

# Проблема выбора адекватного лечения больных ХСН



**В.В. Якуевич**

**Ярославская государственная медакадемия.**

**Москва. 06 октября 2010 г.**

# **Хроническая сердечная недостаточность – финальный этап сердечно-сосудистого континуума**

**Синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к снижению насосной функции сердца, гиперактивации нейрогормональных систем и проявляющийся:**

- ▣ одышкой***
- ▣ сердцебиением***
- ▣ повышенной утомляемостью***
- ▣ ограничением физической активности***
- ▣ задержкой жидкости в организме***

# Ситуация в России

- До сих пор считается легче неоднократно и длительно лечить больного в стационаре, чем назначить рациональную терапию
- Россия явно выделяется по длительности нахождения в стационаре больных с декомпенсацией

# Цели лечения ХСН

- Устранение симптомов – одышки, отеков, слабости и др.
- Уменьшение числа госпитализаций
- Улучшение качества жизни
- Замедление прогрессирования болезни
- Предотвращение клинически выраженной декомпенсации
- Продление жизни

# Препараты для лечения ХСН (ВНОК, 2006)



# Ингибиторы АПФ – основа терапии ХПН

- иАПФ показаны всем больным с ХСН. При любой этиологии и стадии процесса
- иАПФ улучшают клиническую симптоматику, КЖ, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных с ХСН, т. е. позволяют достичь всех пяти целей в лечении ХСН.
- Эти препараты эффективны от самых начальных, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до самых поздних стадий декомпенсаций.
- Чем раньше начинается лечение, тем больше шансы на успех и продление жизни пациентов.
- иАПФ являются наиболее обоснованным способом лечения и ХСН с сохраненной систолической функцией сердца (степень доказанности В).

# Ингибиторы АПФ с доказанным и не доказанным влиянием на заболеваемость и смертность при ХСН

Доказано

иАПФ, содержащие сульфгидрильную группу

**Каптоприл**

иАПФ, содержащие дикарбоксильную группу

**Эналаприл**

**Лизиноприл Рамиприл**

**Трандалаприл**

Не доказано

иАПФ, содержащие фосфор

**Фозиноприл**

**Беназеприл**

**Моэксиприл**

**Периндоприл**

**Квинаприл**

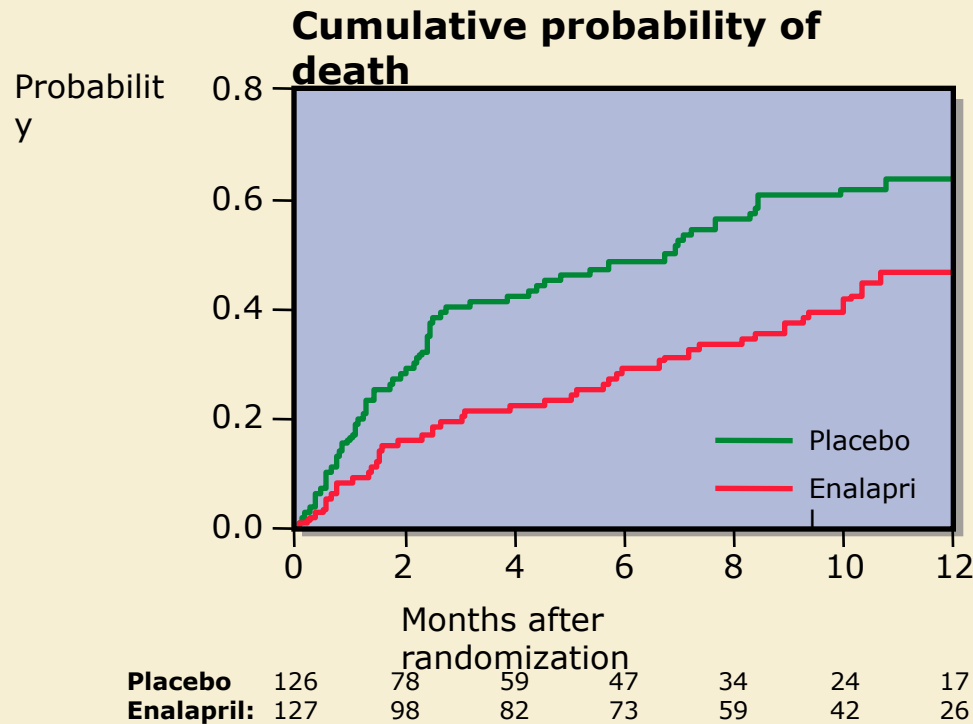
## **Эналаприл продлевает жизнь и снижает заболеваемость у больных ХСН**

<b>Исследование</b>	<b>Количество больных</b>	<b>Препарат</b>	<b>Уменьшение общей смертности</b>
<b>CONSENSUS</b>	253 больных (NYHA IV)	эналаприл : плацебо	27 %
<b>SOLVD</b>	2569 больных (NYHA II, III, IV)	эналаприл : плацебо	16 %
<b>V-HeFT II</b>	804 больных (NYHA II, III, IV)	эналаприл : гидралазин HCl + изосорбид динитрат	28 % в группе эналаприла



# CONSENSUS: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study

## - RESULTS continued -



CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;**316**:1429-35.

# AIRE – вторичная точка

	Рамиприл (n = 1004)	Плацебо (n = 982)	RRR (95% CI)	p
Прогрессирование СН	14%	18%	23% (5-39%)	0.017

# НОРЕ Результаты:

## Сердечная недостаточность

	Рамиприл (n = 4645)	Плацебо (n = 4652)	Отн.риск (95% CI)	RRR	р	
Все случаи СН	9,0%	11.5%	0.77	(0.67-0.87)	23%	<0.001
Госпитализации По поводу СН	3.0%	3.5%	0.87	(0,69-1.09)		0.25

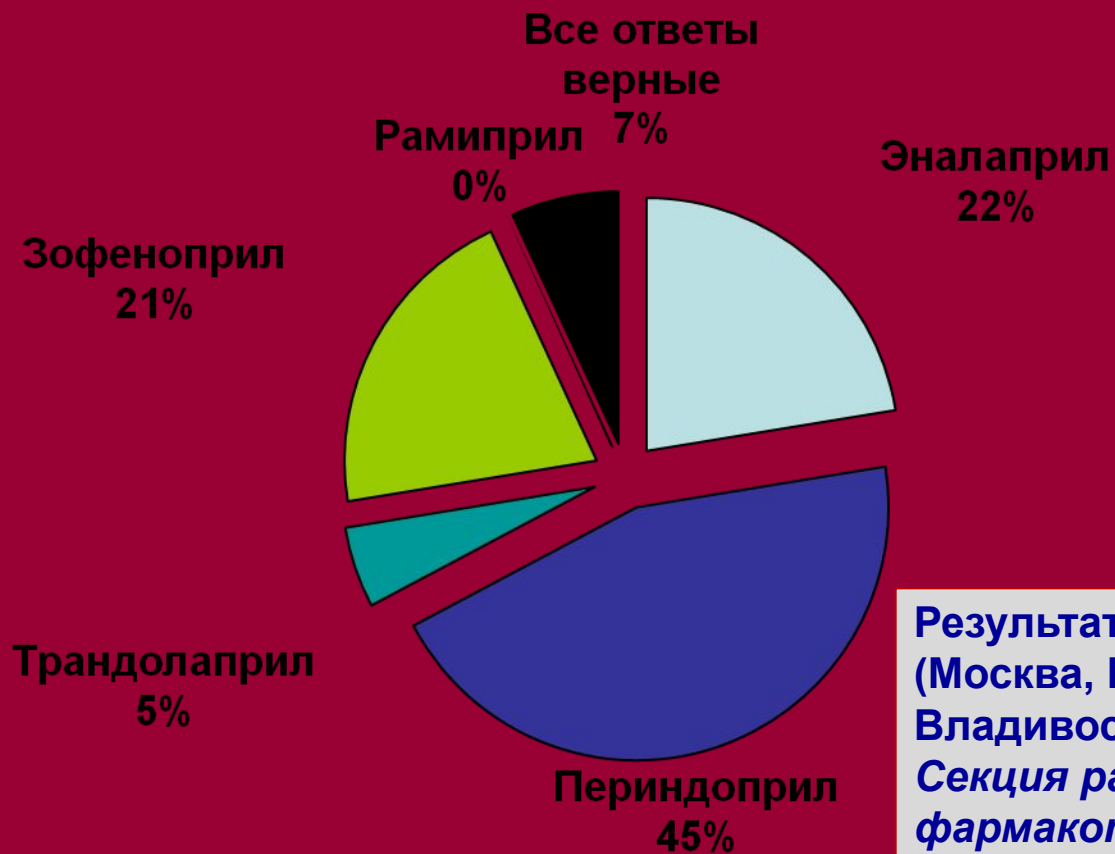
# Рекомендации по применению ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности

