

**ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького», кафедра педиатрии №3
Институт неотложной и восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака
ДМЦ Управления делами Президента РФ, г. Москва***

ХСН у детей: проблемы и перспективы

*К.м.н., ст.н.с., доц. Тонких Н.А.
К.м.н., детский кардиолог Конопко Н.Н.**

**Республиканская научно-практическая конференция «Современные подходы
к диагностике и лечению сердечной недостаточности»**

17 марта 2023 года, г. Донецк

Хроническая сердечная недостаточность -

Клинический и патофизиологический синдром, развивающийся в результате различных заболеваний ССС , приводящих к развитию систолической и/или диастолической дисфункции миокарда и **неспособности сердца обеспечить системный кровоток, адекватный метаболическим потребностям организма**, что сопровождается:

- гемодинамическими сдвигами;
- структурной перестройкой сердца;
- нейрогуморальными нарушениями;
- застойными явлениями в большом и/или малом круге кровообращения

Эпидемиология и причины СН

Взрослые

- Распространенность ХСН в различных регионах РФ от 7–10% .
- 14,9 миллионов человек имеют признаки ХСН, из которых **6 миллиона с терминальной стадией III и IV ФК.**

Причины

- ИБС
- АГ
- Пороки сердца
- КМП

Дети

- Распространённость СН **составляет 18 на 100 тыс. детей** (Rossano JW)
- 82% случаев СН – дети первого года жизни (Webster G)
- **50-61% случаев СН связаны с ВПС**
- Распространенность СН среди детей с ВПС 6-24%
- **5-19% случаев СН связаны с кардиомиопатиями**
- распространенность СН среди детей с КМП 65-80 %) (Sommers C et al.)

Rossano JW, Kim JJ, Decker JA et al. ... J Card Fail 2012;18:459–70)

Webster G, Zhang J, Rosental D. BMG Cardiovasc Disord. 2006; 6; 23;

Sommers C et al. Herz. 2005; 30:652; Massin mm et al Clin. Cardiol. 2008; 31; 388

Лабораторные биомаркеры СН

- Концентрация **proBNP** >125 пг/мл или **BNP** >35 пг/мл указывает на неблагоприятный прогноз;
- **Электролиты** сыворотки и маркеры почечной функции м.б. нарушены, особенно у пациентов с декомпенсированной СН;
- Низкий сердечный выброс и венозный застой могут привести к поражению почек, поэтому нужно **обязательно!** оценивать **функцию почек**;
- **Гипонатриемия**

Как лечить детей с ХСН?

- Установить **этиологию** ХСН;
- Определить вариант дисфункции миокарда и оценить **степень тяжести**;
- Выявить **сопутствующие заболевания** и определить методы их лечения;
- Соблюдать **мультидисциплинарный** подход

Когда начинать лечить детей с ХСН?

- До 70-х годов лечили по факту **декомпенсации**;
- К 80-м годам временные рамки сдвинулись на ранние клинические проявления – **ХСН 1 ст.**;
- После 90-х годов – лечение при выявлении **миокардиальной дисфункции**;
- Что в будущем? Лечение при постановке диагноза **генетически скомпрометированного миокарда**

Цели лечения СН

- ↓ нагрузки на поврежденное или гемодинамически перегруженное сердце
- ↑ сократительных свойств миокарда
- **Устранение нейрогуморальных сдвигов**
- **Предотвращение нарушения выделительной функции почек, гипергидратации и отеков, нарушений водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, гипопроteinемии**
- Профилактика тромбоэмболии
- Профилактика нарушений сердечного ритма

Компенсированная
ХСН



- **Увеличение продолжительности жизни**
- **Минимизация выраженности клин. симптомов**

Society Guidelines Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines Paul F. Kantor

Алгоритм лечения детей с ХСН

ХСН I по Белоконов Н.А.,
II ФК по Ross без отеков

Монотерапия диуретиком
спиронолактон (альдостерон
помимо надпочечников, обр.
еще и в стенках
интрамиокардиальных артерий)
– **антисклеротическое действие**

