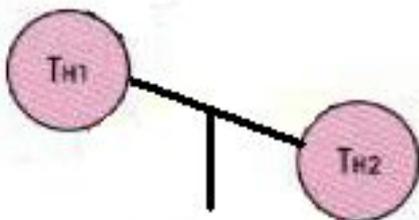


Взаимодействие Th1 и Th2 субпопуляций лимфоцитов

Активация Т-клеточного звена иммунной системы

Активация В-клеточного звена иммунной системы

**ИНФ
γ**

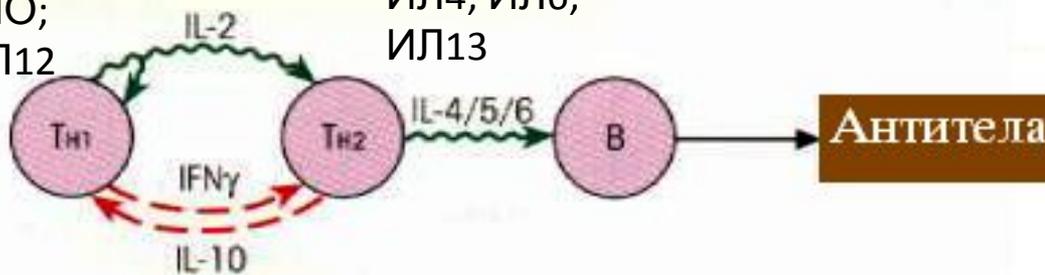


**ИЛ
4**

Взаимодействие звеньев иммунной системы

ИЛ1; ФНО;
ИФН; ИЛ12

ИЛ4; ИЛ6;
ИЛ13



Антитела

Клиника

- Миокардит характеризуется **широким спектром симптомов**: от невыраженной одышки и неинтенсивных болей в грудной клетке, проходящих, как правило, самостоятельно, до кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной смерти.
- *Выраженные различия клинической картины болезни делают вопросы дефиниции, классификации и лечения миокардита крайне сложными.*

Клиническая картина миокардита

Боли в левой половине грудной клетки	62-80%
Выраженная слабость и утомляемость	22-59%
Мышечные и суставные боли	4-40%
Лихорадка, повышение температуры тела	35-53%
Одышка	50-60%
Сердцебиение и тахикардия	45-80%
Выявление третьего тона	32%
Ослабление тонов сердца	40-80%
Систолический шум	15-50%
Кардиомегалия (по ЭХОКГ или рентгенографии)	13-52%
Снижение фракции выброса	35-56%
Изменения на ЭКГ	40-80%
Повышение кардиоселективных ферментов	23-40%

В силу стертости и малоспецифичности симптоматики хронического миокардита диагностика его весьма затруднительна.

Миокардитический континуум

Врач должен искать объяснение неспецифичным симптомам, анализируя предшествующие заболеванию события (простудные заболевания, вакцинация, прием нового препарата, токсические воздействия и т.д.)

Если удастся выстроить четкую череду событий от возможного воздействия на миокард до появления симптомов недостаточности кровообращения и аритмий, то изначально неспецифические симптомы приобретают характер диагностически значимых

Острый миокардит

- Под «**острым миокардитом**» понимают воспалительные поражения сердца, которые имеют отчетливое начало и конец заболевания при, как правило, ярких клинических проявлениях
- Развиваются на фоне других инфекционных заболеваний, как системного характера (корь, ветряная оспа), так и локализованного характера (острые пневмонии).
- Возбудители, вызывающие острый миокардит (вирусы и бактерии) всегда элиминируются и, как правило, не вызывают хронических заболеваний.
- Острый миокардит, несмотря на нередко яркие клинические проявления, как правило, не приводит к развитию хронической сердечной недостаточности

Хронический миокардит

О «хроническом миокардите» следует думать если клинические и лабораторные критерии воспаления сердечной мышцы сохраняются более полугода.

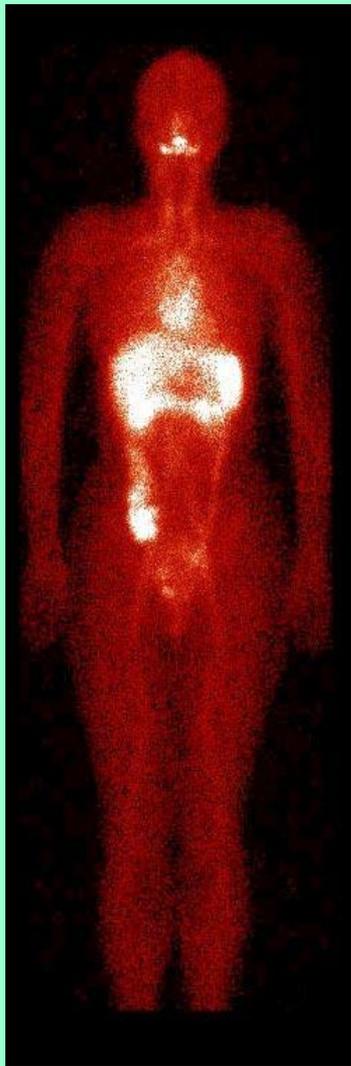
«Миокардит затяжного течения» - если данное заболевание длится от 3 до 6 месяцев.

Хроническое течение миокардита связано:

- с наличием хронической внутриклеточной инфекции в организме или очагов хронической инфекции
- с развитием аутоиммунного компонента воспаления
- с развитием фиброза в миокарде, который в значительной степени обуславливает выраженность клинической картины и длительность течения заболевания

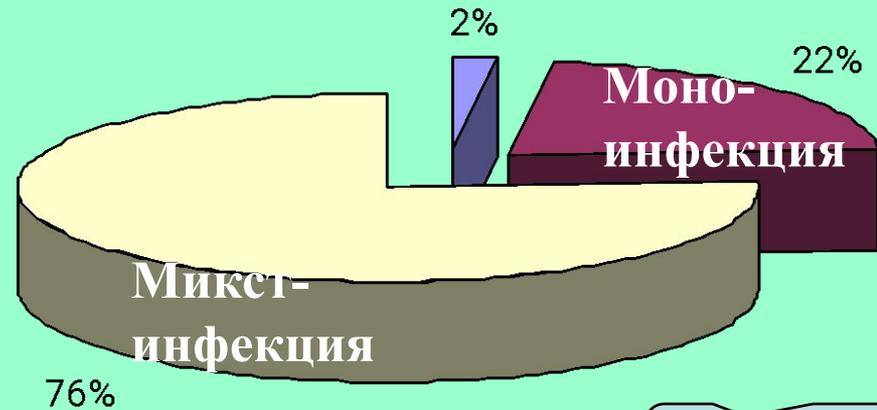
Частота встречаемости хронической инфекции при хроническом миокардите

Очаговая инфекция – 80% Хроническая внутриклеточная инфекция – 98%



72%

20%



Герп+Э-Б - 17%

Герп+Хлам - 39%

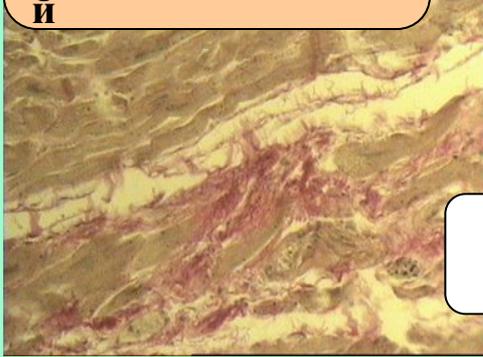
Герп+Токс - 38%

Хлам+Токс - 16%

NB! Инфекция обнаруживается в крови, но не в миокарде!