## Препараты и дозы

Препараты	Начальная доза	Целевая доза
<b>Каптоприл</b>	6,25 мг – 3 раза в день	50-100 мг – 3 раза в день
<b>Эналаприл</b>	2,5 мг – 2 раза в день	10-20 мг 1 раз в день
<b>Лизиноприл</b>	2,5-5 мг 1 раз в день	30-35 мг 1 раз в день
<b>Рамиприл</b>	2,5 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день или 10 мг в день
<b>Трандолаприл</b>	1,0 мг 1 раз в день	4 мг 1 раз в день

**Больной, перенесший инфаркт миокарда 6 месяцев назад, присоединилась СН III, ФВ 30%.**

**Какой иАПФ предпочтительнее назначить?**



**Результаты опроса 81 врача (Москва, Московская область, Владивосток).  
Секция рациональной фармакотерапии ВНОК, 2010**

# Препараты , влияющие на РААС

В 2003 году  
получали около  
2 млн.  
пациентов

Ингибиторы АПФ

- Органопротективные свойства
- Высокая эффективность
- Доступная стоимость
- Льготный отпуск

В 2003 году  
получали около  
5 тыс.  
пациентов

Антагонисты АТ II

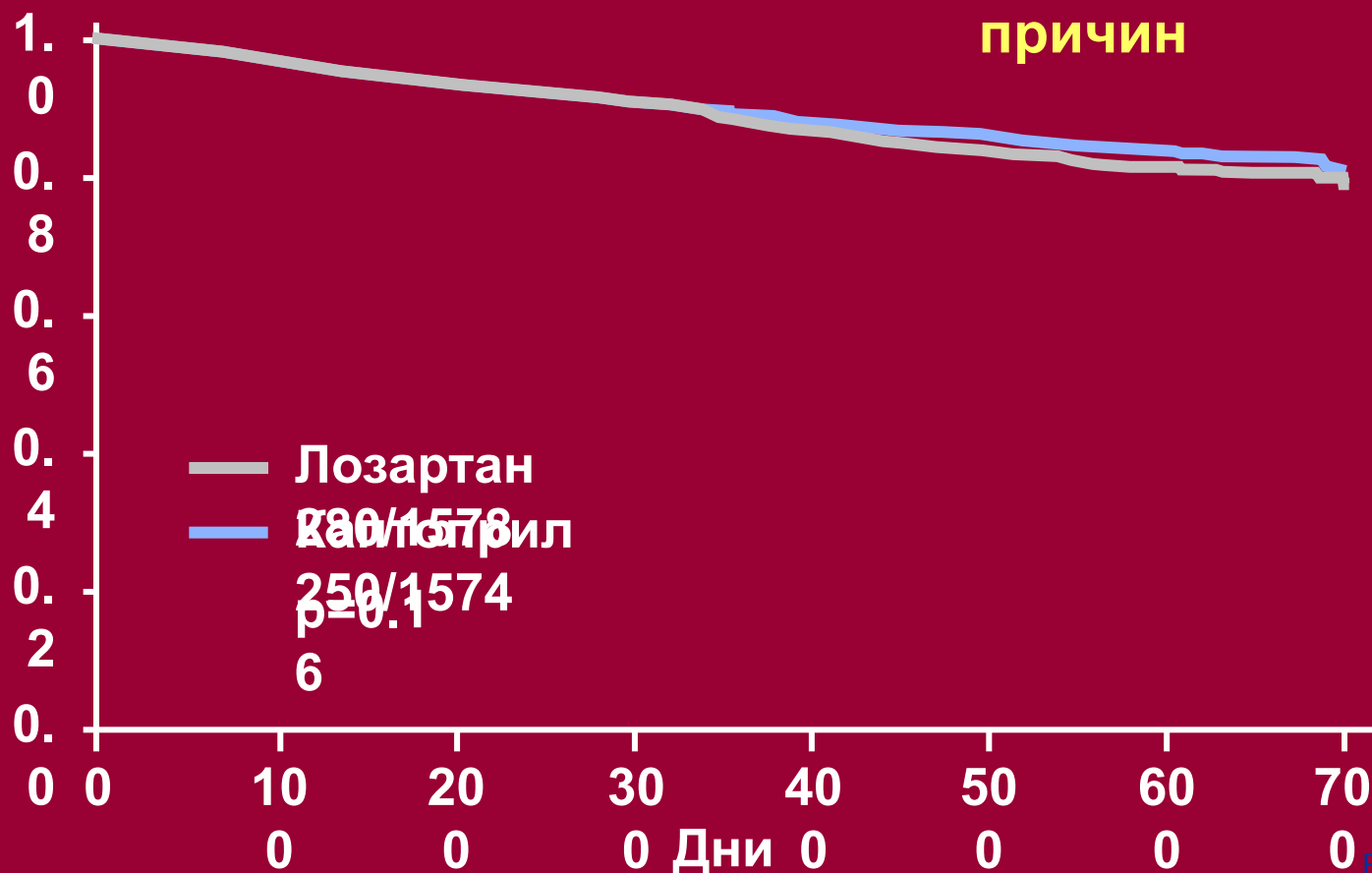
## причины

- Органопротективные свойства
- Высокая эффективность
- Недоступно высокая стоимость
- Ограниченный льготный отпуск
- Лучшая комплаентность

# ELITE II: первичная конечная точка 3152 пожилых пациентов с ХСН получали лозартан (50 мг 1 р/д) или каптоприл (50 мг 3 р/д)