Нет эффекта

Комбинированная терапия
спиронолактон
+торасемид

Нарастание признаков
СН (II А по Белоконов
Н.А., II-III ФК по Ross,
снижение ФВ

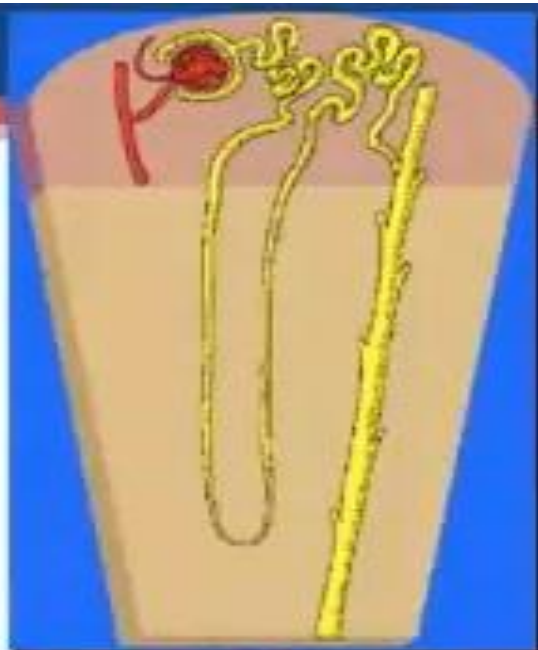
Триада лекарственных
препаратов – стандарт
в лечении ХСН у детей

Ингибиторы АПФ (особенно
при коарктации аорты, АВ-
блокадах)

Бета-блокаторы (особенно при
подклапанных стенозах, тахикардии)

**Антагонисты минералкортикоидных
рецепторов**

Улучшают показатели выживаемости, снижают риск госпитализаций, уменьшают выраженность
клинический симптомов



Стратегия лечения диуретиками

↓ ОЦК и преднагрузки и постнагрузки

Декомпенсированная
устранение отечного
синдрома.

Компенсированная СН
состояние эуволемии с помощью
минимальной дозировки
диуретика;

Петлевые

Фуросемид 2 мг/кг

Торасемид 0,1 мг/кг

(дополнительные
нейрогуморальные эффекты)

- Тиазидные
(гидрохлортиазид 1-2 мг/кг)
- Калий сберегающие
(спиронолактон) -2
линия

↑ диуреза до 1,5–2 л/сутки у
подростков, уменьшение массы тела (дети старшего 12 лет) менее 1 кг/сутки.
Более быстрая ликвидация отеков
плохо переносится детьми и приводит
к появлению побочных явлений

На фоне декомпенсации ХСН
(гипоперфузии и отека стенок
кишечника, нарушение всасывания
препарата) **увеличение дозы;**

Senzaki H, Efficacy and safety of torasemide in children with heart failure. Arch Dis Child. 2008 Sep;93(9):768-71.

Price JF, Diuretic Responsiveness and Its Prognostic Significance in Children With Heart Failure. J Card Fail. 2019 Dec;25(12):941-947.

ИАПФ при лечении ХСН у детей

результаты крупных ИГКИ продемонстрировали, что применение ИАПФ при лечении ХСН у взрослых пациентов значительно снижает смертность, частоту госпитализаций, повышает качество жизни при лечении больных

симптомная СН (стадия С)
назначение ИАПФ I класс показаний

- Подбор терапии проводится в условиях специализированного стационара на фоне контроля АД с постепенным ее титрованием до терапевтической;
- Артериальная гипотензия не является противопоказанием

- При возникновении кашля, (увеличение брадикинина) замена на АРА.
- Контроль функции почек (креатинин калий) отмена калийсберегающие диуретики, перевод на иАПФ с двойным путем выведения (печень-почки) - фозиноприл, рамиприл, ↓ дозу иАПФ в 2 раза.



Kirk R. J Heart Lung Transplant.
2014 Sep;33(9):888-909

β –БЛОКАТОРЫ эффективны по данным МРКИ **взрослые**

Бета блокаторы при СН у детей

- При стабильном состоянии пациента (вне декомпенсации без В/В инотропной поддержки);
- Начало терапии с 1/5 терапевтической дозы
 - **Медленная титрация** 1 раз в 2 недели
 - Достижение целевой дозы
 - Профилактика ВСС
 - **Эффективность карведилола** при ДКМП IY ФК для лечения детей с крайне низкой фракцией выброса (<30%) 0,1 мг/кг
 - **Снятие с листа ожидания на трансплантацию**
 - Увеличение ФВ

- **Metoprolol MERIT-HF.**
- **Bisoprolol Study II (CIBIS-II, III):**
- **Carvedilol prospective randomized Cumulative Survival (Copernicus)**

- **Huang 2013 РКИ 89 children год-10 лет** карведилол (0,1 мг/кг) против ИАПФ+дигоксин .
- Улучшение ФК: **Ross/ NYHA, морфофункциональных параметров, FV**

Huang 2013. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. European heart journal. 2014; 35:33–41.