Фиброзные изменения в ткани сердца при хроническом миокардите

Очаговый
Заместительный
Интерстициальный



О.миокардит

Диффузный
Избыточный
Интерстициальный
Периваскулярный



Хр.миокардит

Диффузный

Очаговый

Фиброз

Заместительный

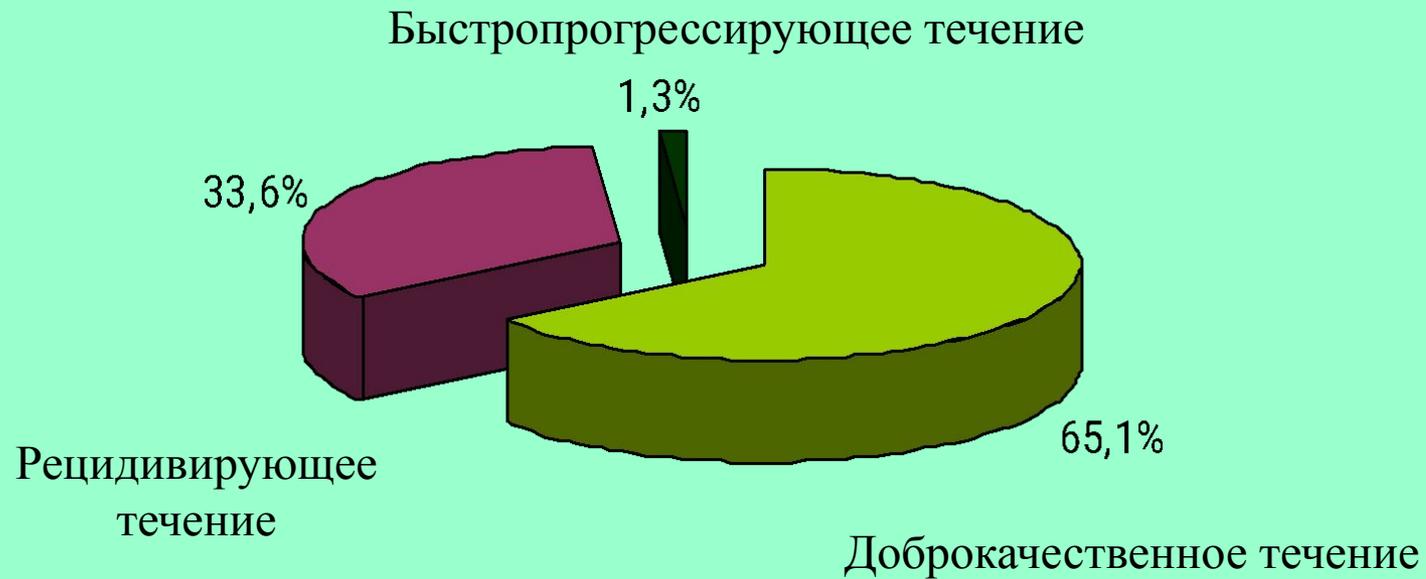
Избыточный

Периваскулярный

Интерстициальный



Варианты течения и исходы хронического миокардита (n=152)



**Форма миокардита, не предусмотренная
классификациями**

Миокардит Абрамова-Фидлера

**диагноз относится к числу укоренившихся
врачебных заблуждений**

ЭКГ диагностика

- формирование отрицательного зубца Т
- Специфических изменений нет

Важно выявление нарушений ритма и проводимости, мерцательной аритмии и блокад ножек пучка Гиса

Рентгенограмма грудной клетки

- Специфических изменений нет

Информация о конфигурации сердца, кардиоторакальном индексе и выраженности легочной гипертензии.

Рутинные лабораторные показатели

- Специфических изменений нет
- СОЭ - выше нормы,
- Увеличение или снижение числа лейкоцитов (сдвиг влево нехарактерен)
- важен мониторинг числа эозинофилов (гиперэозинофилия)

Исследование уровня кардиоспецифических ферментов

- КФК, МВ фракция КФК
- Тропонины

Исследование уровня кардиоспецифических ферментов

- Специфических изменений нет
Повышение уровня тропонина (возможно при значительном количестве клинических состояний - ТЭЛА, сепсис, миокардиты, ОИМ, травмы сердца, развитие тахикардий, а также при обратимой систолической дисфункции левого желудочка, обусловленной выраженным эмоциональным напряжением)

Исследование уровня цитокинов.

- Повышение уровня интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли α статически выше, чем у больных ОИМ
- Прогностическое значение: чем выше уровень
- интерлейкина-10, тем более вероятен неблагоприятный прогноз

Аускультация сердца

- ослабление первого тона

Эхокардиографические исследования

- Специфических изменений нет

Эффективный метод мониторинга полостей сердца, ФВ и других показателей в ходе проводимого лечения

Магниторезонансная томография сердца.

- самый информативный метод визуализации очагов воспаления в миокарде и повреждения, некроза **МИОЦИТОВ**

- Для окончательного *подтверждения диагноза миокардит необходима **эндомиокардинальная биопсия (ПЦР-диагностика биоптатов)***, особенно в случаях, когда уточнение генеза сердечной недостаточности и угрожающих жизни нарушений ритма становится первоочередной задачей.
- Данные, полученные при радиоизотопном сканировании миокарда, МРТ, ЭхоКГ и биохимических исследованиях *позволяют только предполагать наличие миокардита*

Алгоритм диагностики миокардита (Дерюгин М.В., Бойцов С.А., 2005)

Верификация воспаления и фиброзирования в миокарде:

- Эндомиокардиальная биопсия
- Томосцинтиграфия сердца с РФП, тропными к воспалению
- МРТ и КТ сердца с контрастированием

Выявление ремоделирования и дисфункции сердца:

- Электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ
- Эхокардиография

Анализ жалоб, анамнеза заболевания, результатов врачебного осмотра

Доказательство активности иммуновоспалительного процесса и повреждения кардиомиоцитов:

- Кардиоселективные ферменты и белки (КФК, ЛДГ, Тропонин- Т и I)
- Маркеры воспаления (фибриноген, СРБ, адг. молекулы, ИЛ -1 β , -6, -8, -10, ФНО- α)
- Иммунотесты (ЦИК, Ig M, G, A, кард. антиген, АТ к миокарду, РТМЛ, ТДБ)

Выявление этиологических факторов:

- Поиск возбудителей острых и хронических инфекционных болезней (вирусы, бактерии, спирохеты, простейшие и пр.) и антител к ним (культуральные методы, ПЦР, ИФА, НМФА и др.)
- Диагностика очагов хронической инфекции

1. Определение характера течения (доброкачественное, рецидивирующее)
2. Определение стадии (начальная, промежуточная, исходы)
3. Определение фазы при рецидивирующем течении (обострение, стихание)

Диагностические критерии миокардита (НУНА, 1964,1973)

I. Связь с перенесенной инфекцией (выделение возбудителя, определение антител), лабораторные признаки воспаления (ускорение СОЭ, диспротеинемия, появление СРБ)

II. **Большие критерии** поражения миокарда:

1. патологические изменения на ЭКГ
2. повышение кардиоселективных ферментов и белков (КФК, КФК-МВ, ЛДГ, тр.Т)
3. увеличение размеров сердца по данным ЭхоКГ и рентгенографии
4. застойная сердечная недостаточность
5. кардиогенный шок

Позднее 5-й критерий заменен: иммунологические нарушения

III. **Малые критерии:** тахикардия (иногда брадикардия), ослабление первого

Диагноз миокардита обоснован, если после перенесенной инфекции через 2 -3 недели выявляются 2-3 «больших» и 1-2 «малых» критерия

В большинстве случаев для диагностики хронического миокардита критерии НУНА не «работают»

Основные направления терапии миокардита (вчера)

Подавление

**инфекции
(миокард, организм)**

- макролиды
- цефалоспорины III
- экзогенные интерфероны
- индукторы эндогенного интерферона
- санация очагов

**Купирование
воспалительных
и иммунных
реакций**

- НПВП
- ГКС
- цитостатики?
- плазмаферез

**Цитопротективная
терапия**

- антиоксидантная
- оптимизация энергопродукции
(мексикор, милдронат, триметазидин, КИГ, витамины С и Е)

**Торможение
прогрессии
кардиосклероза**
-ингибиторы АПФ

- верошпирон
- БАБ

**Лечение
ХСН**

**Лечение
аритмий**

Основные направления терапии миокардита (сегодня)

Подавление

инфекции

(миокард, организм)

- макролиды
- цефалоспорины III
- экзогенные интерфероны
- Индукторы эндогенного интерферона
- санация очагов