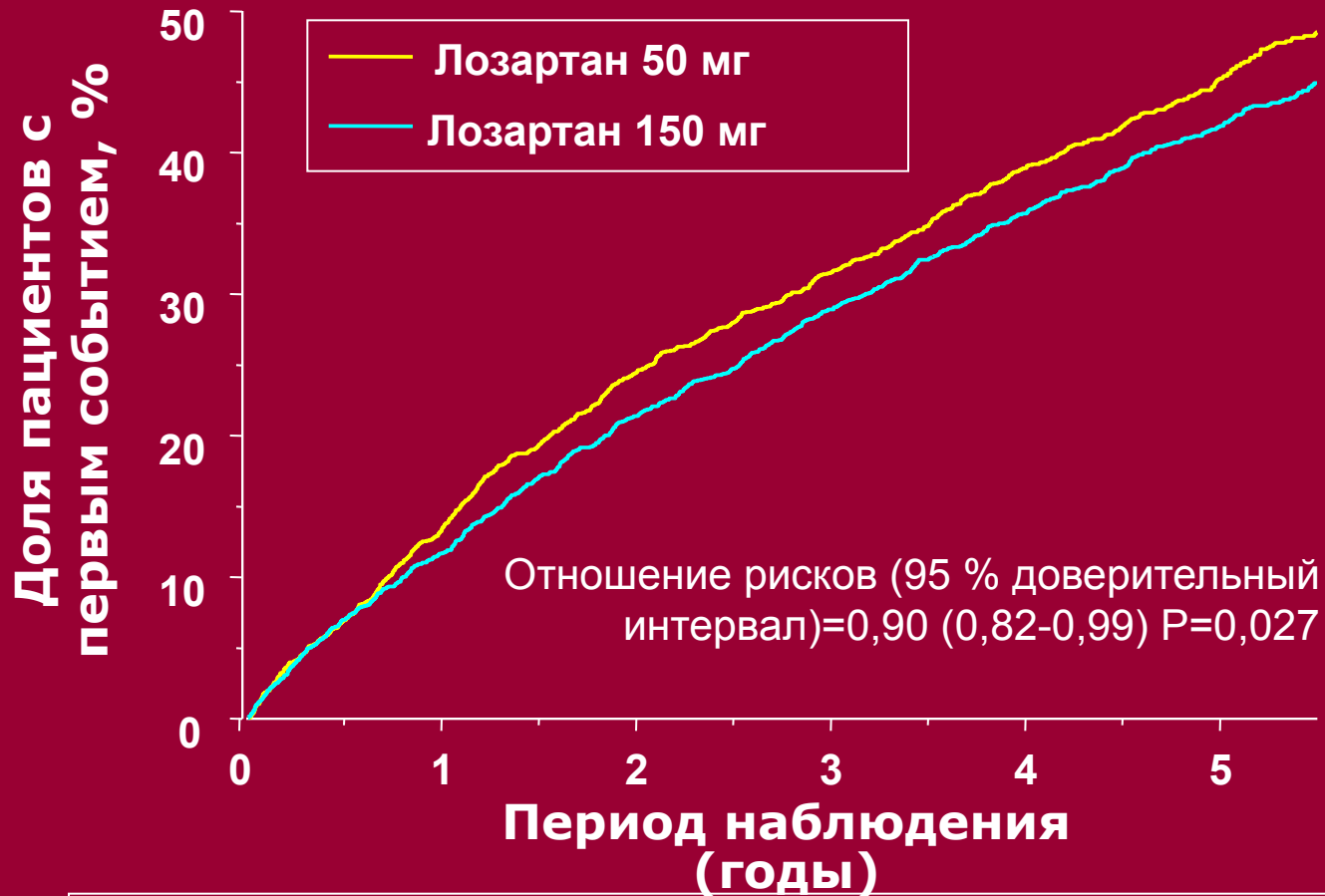
Вероятность выживания

Смертность от всех причин



Результаты. Первичная  
комбинированная конечная точка

Смерть или госпитализация по поводу СН



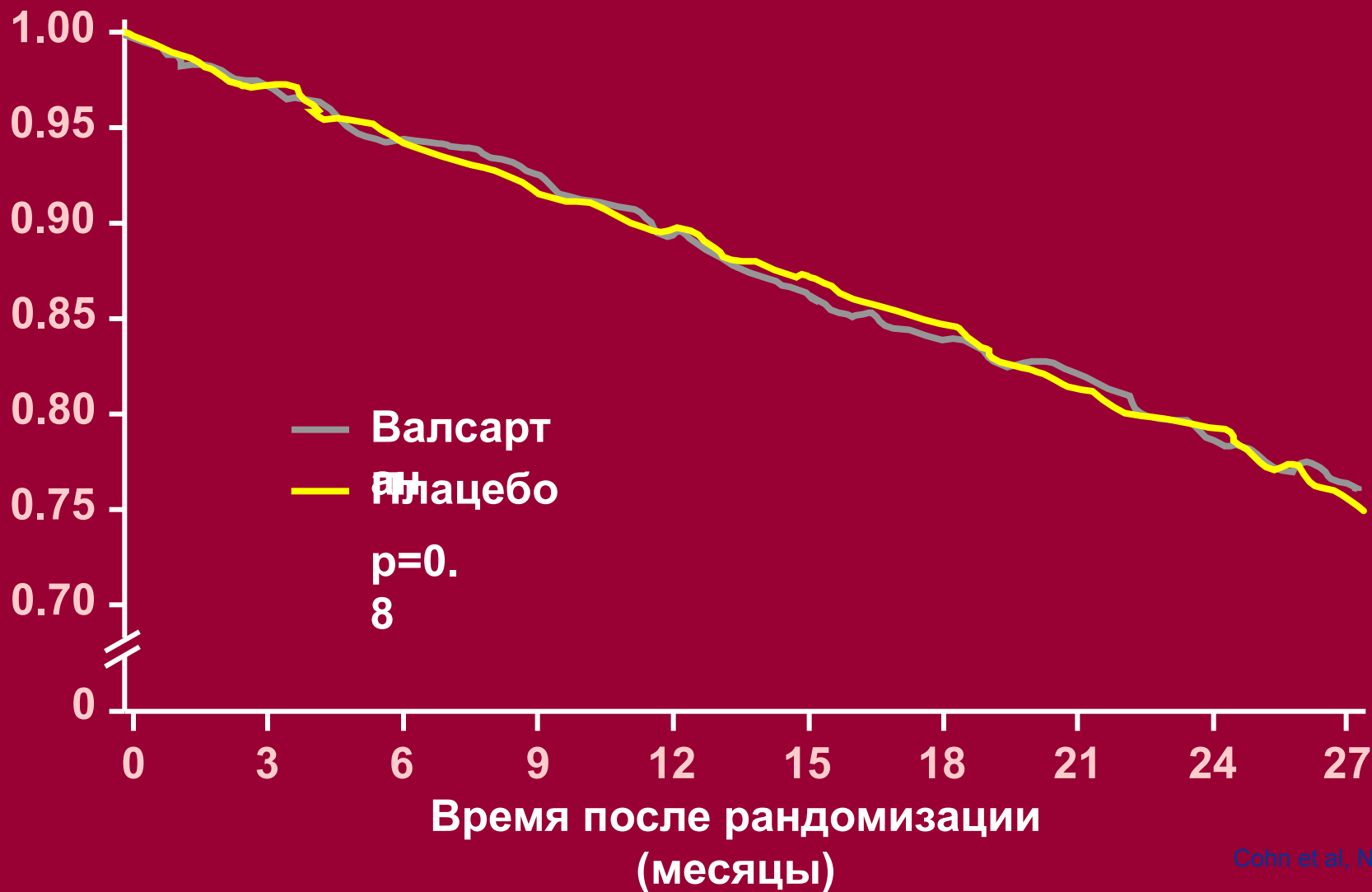
Доза лозартана 150 мг пока не одобрена для лечения СН