Alabed S, Beta-blockers for congestive heart failure in children (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 7.

Azeka E J Am Coll Cardiol. 2002;1 Shady R.E. JAMA2007; 10:1171

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

I класс показаний УД-А

- В комбинации с ИАПФ+ ББ
- Контроль СКФ и уровня K^+

спиронолактон 0,5-1 мг/кг, макс 25 мг

**Неблагоприятный
Эффект повышения
секреции альдостерона**

- Увеличение задержки натрия и воды
- Гипонатримия
- Периферическая и коронарная вазоконстрикция
- Развитие фиброза
- Эндотелиальная дисфункция

*При условии отсутствия гиперкалиемии и
значительной почечной дисфункции
Отмена креатинин крови >310 мкмоль/л*

Лечение спиронолактоном привело к 30% снижению ОР смерти и 35% снижению ОР госпитализации по поводу СН в теч. 2 лет от начала терапии

Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999; 341(10):709–17.

Перспективы медикаментозной терапии ХСН у детей – коррекция гипонатриемии




Гиперволемическая гипонатриемия в связи с повышенным уровнем вазопрессина вследствие неэффективной почечной перфузии при ХСН. Активацией РААС Увеличением приема жидкости

Толваптан /Tolvaptan – селективный антагонист рецепторов вазопрессина V₂

- Антагонист вазопрессиновых рецепторов (Увеличивает диурез , не влияя на выведение электролитов, снижает осмолярность мочи)
- При неэффективности петлевых диуретиков для лечения СН
- Применяется для лечения гипонатриемии на фоне застойной СН
- КРИ у взрослых Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study (EVEREST), (SALT-1 and SALT-2) эффективен для *снижения степени СН и смертности* (Увеличивает диурез , не влияя на выведение электролитов, снижает осмолярность мочи, **эффективен для лечения гипонатриемии**)
- МЦРИ (EVEREST) Взрослые стартовая доза 15 (mg) 1 раз в день, макс 60 mg в день.
- Побочные симптомы: жажда, сухость, избыточный диурез сонливость, спутанность сознания, изменения настроения, мышечная слабость в руках или ногах, судороги или проблемы с речью, глотанием (синдромом осмотической демиелинизации) на фоне быстрого увеличения уровня натрия в крови

Konstam MA Randomized Controlled Trial JAMA. 2007 Mar 28;297(12):1319-3 Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators.
Zulkifli J Teh Univ Heart Ctr 2016;11(1):1-5

First experience with Tolvaptan for the treatment of neonates and infants with capillary leak syndrome after cardiac surgery

Anne Kerling¹, Okan Toka¹, André Ruffer², Hanna Müller³, Sheeraz Habash¹, Christel Weiss⁴, Sven Dittrich¹ and Julia Moosmann^{1*} 

Abstract

Background: Postoperative fluid management in critically ill neonates and infants with capillary leak syndrome (CLS) and extensive volume overload after cardiac surgery on cardiopulmonary bypass is challenging. CLS is often resistant to conventional diuretic therapy, aggravating the course of weaning from invasive ventilation, increasing length of stay on ICU and morbidity and mortality.

Methods: Tolvaptan (TLV, vasopressin type 2 receptor antagonist) was used as an additive diuretic in neonates and infants with CLS after cardiac surgery. Retrospective analysis of 25 patients with CLS including preoperative and postoperative parameters was performed. Multivariate regression analysis was performed to identify predictors for TLV response.

Results: Multivariate analysis identified urinary output during 24 h after TLV administration and mean blood pressure (BP) on day 2 of TLV treatment as predictors for TLV response (AUC = 0.956). Responder showed greater weight reduction ($p < 0.0001$), earlier weaning from ventilator during TLV ($p = 0.0421$) and shorter time in the ICU after TLV treatment ($p = 0.0155$). Serum sodium and serum osmolality increased significantly over time in all patients treated with TLV.

Conclusion: In neonates and infants with diuretic-refractory CLS after cardiac surgery, additional aquaretic therapy with TLV showed an increase in urinary output and reduction in bodyweight in patients classified as TLV responder. Increase in urinary output and mean BP on day 2 of treatment were strong predictors for TLV response.

