



ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
“ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО”



РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ, ПОНИЖАЮЩИХ ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

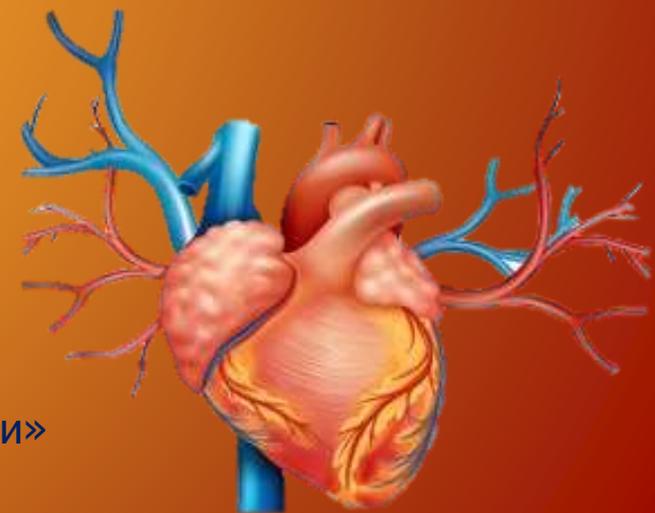


Ассистент кафедры терапии ФИПО
им. проф. А.И. Дядыка, Куликова С.О.



Заведующий кафедрой терапии ФИПО
им. проф. А.И. Дядыка, доц., к.м.н. Тарадин Г.Г.

Республиканская научно-практическая интернет-конференция
«Современные подходы к диагностике и лечению сердечной недостаточности»
г. Донецк 17 марта 2023 г.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

▶ Сердечная недостаточность (СН) — патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы снижается насосная функция сердца, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца.



▶ СН — клинический синдром, состоящий из основных симптомов (например, одышка, отек лодыжек и утомляемость), которые могут сопровождаться признаками (например, повышенным давлением в яремных венах, хрипами в легких и периферическими отеками). Это связано со структурной и/или функциональным поражением сердца, что приводит к повышенному внутрисердечному давлению и/или недостаточному сердечному выбросу в покое и/или во время физической нагрузки.

▶ СН возникает из-за дисфункции миокарда: систолической, диастолической или обеих. Однако патология клапанов, перикарда и эндокарда, а также нарушения сердечного ритма и проводимости также могут вызывать или способствовать развитию СН.



КЛАССИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ОСНОВАНИИ ЗНАЧЕНИЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (ФВ ЛЖ) ПРИ ЭХОКГ

ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	ФВ ЛЖ =41-49%	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$
СН со сниженной систолической функцией ЛЖ	СН с умеренно сниженной систолической функцией ЛЖ (ранее – «промежуточной»)	СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ
СНнФВ	СНунФВ	СНсохрФВ

КЛАССИФИКАЦИЯ НА ОСНОВЕ ТЯЖЕСТИ СИМПТОМОВ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Стадии	Василенко-Стражеско
СН1	Начальная стадия заболевания сердца. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.
СН2А	Клинически выраженная стадия заболевания сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения выражены умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
СН2Б	Тяжелая стадия заболевания сердца. Выраженные нарушения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
СН3	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования

Функциональные классы	New York Heart Association (NYHA)
Класс I	Без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки, усталости или сердцебиения.
Класс II	Незначительное ограничение физической активности. Комфортен в покое, но обычная физическая активность приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению.
Класс III	Выраженное ограничение физической активности. Комфортно в покое, но менее обычная активность приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению.
Класс IV	Невозможно выполнять любую физическую активность без дискомфорта. Симптомы в покое могут присутствовать. При любых физических нагрузках дискомфорт

К ОСНОВНЫМ ГРУППАМ ЛЕКАРСТВ, ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОТНОСЯТСЯ:

- ▶ Ингибиторы АПФ (иАПФ)
- ▶ Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА или сартаны)
- ▶ Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ)
- ▶ Бета-адреноблокаторы (БАБ)
- ▶ Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР)
- ▶ Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера 2-го типа
- ▶ Диуретики при задержке жидкости.