Купирование воспалительных и иммунных реакций

- НПВП – не показаны
- ГКС
- цитостатики?
- плазмаферез

Цитопротективная
Терапия
**Нет доказательной
базы**

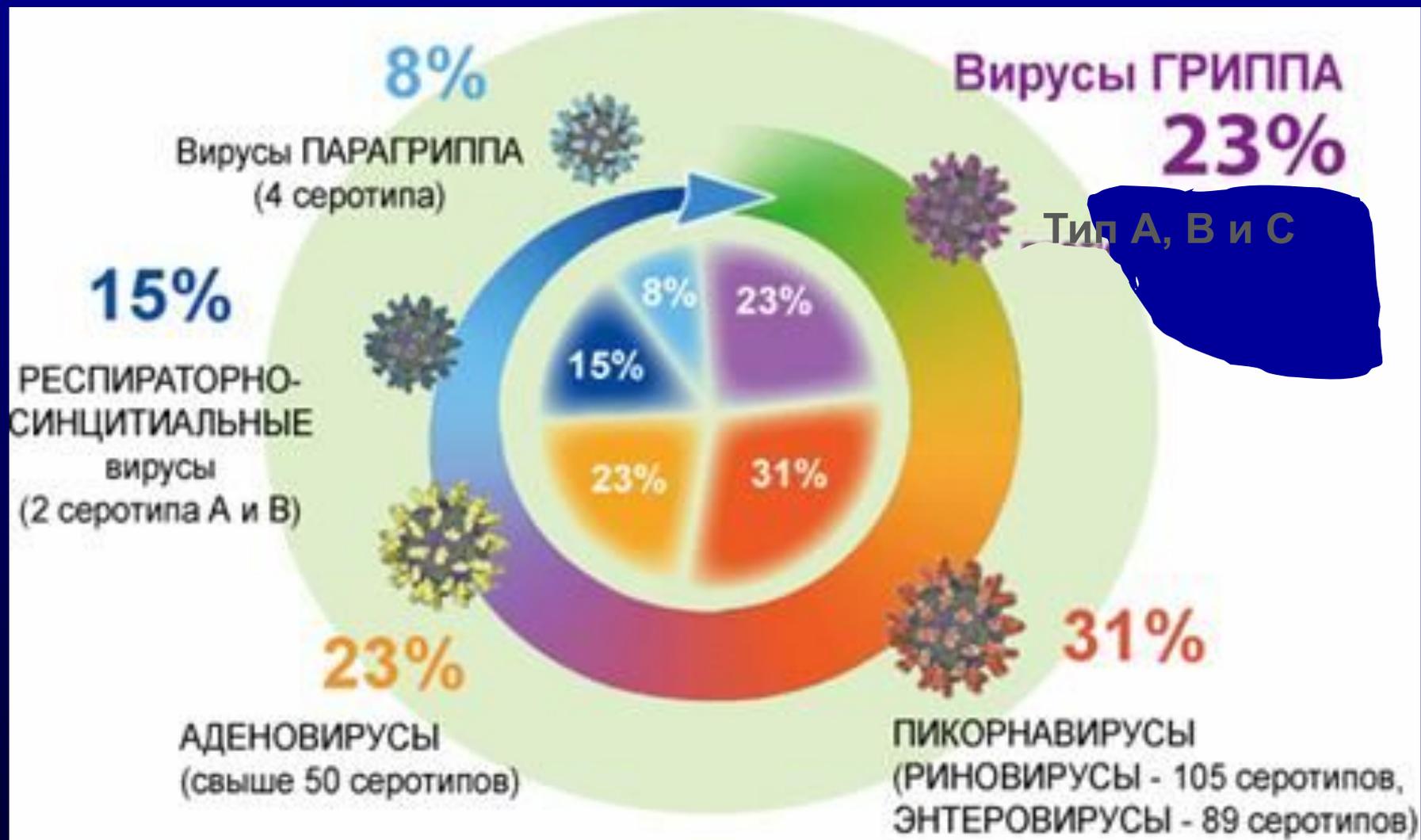
Торможение
прогрессии
кардиосклероза

- ингибиторы АПФ
- верошпирон
- БАБ

Лечение
ХСН

Лечение
аритмий

Этиологическая структура ОРВИ



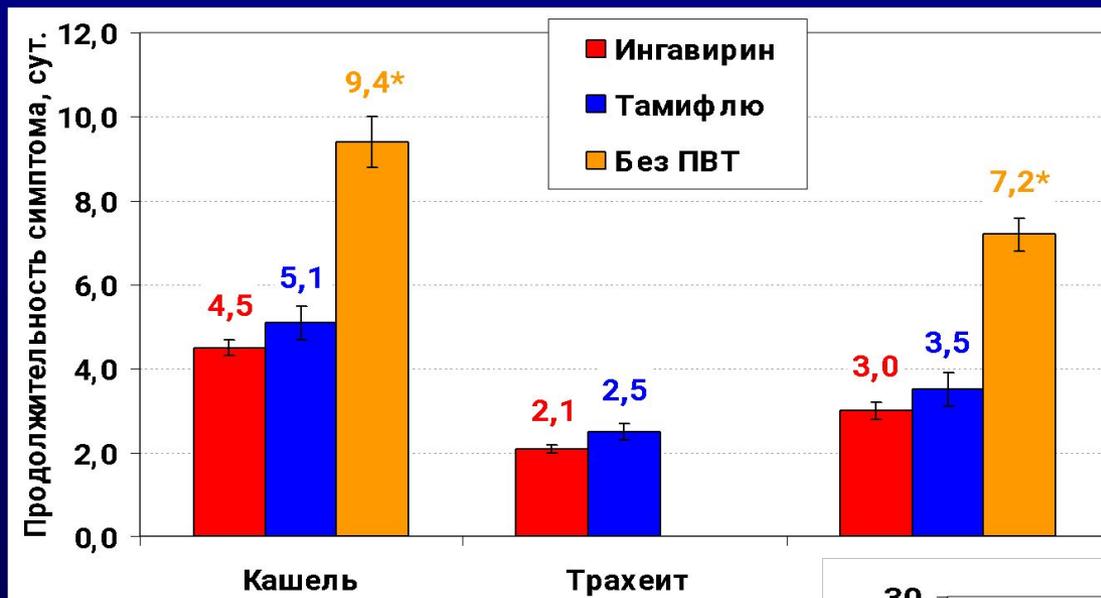
Сезонный подъем заболеваемости ОРВИ

Вирус	Зима	Весна	Лето	Осень
Аденовирус	✓	✓	✓	✓
Риновирус		✓		✓
Парагрипп	✓			✓
Грипп	✓			✓
Респираторно-синцитиальный вирус	✓			✓

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАВИРИНА и ТАМИФЛЮ ПРИ ПАНДЕМИЧЕСКОМ ГРИППЕ А/Н1N1/2009

Дизайн: открытое сравнительное исследование у госпитализированных ^{БОЛЬНЫХ.} 156 пациентов

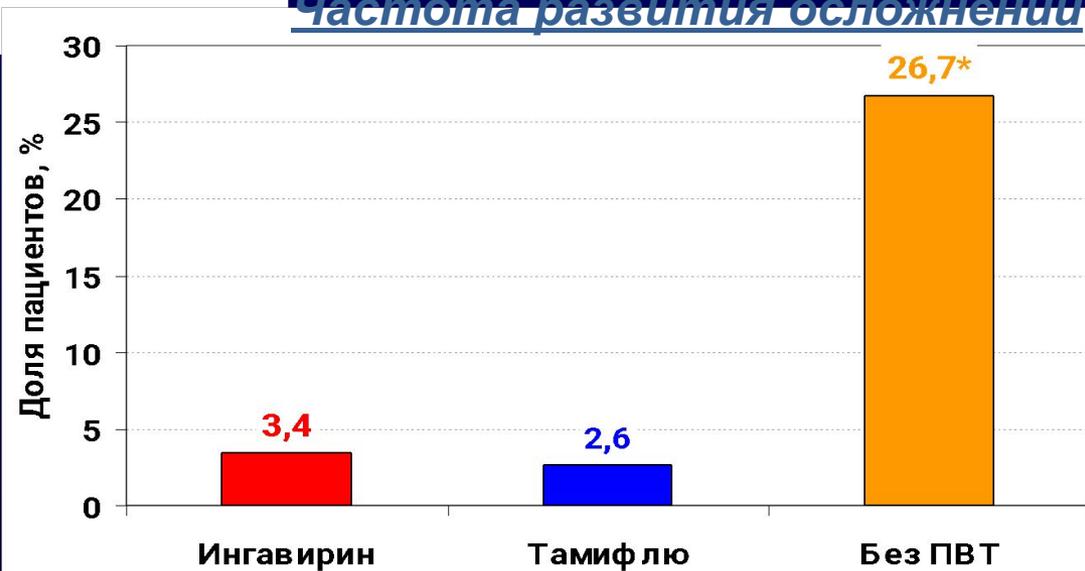
Продолжительность катаральных



На фоне противовирусной терапии катаральные симптомы исчезают достоверно быстрее

Ингавирин® сопоставим с Тамифлю® не только по клинической эффективности, но и по снижению риска развития осложнений

Частота развития осложнений



Осельтамивир (Тамифлю) при гриппе

Рекомендации ВОЗ

150 мг/сут.(по 75 мг 2 раза в день)

5-10 дней

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАВИРИНА® ПРИ ОРВИ НЕГРИППОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Дизайн: многоцентровое слепое рандомизированное
сравнительное плацебо-контролируемое клиническое
исследование**

НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, на базе ИКБ № 1
5 Клинических Центров
Департамента

здравоохранения г. Москвы.

ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия, Иваново;

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия,
Екатеринбург;