n=5010

## Смертность от всех причин

Вероятность выживания

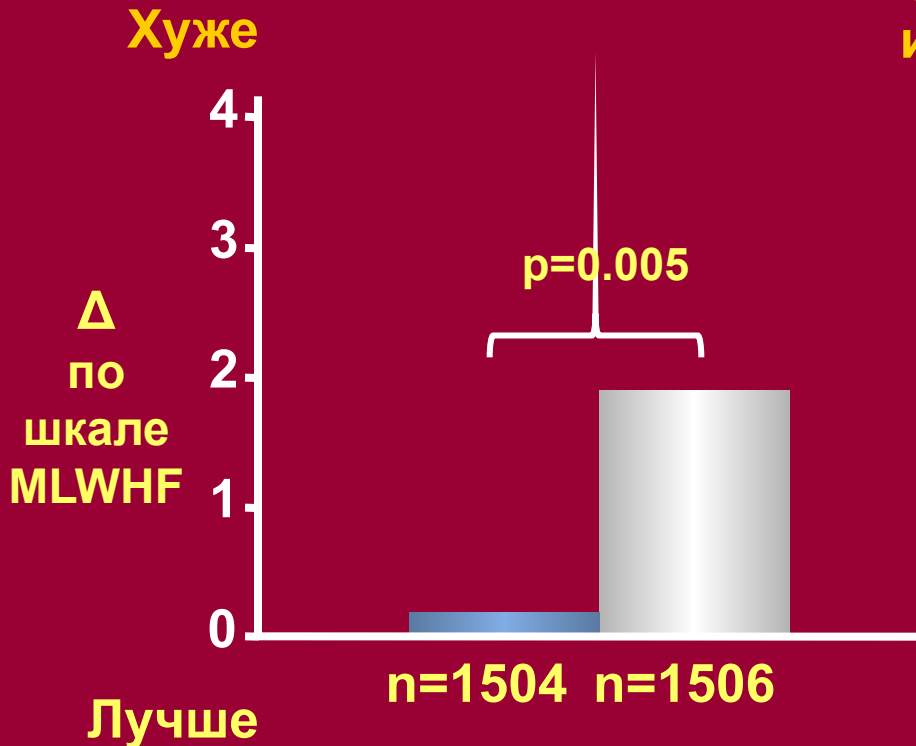


## Дополнительные параметры

Изменения по сравнению с  
исходным уровнем

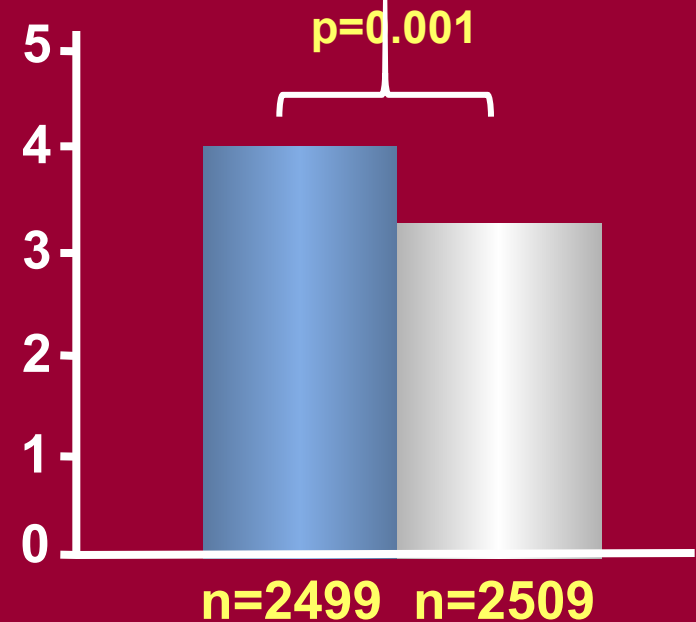
■ Валсартан  
■ Плацебо

### Качество жизни



### Среднее изменение (%)

### Фракция выброса (%)





U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

## Применение валсартана при ХСН разрешено FDA

### Показания и применение

Диован показан для лечения ХСН (III-IV класс по NYHA) у **пациентов с непереносимостью иАПФ**. В контролируемом клиническом исследовании Диован значительно снижал частоту госпитализации в связи с ХСН. Не получено доказательств того, что применение Диована приносит дополнительные выгоды при назначении совместно с достаточной дозой иАПФ.

**Сочетание Диована с иАПФ и бета-блокаторами не рекомендуется.**



CHARM

# Программа CHARМ

3-компонентное исследование, сравнивающее эффективность кандесартана и плацебо у пациентов с клинически выраженной ХСН



**Первичный исход в каждом исследовании:  
сердечно-сосудистая смерть или госпитализация в связи с ХСН**

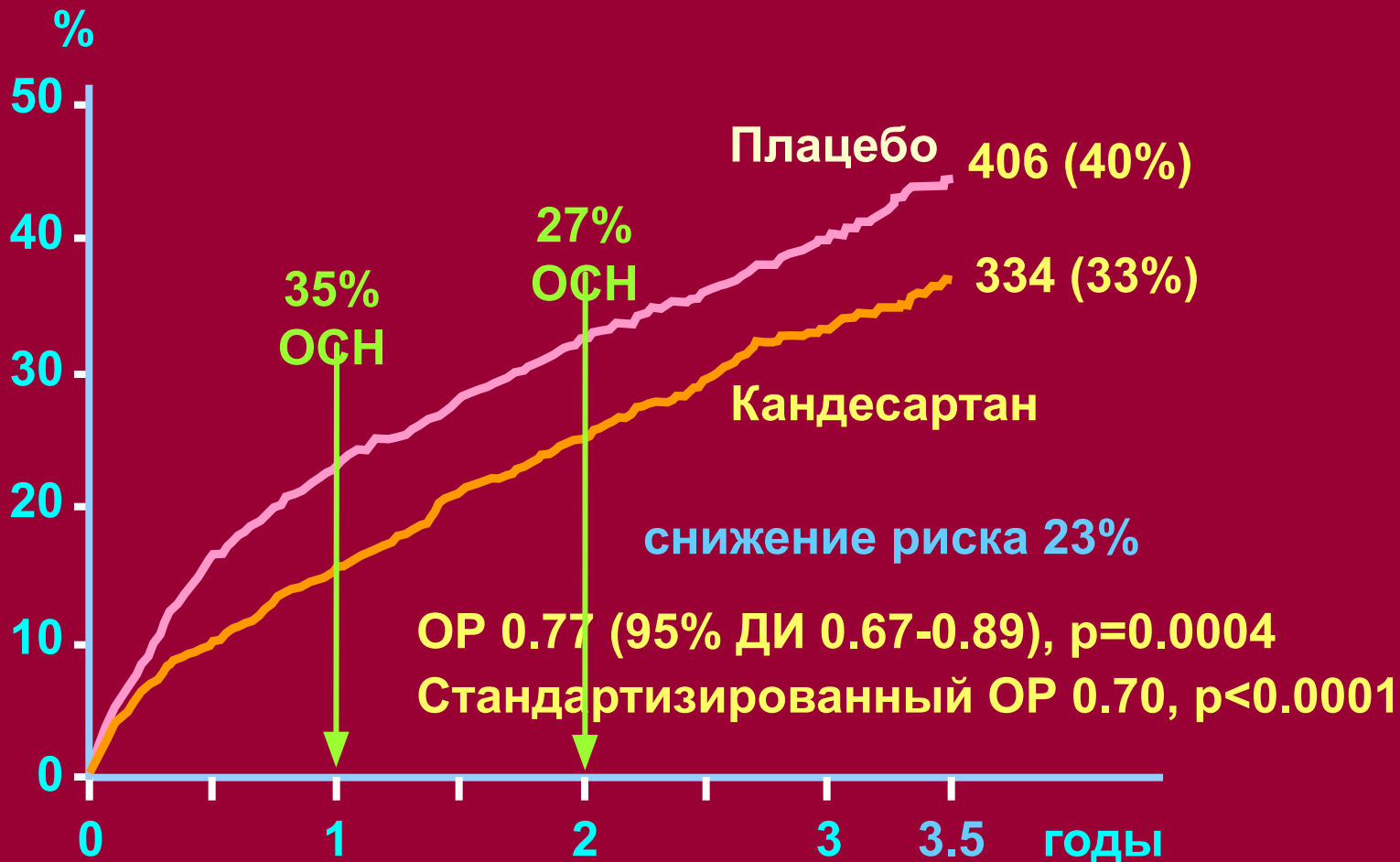
**Первичный исход для программы в целом: все случаи**