Толваптан мг/кг/сут эффективно устраняет отеки и гипонатриемию у новорожденных с синдромом капиллярной недостаточности в послеоперационном периоде

February 2019

BMC Pediatrics 19(1)

DOI:10.1186/s12887-019-1418-6

Перспективы медикаментозной терапии ХСН у детей – комбинация сакубитрида/валсартана

ИССЛЕДОВАНИЕ PANORAMA-HF

- Многоцентровое открытое исследование для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики препарата LCZ696 с последующим 52-недельным рандомизированным, двойным, слепым исследованием, проводимым в параллельных группах с активным контролем для оценки **эффективности и безопасности LCZ696 в сравнении с эналаприлом у детей от 1 мес. до 18 лет с СН** вследствие системной **систолической дисфункции** левого желудочка



Снижение уровня NT-proBNP в педиатрической популяции было выше, чем у взрослых.

FDA быстро одобрило Энтресто для лечения СН при систолической дисфункции у детей старше года

Ивабрадин

Клиническое
исследование - 116
детей – улучшает ФК
СН,
повышает ФВ, снижает
ЧСС на 20%

- **Снижает ЧСС** за счет **селективного** ингибирования ионного тока в *if*-каналах **синусового узла**, не влияя на инотропную функцию сердца .
- Применяется только у пациентов **с синусовым ритмом!**
- **Альтернатива у пациентов с СН II-IV ФК при непереносимости β -блокаторов**
- Назначают в начальной дозе 0,1 мг/кг/сут в 2 приема (max 10 мг/сут в 2 приема), максимальная доза 0,3 мг/кг/сут в 2 приема (max 15 мг/сут в 2 приема)

Swedberg K, **Ivabradine** and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo controlled study. Lancet. 2010; 376(9744):875–85.

Bonnet D., **Ivabradine** in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2017;70:1262–72.

Нет трайлов по эффективности и безопасности инотропных препаратов

Декомпенсированная СН

Стратегия лечения инотропными препаратами:

1. Достижение клинической стабилизации
2. Восстановление перфузии жизненно важных органов
3. Стабилизация АД

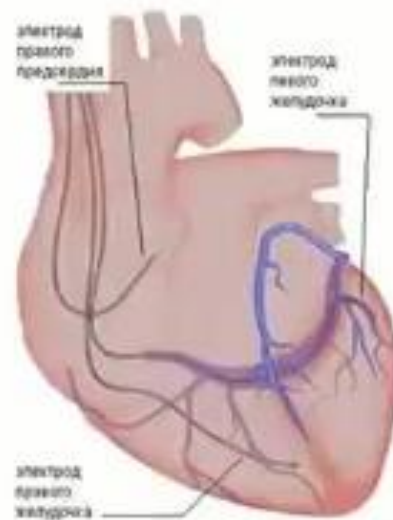
- β 1-адреномиметики (**добутамин** в/в капельно 2,5-10 мкг/кг/мин);
- Допаминаргические средства (**допамин** 2-5 мкг/кг/мин 3-24 часа;
- Сенситизатор кальция (**левосимендан**);
- Ингибиторы фосфодиэстеразы 3 типа (**милрион**) – инотропное действие, снижение сосудистого сопротивления малого круга; возможно применение в послеоперационном периоде

Хирургические методы поддержки – мост к трансплантации

ЭКМО

- наиболее важным является постоянный мониторинг за левопредсердным давлением.

Кардиоресинхронизирующая терапия (CRT)



- ХСН III-IVФК
- QRS > 120мс
- Систолическая дисфункция ФВ < 0,30
- Желудочковая десинхрония (ЭХОКГ)

Искусственный ЛЖ (LVAD)

- выброс искусственного ЛЖ напрямую зависит от выброса ПЖ. Сердечный выброс ПЖ – это преднагрузка, источник наполнения искусственного левого желудочка.

Искусственный левый желудочек более эффективен по сравнению с мембранной ЕСМО

Ключевые положения

- Медикаментозная терапия ХСН у детей в настоящее время основана на рекомендациях экспертов и **экстраполяции** данных исследований, проведенных на **взрослой** популяции
- Патофизиологические механизмы, медикаментозная терапия и стратификация риска у **детей специфичны**
- В последние годы **генетика** по праву заняла ключевое место в диагностике причин СН у детей, открывая более глубокое понимание патофизиологии **ВПС** и **кардиомиопатий**, что требует ее внедрения в клиническую практику

Ключевые положения

- У детей раннего возраста **своевременное** назначение **современной** терапии позволяет добиться **купирования симптомов ХСН**, обратного ремоделирования полости левого желудочка, улучшения/нормализации систолической функции сердца.
- Дети в раннем возрасте имеют увеличенную способность к **восстановлению миокарда**, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения особенностей развития и течения ХСН у детей



Благодарим за внимание!