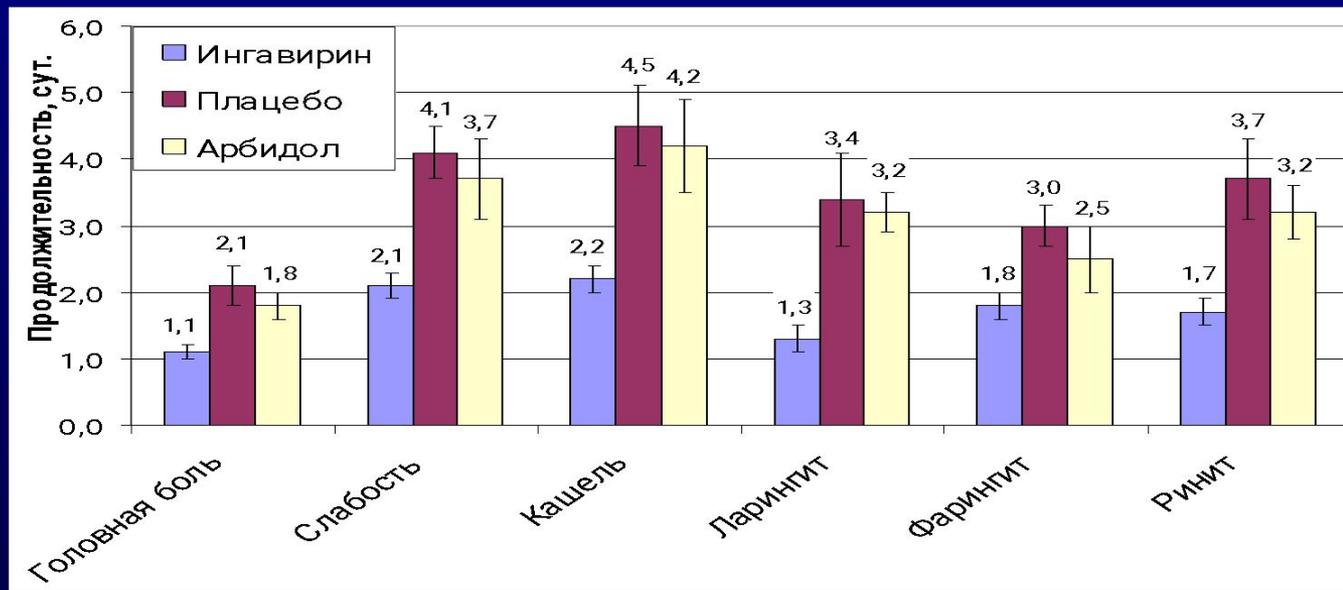
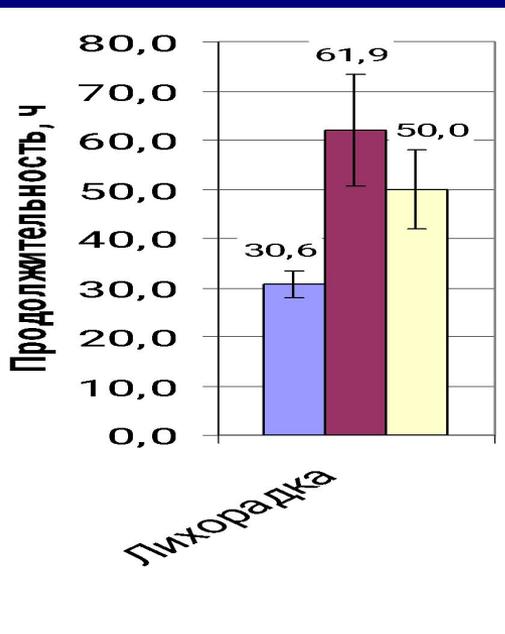
ГОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-
Петербург;

ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет,
Саратов;

173 пациента с ОРВИ
в возрасте от 18 до 60 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжительность основных симптомов ОРВИ негриппозной этиологии на фоне терапии Ингавирином



Начало терапии – в первые 48 часов (!)
В инструкции – в первые 36 часов

Механизм действия Эргоферона

Противовирусная активность: повышает продукцию интерферонов альфа и гамма (ИФН- α и - γ), усиливает чувствительность рецепторов к ИФН- γ . За счет синергичного влияния на систему ИФН и систему CD4 клеток, Эргоферон обладает усиленной противовирусной активностью.

Противовоспалительное и антигистаминное действие Эргоферона проявляется за счет его способности оказывать регулирующее влияние на гистаминзависимые реакции, что уменьшает выраженность и продолжительность отека слизистых, бронхоспазма и кашля.



Основные свойства препарата Эргоферон

- ✓ Три основных терапевтических эффекта в одной таблетке: противовирусный, противовоспалительный и антигистаминный
- ✓ Усиленный противовирусный эффект за счет влияния на систему ИФН и систему распознавания вирусов системой CD4 клеток
- ✓ Предотвращает развитие бактериальных осложнений
- ✓ Снижает вероятность обострения аллергических заболеваний на фоне вирусных инфекций



Кому рекомендовать Эргоферон?

Всем пациентам для лечения

- Гриппа и ОРВИ любой этиологии

А также:

- Гриппа и ОРВИ у пациентов с хроническими болезнями легких
- В составе комплексной терапии внебольничной пневмонии на фоне ОРВИ или гриппа

ЭРГОФЕРОН обладает комбинированным противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным действием

СХЕМА ПРИЕМА

1-й день лечения

В первые 2 часа принимать каждые 30 минут

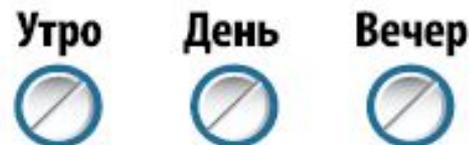


Далее, до окончания дня, 3 приема через равные промежутки времени



2–5-е сутки лечения

По 1 таблетке 3 раза в день до выздоровления



ВИФЕРОН® СОСТАВ

Комплексный
противовирусный
и иммуномодулирующий
препарат с
ТИОКСИДАНТНЫМ
КОМПЛЕКСОМ



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ ООО «ФЕРОН»
Г. МОСКВА СОЗДАНА НА БАЗЕ
НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И
МИКРОБИОЛОГИИ
ИМ. ГАМАЛЕИ РАМН В 1998 Г.

Товарный знак виферон (VIFERON)
Запатентован (патент №2024253)

Показания



ВИФЕРОН®

ЭФФЕКТЫ

ПРОТИВОВИРУСНЫЙ

- интерфероны прекращают размножение (репликацию) широкого спектра вирусов в инфицированных клетках организма человека, препятствуют инфицированию не пораженных вирусом клеток

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ

- интерфероны, регулируют взаимоотношения иммунокомпетентных клеток, усиливая их эффекты (малые дозы)

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ

- интерфероны тормозят размножение клеток, особенно тех, которые малодифференцированы (опухолевые)

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ опосредованный

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ДОЗИРОВКИ

- Суппозитории
ректальные №10
- 150 тыс МЕ интерферона
 - 500 тыс МЕ интерферона
 - 1 млн МЕ интерферона
 - 3 млн МЕ интерферона

- Виферон, мазь
- 40 000 МЕ
интерферона в 1г -
в тубе 12 г

- Виферон, гель
- 36 000 МЕ
интерферона в
1мл - в тубе 10 мл



Вся продукция производится по
стандартам GMP

Все формы содержат антиоксиданты
витамин Е и витамин С
в терапевтических дозах

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ВИФЕРОНОТЕРАПИИ

В комплексной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний, в том числе осложнённых бактериальной инфекцией у взрослых (профилактика вирусных миокардитов – на их долю приходится более 70% всех инфекционно-обусловленных миокардитов)

**ВИФЕРОН 500000 МЕ ПО 1 СУППОЗИТОРИЮ 2 РАЗА В СУТКИ
ЧЕРЕЗ 12 Ч ЕЖЕДНЕВНО.**

**КУРС ЛЕЧЕНИЯ СОСТАВЛЯЕТ 5- 10 ДНЕЙ
(СТАНДАРТНЫЙ и РАСШИРЕННЫЙ)**



ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Лечение
беременных женщин
при **ГРИПЕ, ОРВИ,**
бронхите, пневмонии,
заболеваниях ЛОР-
органов и др. вирусно-
бактериальных
инфекциях
респираторного
тракта



С 14 по 34 недели гестации
применяют:

-Виферон-150 тыс МЕ по 1 св. 2 раза
в сутки через день (на курс 10
свечей).