ФВ ЛЖ – фракция выброса <sup>смерти</sup> левого желудочка

# CHARM-Alternative: первичный исход. Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация в связи с ХСН



CHARM



Количество пациентов в группе риска

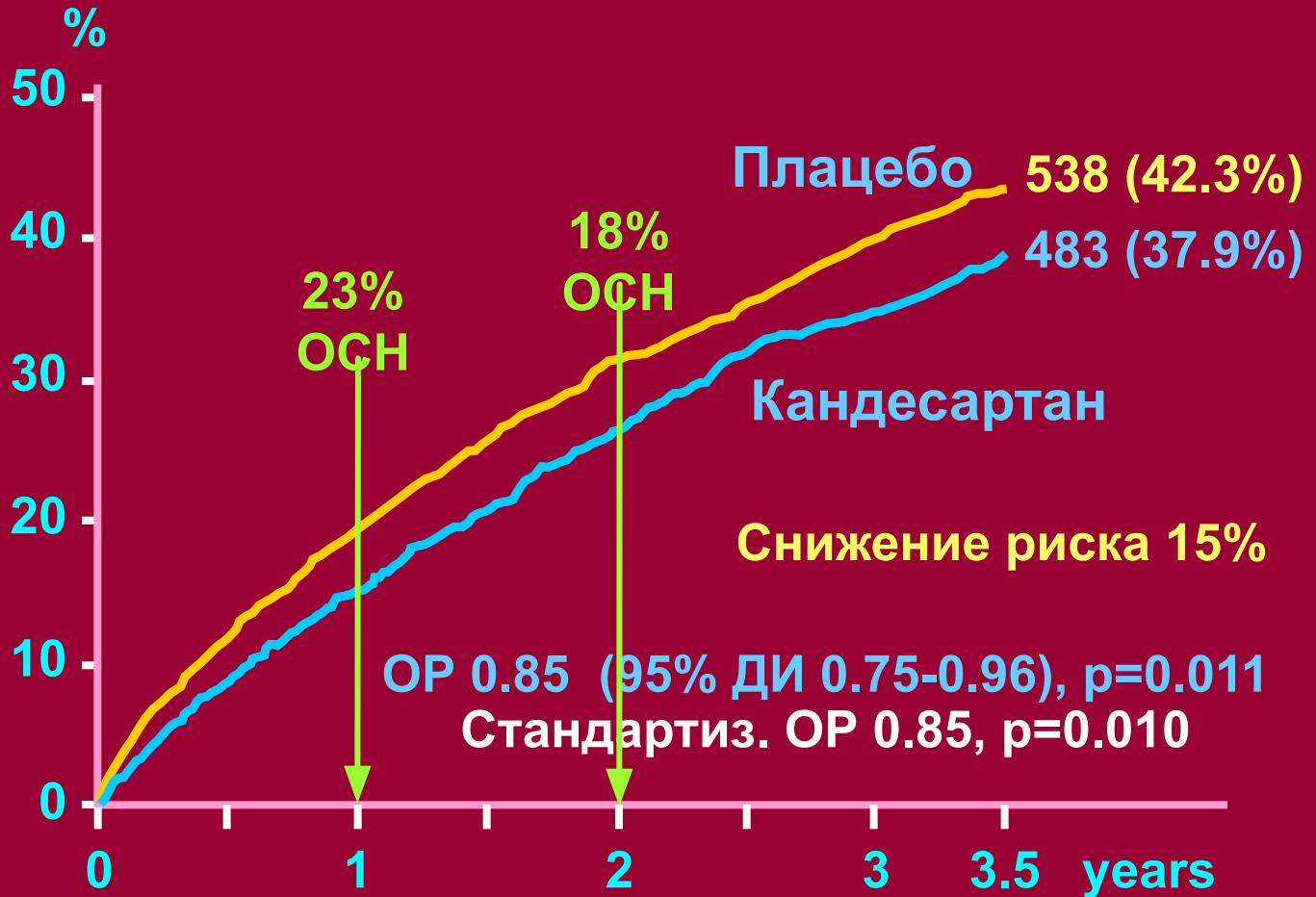
Кандесартан 1013 929 831 434 122

Плацебо 1015 887 798 427 126



CHARM

# CHARM-Added: первичный исход. Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация в связи с ХСН



Количество пациентов в группе риска

Кандесартан	1276	1176	1063	948	457
Плацебо	1272	1136	1013	906	422

# Рекомендации ВНОК по лечению ХСН, 2006

- Блокаторы рецепторов к ангиотензину II по праву входят в группу основных лекарственных средств для лечения ХСН. В первую очередь это касается препарата **кандесартан**, имеющего преимущества в возможности совместного назначения с другими нейрогормональными медиаторами (уровень доказательности А, класс рекомендаций 1)
- Могут также назначаться препараты **вальсартан** и **лозартан** как альтернатива ингибиторам АПФ при непереносимости последних (доказательность В, класс рекомендаций 1)

# β-адреноблокаторы при ХСН

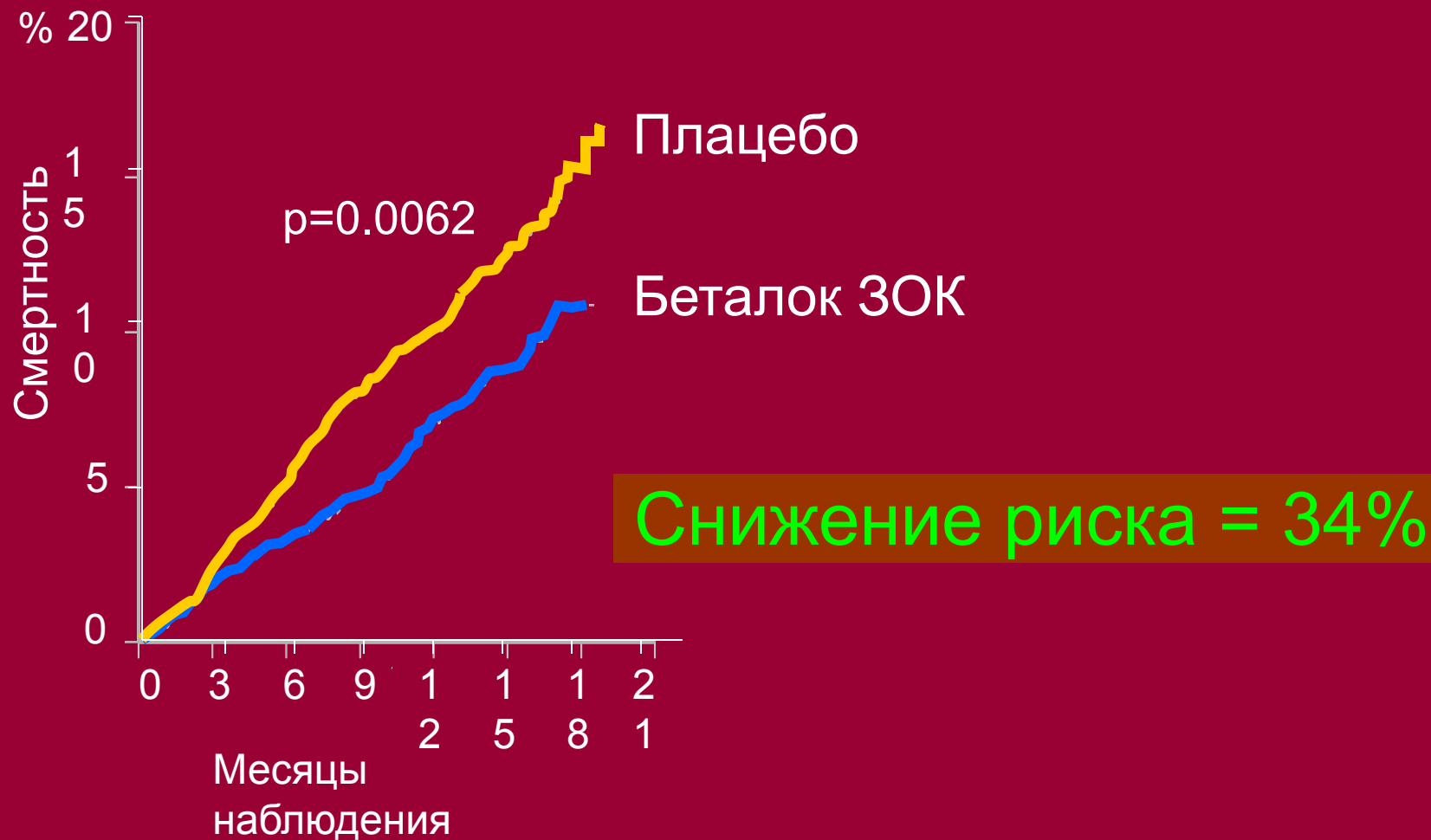
3 β-блокатора, рекомендованных для назначения больным ХСН

	ФК	Спасенные жизни/1000 больных в год	↓Риска смерти
<b>CIBIS II</b> бисопролол	III-IV	132	32%
<b>MERIT-HF</b> метопролол	II-IV	110	34%
<b>COPERNICUS</b> Карведилол	III-IV	185	35%