С 35 по 40 неделю гестации
применяют:

-Виферон 500 тыс МЕ – по 1 св. 2
раза в сутки ежедневно в течение 5
дней.

При лечении Вифероном-мазью
сроки гестации не ограничены.

Основные направления терапии миокардита (сегодня)

**Подавление
инфекции
(миокард, организм)**

- макролиды
- цефалоспорины III
- экзогенные интерфероны
- Индукторы эндогенного интерферона
- санация очагов

**Купирование
воспалительных
и иммунных
реакций**

- **НПВП – категорически противопоказаны**
- ГКС
- цитостатики?
- плазмаферез

**Цитопротективная
Терапия**
**Нет доказательной
базы**

**Торможение
прогрессии
кардиосклероза**

- ингибиторы АПФ
- верошпирон
- БАБ

**Лечение
ХСН**

**Лечение
аритмий**

Базисная терапия миокардитов

- При наличии маркеров активной вирусной инфекции (ПЦР) первым этапом лечения является **противовирусная терапия**
- **Иммуносупрессивная терапия** – при достижении полной элиминации вируса из крови либо значительного снижения титра IgG (это желательное, но не обязательное условие)

Герпетическая инфекция

При наличии маркеров активной вирусной инфекции (ПЦР) первым этапом лечения является противовирусная терапия

Ацикловир 750 мг/сут. в/в – 7-14 дней

Затем внутрь 1,6 – 2,0 г/сут. Макс. длительность лечения – 3 мес.

При наличии активной ЦМВ - инфекции

Ганцикловир 500 мг/сут. в/в – 7-14 дней ,
затем ацикловир 1,6-2,0 г/сут.

Нестероидные противовоспалительные препараты

<i>Механизм</i>	<i>Уровень доказательности</i>
<ul style="list-style-type: none">• В современных обзорах, посвященных тактике ведения больных миокардитом, НПВС не упоминаются как средства для лечения вирусных миокардитов.• Более того ,их даже рекомендуют не применять для лечения	

Иммуносупрессивная терапия:

Механизм	Уровень доказательности
<ul style="list-style-type: none">• терапия преднизолоном не привела к снижению смертности• <u>Нет доказательств эффективности преднизолона при вирусных миокардитах</u>• принято считать, что иммуносупрессивная терапия эффективна при лечении миокардитов, развившихся при аутоиммунных заболеваниях, коллагенозах, у больных гигантоклеточным миокардитом и у больных с хронически протекающими вирус-негативными воспалительными кардиомиопатиями	<p>Myocarditis Treatment Trial (n=111)</p> <p>Уровень доказательности C</p>

Однако...

Исследование TIMIC

85 больных с д-зом «Миокардит» (воспалительная инфильтрация миокарда, но без признаков присутствия вируса)

Группа 1

**Преднизолон 1 мг/кг – 4 недели,
в последующем - азатиоприл**

Группа 2

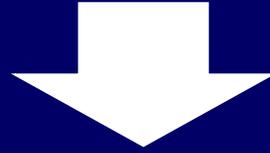
Плацебо

6 месяцев наблюдения

**Увеличение ФВ с 28% до
40%**

Дальнейшее снижение ФВ

Базисная терапия тяжелого (диффузного) миокардита



	противовирусная терапия	-
	кортикостероиды	-
	ингибиторы АТФ/ β -блокаторы	
	диуретики	
	ЭКС/ИКД/CRT-D	
	операция обратного ремоделирования	
		-
	факторы неблагоприятного прогноза	
	<ul style="list-style-type: none">■ развитие декомпенсации до 30 лет<ul style="list-style-type: none">■ острое течение миокардита■ сердечная недостаточность 3-4 ФК<ul style="list-style-type: none">■ ФР левого желудочка $\leq 20\%$	

Базисная терапия миокардита

■ противовирусная терапия

показания	геном кардиотропных вирусов в крови/миокарде IgM/высокие титры IgG к вирусам в крови
длительность	до отрицательной ПЦР (кровь) + 1-2 месяца
препараты	парвовирус В19 – габриглобин герпетическая группа – ацикловир, ганцикловир (в/в, per os) адено/энтеровирусы – интерферон β (дополнительно)

■ в/в иммуноглобулин (таблетированный) и интерферон β (дополнительно) 10-20 г

показания: инфекция парвовирусом В19 (ПЦР, IgM, IgG)
высокая активность миокардита иной этиологии

■ иммуносупрессивная терапия

показания	высокие титры антикардиальных антител морфологические признаки активного миокардита
длительность	не менее 4-6 месяцев
препараты	кортикостероиды 0,5-1 мг/кг 1 месяц, далее 0,33 мг/кг+ азатиоприн 1,5-2 г/кг, циклоспорин А

■ экстракорпоральная очистка крови

показания: высокие титры антикардиальных антител

**Аутоиммунный
миокардит**

```
graph TD; A[Аутоиммунный миокардит] --> B[ЭМБ: Лимфоцитов > 14]; A --> C[ПЦР отрицательная]; C --> D[Иммunosuppressивная терапия];
```

**ЭМБ:
Лимфоцитов > 14**

ПЦР отрицательная

Иммunosuppressивная терапия

Режимы иммуносупрессивной терапии

```
graph TD; A[Режимы иммуносупрессивной терапии] --> B[Отечественные рекомендации]; A --> C[Международные рекомендации]; B --> D[Преднизолон 30-40 мг/сут. 1,5 – 2 мес.]; C --> E[Преднизолон 1 мг/кг в течение 6 мес.+ азатиоприн или циклоспорин А. Контроль уровня Тропонина! (частично определяет длительность терапии преднизолоном)];
```

Отечественные
рекомендации

Преднизолон 30-40 мг/сут.
1,5 – 2 мес.