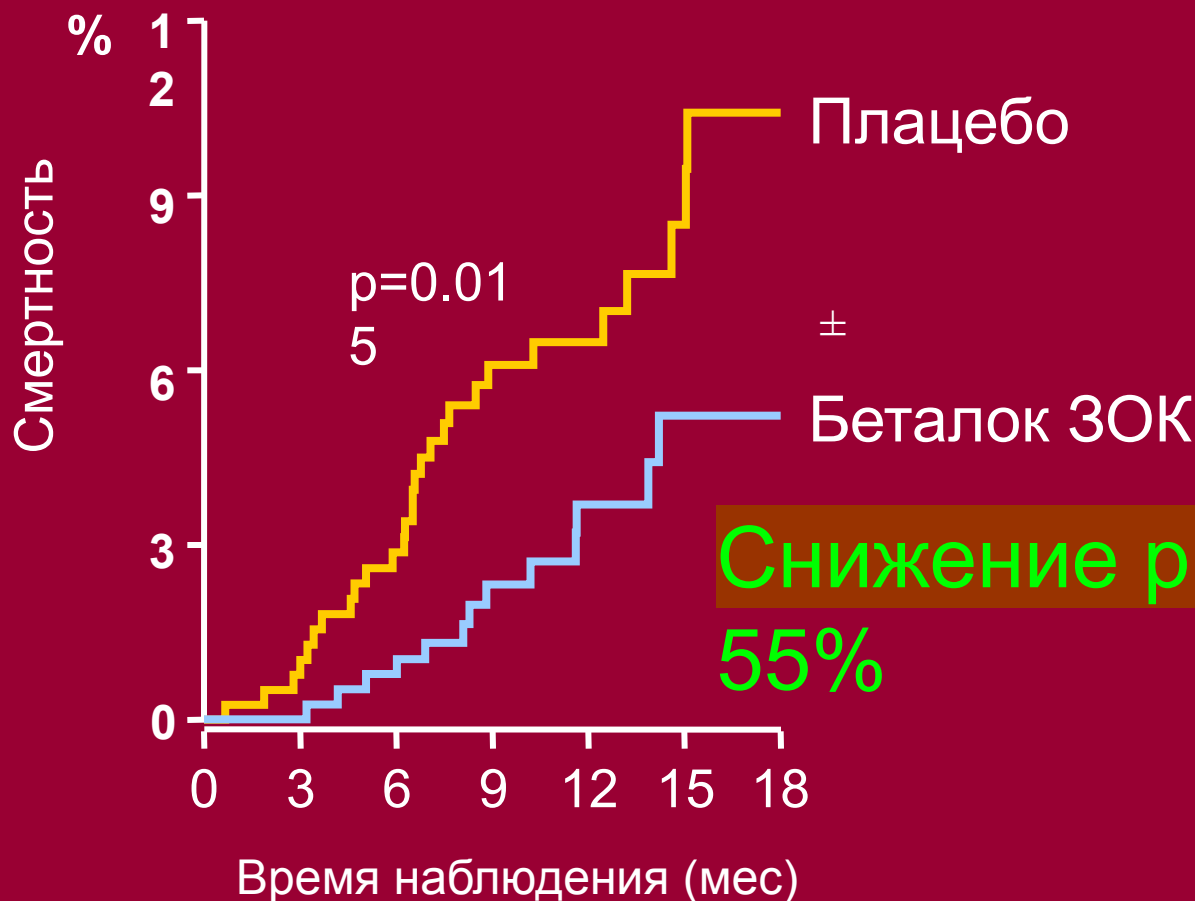
# Результаты исследования MERIT-HF

Снижение общей смертности  
у больных ХСН в исследовании MERIT-HF



# Результаты исследования MERIT-HF

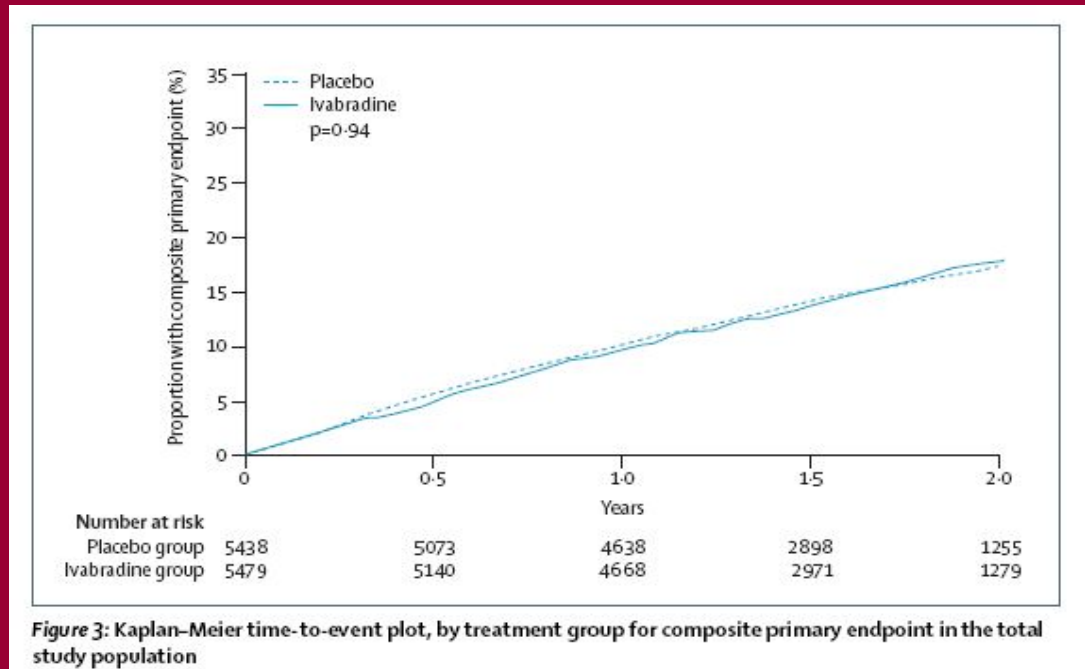
Смертность от прогрессирования СН в группе самых тяжелых больных ХСН (III-IV NYHA, ФВ<25%)



# Ивабрадин – альтернатива или дополнение к $\beta$ -адреноблокаторам?

Как расценивать перспективы препаратов блокирующих  $I_f$  рецепторы в терапии сердечной недостаточности

# Исследование BEAUTIFUL – влияние ивабрадина на первичную конечную точку



## Первичная конечная точка:

вероятность сердечно-сосудистой смерти, острого инфаркта миокарда, поступления в стационар по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности.

# Исследование BEAUTIFUL – влияние ивабрадина на первичную конечную точку в подгруппе больных с ЧСС более 70 в мин.

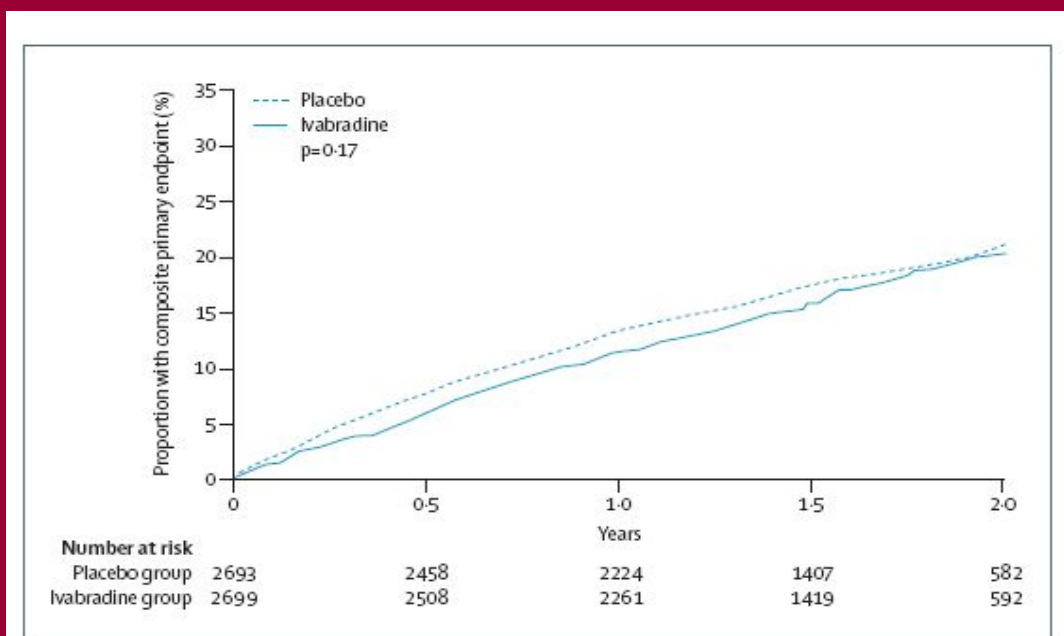
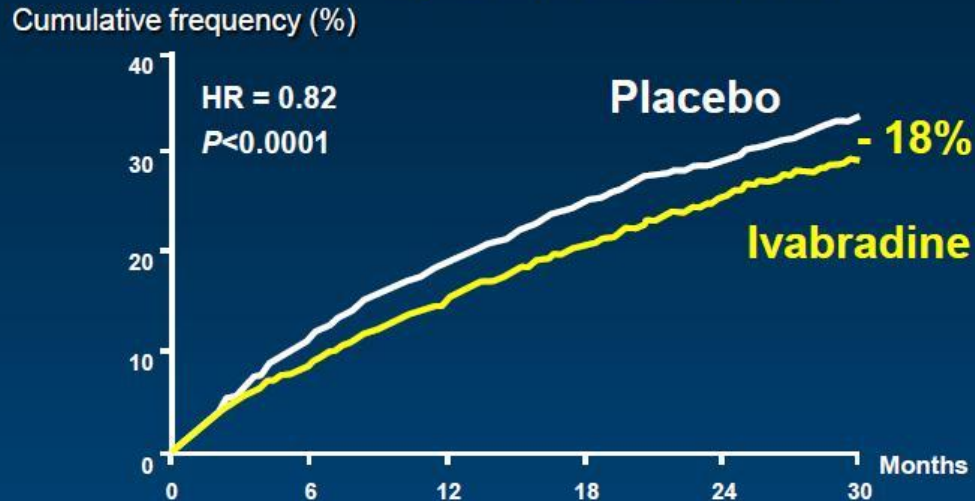