Международные
рекомендации

Преднизолон 1 мг/кг в течение
6 мес.+ азатиоприн или циклоспорин А
Контроль уровня Тропонина! (частично
определяет длительность терапии
преднизолоном)

**Диагноз миокардит не
устанавливается.
Лечение ХСН и
симптоматическая терапия
(в частности
антиаритмическая)**



**ЭМБ:
Лимфоцитов <14**



ПЦР отрицательная

Мнение экспертов:

ГКС терапию
рекомендуется
назначать при
миокардите у
пациентов с умеренной
или тяжелой
сердечной
недостаточностью при
отсутствии вирусного
генома в миокарде

Препараты для лечения ХСН (Рекомендации ОССН)

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Не влияющие на прогноз при ХСН, улучшающие симптоматику в определенных

Применяемые в клинических ситуациях

Применяемые у всех

больных

1. ИАПФ (I A)

При непереносимости и

АРА (IIa A)

2. БАБ (I A)

При непереносимости

Ивабрадин (IIa B)

2. АМКР (IA)

Применяемые в клинических ситуациях

1. Диуретики (I C)

При застойных явлениях \geq II ФК ХСН

2. Сердечные гликозиды при мерцательной аритмии (I C), при синусовом ритме (IIa B)

3. Ивабрадин (IIa B)

4. β -ПНЖК (IIa B) при ПИК или ФВ <35%

5. Оральные Антикоагулянты (I A) при МА или внутрисердечном тромбозе

6. Гепарин или НМГ (IIa A) При венозных тромбозах

7. Амиордарон II b A При жизнеугрожающих ЖНРС

1. ПВД (нитраты+гидралазин) IIb

2. БМКК IIb B

3. Антиаритмики II b A кордарон при ЖНРС II a A

4. Метаболическая терапия (триметазидин) IIa b

4. Аспирин II b B

5. (+) инотропные средства IIb B

Лечение

Базовое применение препаратов,
используемых в лечении ХСН:

– Ингибиторы АПФ

<i>Механизм</i>	<i>Уровень доказательности</i>
<ul style="list-style-type: none">•иАПФ достоверно замедляют ремоделирование сердца при миокардитах, что позволяет рекомендовать применять иАПФ у пациентов с острым миокардитом для контроля над процессом ремоделирования, с осторожностью ,под контролем АД.	I B

Лечение

Базовое применение препаратов,
используемых в лечении ХСН:

– **Спиронолактоны, АРА, диуретики.**

Механизм	Уровень доказательности
1.Спиронолактоны	1.Нет доказательной базы По мнению экспертов применение Спиронолактонов в дозе 25 мг может рекомендоваться. Уровень С.
2.АРА	2. При непереносимости иАПФ
3.Диуретики	3.Симптоматически - преимущество торасемиду. Уровень С

Патологические эффекты альдостерона



- 35 % - 50 % смертности от СН ежегодно связано с желудочковыми аритмиями
- Электрическая нестабильность – основная характеристика миокарда при сердечной недостаточности

С изменениями Näbauer et al. *Cardiovasc Res.* 1998;37:324-334.

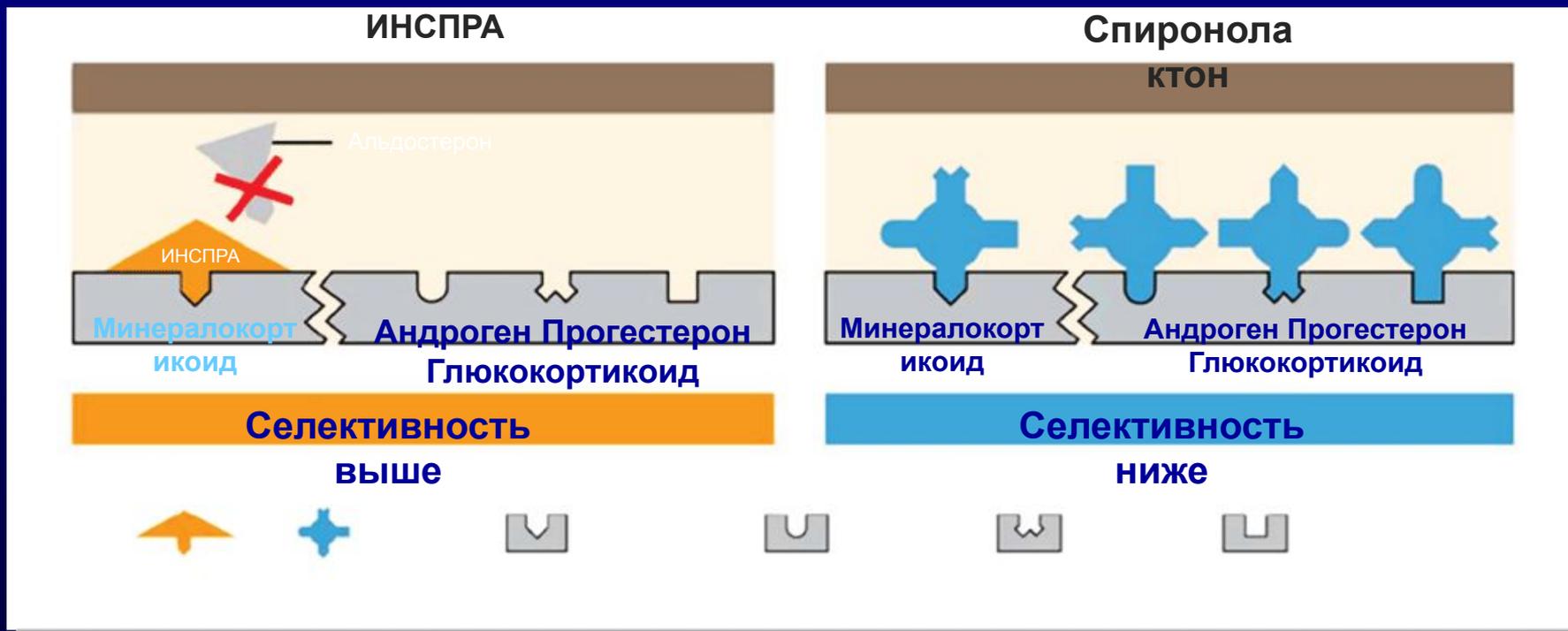
Janse. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1999;92(suppl I):9-16.

EPHESUS – EMPHASIS – RALES

	EPHESUS (2003), после ИМ	EMPHASIS (2011), класс II-IV	RALES (1999), класс III-IV
Средняя ФВЛЖ	33%	26%	25%
Бета-блокаторы	75%	85%	10%
Инг АПФ / Сартаны	87%	97%	95%
Статины	47%	62%	Нет данных
Хирургическое лечение	45%	61%	Нет данных
Смертность за 3 года: общая: от сердечных причин:	14,4% 12,3%	12,5% 10,8%	34,5% 29,0%
Расхождение кривых	< 3 мес.	≤12 мес.	< 3 мес.
Снижение риска смерти: общая: от сердечных причин:	-15%, $p = 0.008$ -13%, $p = 0.002$	-24%, $p = 0.008$ -37%, $p < 0.0001$	-31%, $p < 0.001$ -30%, $p < 0.001$
Госпитализации по поводу СН	-15%, $p = 0.03$	-42%, $p < 0.001$	-35%, $p < 0.001$
Влияние на внезапную смерть	-21, $p = 0.003$	-24%, $p = 0.12$	-29%, $p = 0.02$
Снижение потребности в госпитализациях по поводу СН	< 3 мес.	< 3 мес.	< 3 мес.