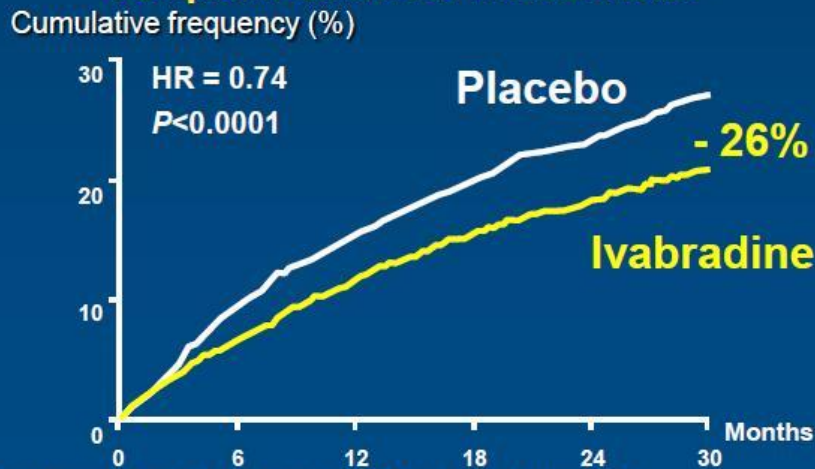
Figure 5: Kaplan-Meier time-to-event plot, by treatment group in the prespecified subgroup with heart rate of 70 bpm or greater for composite primary endpoint

# Ivabradine effect on outcomes

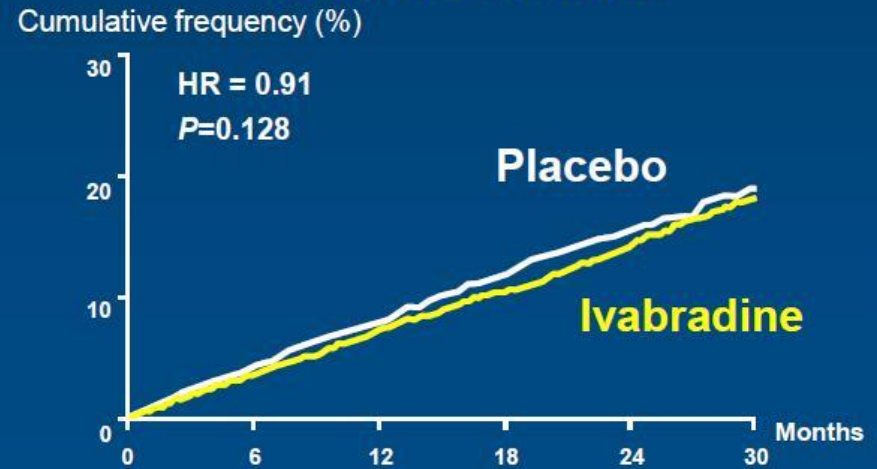
## Primary composite endpoint



## Hospitalization for heart failure



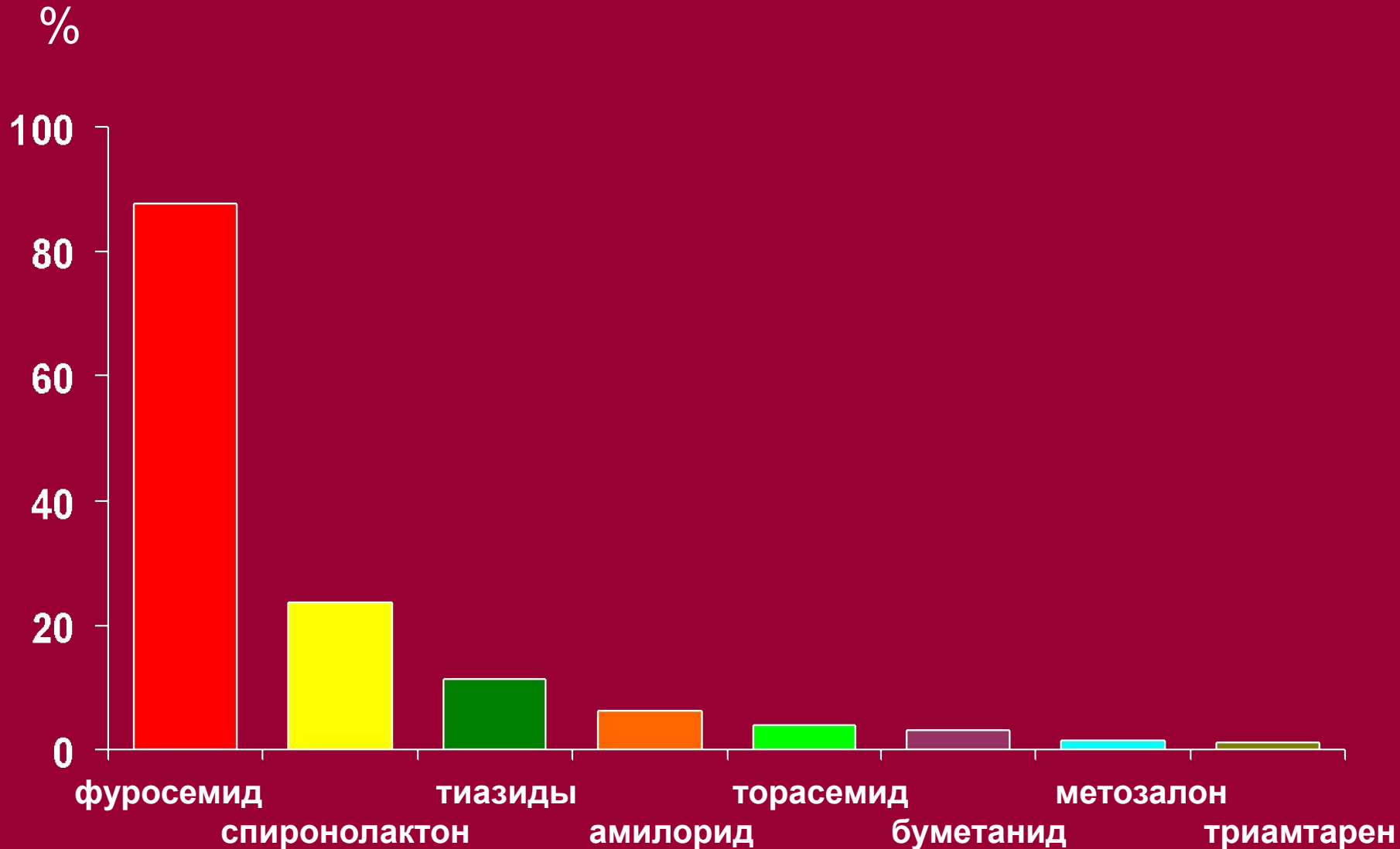
## Cardiovascular death



# Эволюция диуретической терапии в лечении ХСН



# Программа EuroHeart Failure Survey: частота назначения диуретиков





# Ретроспективный анализ частоты и продолжительности госпитализаций у больных ХСН

фуросемид (n=200) vs торасемид (n=200), длительность лечения 1 год

	<b>Фуросемид (n = 200)</b>	<b>Торасемид (n = 200)</b>
<b>Госпитализации (всего)</b>	<b>11</b>	<b>4</b>
<b>Длительность (всего)</b>	<b>324</b>	<b>62</b>
<b>Длительность (в среднем)</b>	<b>29.5</b>	<b>15.5</b>

# Физиологические эффекты альдостерона

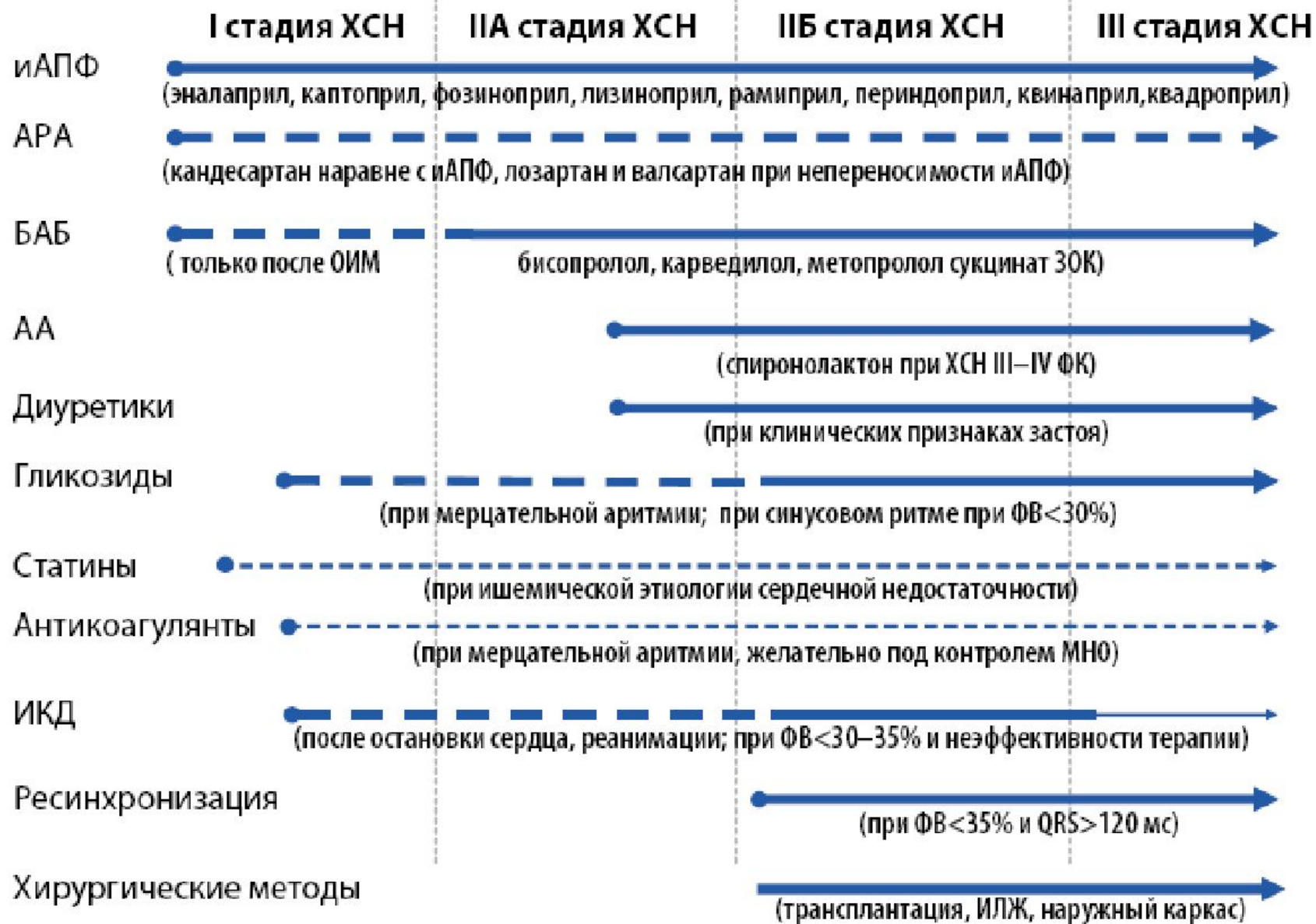
- Задержка натрия
- Выведение калия, магния
- Пролиферация фибробластов (кардио-, ангиофиброз)
- Гипертрофия кардиомиоцитов и гладких мышц сосудов
- Нарушение барорефлекторной регуляции кровообращения
- Аритмогенное действие
- Высвобождение ингибитора активации плазминогена (РАІ-1)

# Ephesus (Эплеренон у пациентов в раннем периоде после ОИМ с дисфункцией левого желудочка)

Общая смертность	▶ 15%	p= 0,008
Сердечно-сосудистая смертность	▶ 17%	p= 0,005
Госпитализация по ХСН	▶ 15%	p= 0,03
Госпитализации по любой причине	▶ 8%	p= 0,02

# Алгоритм назначения диуретиков в зависимости от тяжести ХСН

- I ФК - не лечить диуретиками
- II ФК (без застоя) - не лечить диуретиками
- II ФК (застой) - тиазиды, при их неэффективности петлевые
- III ФК (декомпенсация) - петлевые + АА до 300 мг/сут
- III ФК (поддержка) - тиазиды (петлевые) + АА  
+ короткие курсы ацетозоламида
- IV ФК - петлевые + тиазиды + АА + ИКА



# Кто пишет стандарты и кто несет за это ответственность ???

Утвержден  
приказом Министерства здравоохранения и  
социального развития Российской Федерации  
от 12 декабря 2006 г. № 839

## СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ПРИ ОКАЗАНИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ)

Средства, влияющие на сердечно - сосудистую систему		0,9		
<i>Противоаритмические средства</i>		0,4		
	Атенолол	0,1	116,67 мг	2800,08 мг
	Бетаксолол	0,3	11,67 мг	280,08 мг
	Бисопролол	0,3	10,83 мг	259,92 мг
	Карведилол	0,3	37,5 мг	900,0 мг
	Пропафенон	0,3	300 мг	5400 мг
<i>Средства для лечения сердечной недостаточности</i>		0,4		
	Каптоприл	0,4	125 мг	3000 мг
	Периндоприл	0,4	6 мг	144 мг
	Эналаприл	0,2	20 мг	480 мг
	Дигоксин	1	0,5 мг	12 мг
<i>Гипотензивные средства</i>		0,2		
	Амлодипин	0,6	5 мг	120 мг
	Верапамил	0,4	240 мг	5760 мг
	Моксонидин	0,01	0,4 мг	9,6 мг

**Атенолол, бетаксолол, пропафенон, верапамил официально  
противопоказаны больным с сердечной недостаточностью !!!**

С.Ю.Марцевич, 2008

# Какими препаратами лечить сердечную недостаточность у больных с инсультом ?

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <***>	ЭКД <****>
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему			1		
Средства для лечения сердечной недостаточности			0,5		
Периндоприл			0,4	8 мг	56 мг
Эналаприл			0,2	15 мг	105 мг
Ирбесартан			0,1	150 мг	1050 мг
Кандесартан			0,1	8 мг	56 мг
Лозартан			0,1	50 мг	350 мг
Эпросартан			0,1	600 мг	4200 мг

**Эпросартан официально не имеет показания «сердечная недостаточность»**

# Заключение

- Выбор лекарственного препарата для пациента с ХСН определяется современными отечественными и зарубежными рекомендациями с учетом функционального класса и стадии процесса
- Лечение ХСН не отменяет необходимости терапии основного заболевания
- Одновременно не следует забывать о сочетании фармакотерапии с немедикаментозным воздействием



*Спасибо за внимание*