Селективное связывание с рецепторами минералокортикоидов

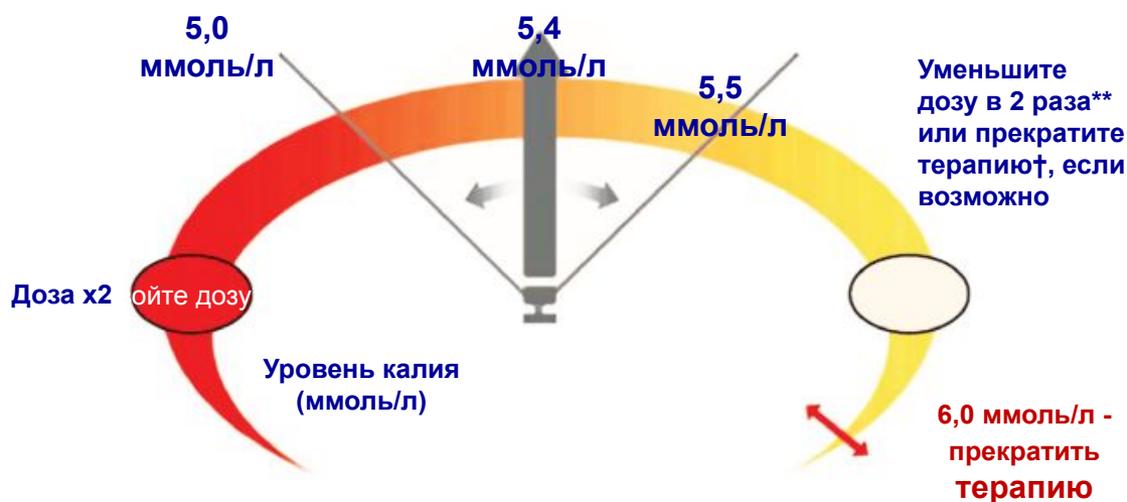
Профиль связывания с рецепторами



Дозы и способ применения эплеренона

- Назначать в дозе 25 мг в сутки и увеличивать до целевой поддерживающей дозы 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель.

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



Лечение

Базовое применение препаратов, используемых в лечении ХСН:

- **В-блокаторы.** (клинические исследования не проводились)

<i>Механизм</i>	<i>Уровень доказательности</i>
<ul style="list-style-type: none">• В экспериментальных работах выявлен негативный эффект В-1 блокатора метопролола у мышей с моделью вирусного миокардита. Применение карведилола было эффективно	<p>Нет доказательной клинической базы Уровень С</p> <p>По мнению экспертов, в случаях с сохраненной гемодинамикой применение карведилола с осторожностью</p>

Лечение

Базовое применение препаратов,
используемых в лечении ХСН:

– **Спиронолактоны, АРА, диуретики.**

Механизм	Уровень доказательности
1.Спиронолактоны	1.Нет доказательной базы По мнению экспертов применение Спиронолактонов в дозе 25 мг может рекомендоваться. Уровень С.
2.АРА	2. При непереносимости иАПФ
3.Диуретики	3.Симптоматически - преимущество торасемиду. Уровень С

Фиброз миокарда при ХСН

Торасемид



ХСН: влияние торасемида и фуросемида на смертность по данным проспективных исследований

Период наблюдения	Фуросемид	Торасемид
PEACH 6		
общая	8.0% (11/137)	8.7% (9/103)
серд.-сосуд.	8.0% (11/137)	4.9% (5/103)
Murray et al 12	20.7% (25/121)	15.9% (18/113)
TORIC*	9.54.5% (27/599)	2.2% (17/778)

P < 0.015

*реанализ исследования TORIC

Препараты для лечения ХСН (Рекомендации ОССН)

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Не влияющие на прогноз при ХСН, улучшающие симптоматику в определенных

Применяемые в клинических ситуациях определенных

Применяемые у всех

больных

1. ИАПФ (I A)

При непереносимости и

АРА (IIa A)

2. БАБ (I A)

При непереносимости

Ивабрадин (IIa B)

2. АМКР (IA)

Применяемые в клинических ситуациях

1. Диуретики (I C)

При застойных явлениях > II ФК ХСН

2. Сердечные гликозиды при мерцательной аритмии (I C), при синусовом ритме (IIa B)

3. Ивабрадин (IIa B)

4. β -ПНЖК (IIa B) при ПИК или ФВ <35%

5. Оральные Антикоагулянты (I A) при МА или внутрисердечном тромбозе

6. Гепарин или НМГ (IIa A) При венозных тромбозах

7. Амиордарон II b A При жизнеугрожающих ЖНРС

1. ПВД (нитраты+гидралазин) IIb

2. БМКК IIb B

3. Антиаритмики II b A кордарон при ЖНРС II a A

4. Метаболическая терапия (триметазидин) IIa b

4. Аспирин II b B

5. (+) инотропные средства IIb B

Лечение

Препараты, направленные на поддержку гемодинамики :

- Препараты с положительным инотропным действием и периферические вазодилататоры
- **применение дигоксина возможно только в минимальных дозах - мониторинг ритма обязателен**
- В остром периоде при развитии угрожающих жизни нарушений ритма **возможно имплантировать кардиовертер-дефибриллятор. Если миокардит не обусловлен гигантоклеточными инфильтратами, целесообразно подождать несколько недель, поскольку вероятность спонтанного восстановления ритма остается высокой**

Статины

<i>Механизм</i>	<i>Уровень доказательности</i>
<ul style="list-style-type: none">• Результаты ККИ(n=74) позволяют предполагать, что добавление аторвастатина в дозе 20 мг к терапии миокардитов снижает выраженность воспалительной реакции и замедляет ремоделирование миокарда	Уровень С

Что еще сказано в рекомендациях ?

<i>Механизм</i>	<i>Уровень доказательности</i>
<ul style="list-style-type: none">• Неотон, Рибоксин, Мексикор, Глюкозо-инсулиновая смесь, Триметазидин, Милдронат, Цитохром-С, Витамин С, Витамин Е, <u>не удалось обнаружить исследований, в которых эффект этих препаратов был бы доказан.</u>	Нет доказательной базы

**«Это еще не конец, это даже не начало
конца, это лишь окончание начала»**

Уинстон Черчилль

***Спасибо за внимание
и интерес к некоронарогенной
патологии сердца***