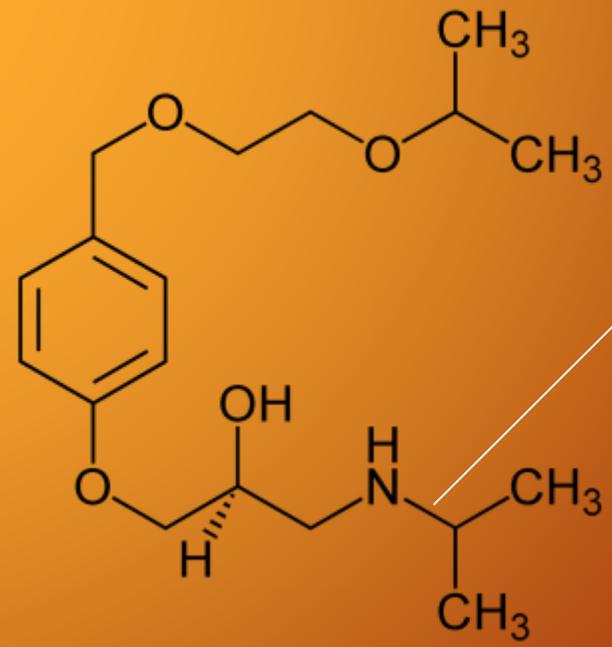
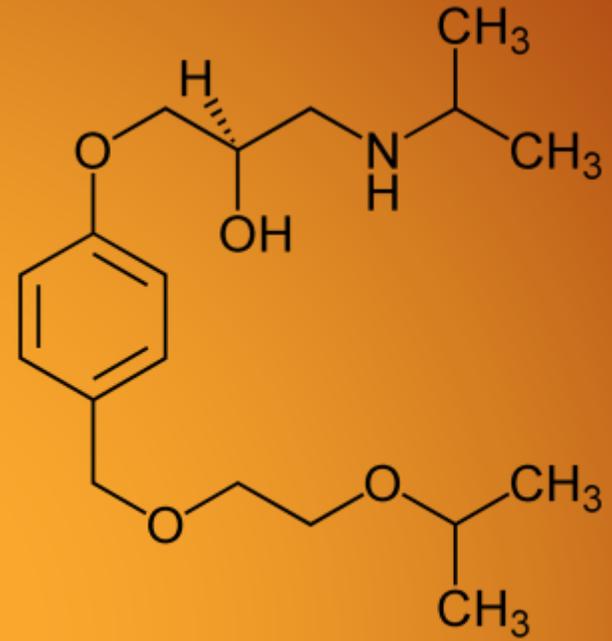
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ УРЕЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

- ▶ Учащение синусового ритма является одним из главных механизмов компенсации кровообращения в условиях СН. Синусовая тахикардия, наряду с возрастанием уровня натрийуретических пептидов и адренергической вазоконстрикцией, выступает одним из факторов, позволяющих поддерживать МОС на уровне, достаточном для обеспечения тканевого метаболизма. С усугублением миокардиальной недостаточности и системных нейрогуморальных нарушений тахикардия утрачивает свое компенсаторное значение и выступает одним из ключевых факторов прогрессирования синдрома хронической СН.

К СРЕДСТВАМ, ПРИМЕНЯЕМЫМ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ (ЧСС) ОТНОСЯТСЯ:

- ▶ Бета-адреноблокаторы
- ▶ Ингибиторы If-канала
- ▶ Сердечные гликозиды

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ



С КАКОЙ ЦЕЛЬЮ НАЗНАЧАЮТ БЕТА-БЛОКАТОРЫ?

- ▶ для улучшения симптомов
- ▶ снижения риска госпитализации по поводу СН
- ▶ увеличения выживаемости

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

➤ ПАЦИЕНТЫ СО СТАБИЛЬНОЙ СНнФВ.

- ▶ 1. АВ-блокада второй или третьей степени (при отсутствии постоянного кардиостимулятора).
 - ▶ 2. Критическая ишемия конечностей.
 - ▶ 3. Бронхиальная астма (относительное противопоказание): если показаны кардиоселективные β -адреноблокаторы, астма не обязательно является абсолютным противопоказанием, но эти препараты следует применять под медицинским наблюдением, с учетом рисков за и против их применения. ХОБЛ не является противопоказанием.
 - ▶ 4. Известные аллергические реакции/другие нежелательные реакции (специфические для лекарственных средств).
- ▶ **С осторожностью:**
- ▶ 1. Тяжелая (IV класс по NYHA) СН.
 - ▶ 2. Текущее или недавнее (<4 нед.) обострение СН (например, госпитализация с ухудшением СН), нарушение проводимости или ЧСС <50 уд/мин.
 - ▶ 3. Если сохраняются признаки застоя, гипотонии (САД <90 мм рт. ст.), повышенного давления в яремных венах, асцита, выраженных периферических отеков — необходимо уменьшить застой и добиться «эуволемии» до начала приема β -блокаторов.
 - ▶ 4. Лекарственные взаимодействия с препаратами, на которые следует обратить внимание (из-за риска брадикардии/АВ-блокады):
 - **Верапамил, дилтиазем** (не рекомендуются и должны быть прекращены)
 - **Дигоксин**
 - **Амиодарон**
 - **Ивабрадин**

	Начальная доза	Целевая доза	ККИ
Бисопролол	1.25 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день	CIBIS-II ($p < 0.001$)**
Карведилол	3.125 мг 2 раза в день	25 мг 2 раза в день*	COPERNICUS ($p < 0.001$)
Метопролола сукцинат	12.5–25 мг 1 раз в день	200 мг 1 раз в день	MERIT-HF ($p < 0.001$)
Небиволол	1.25 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день	SENIORS ($p = 0.04$)

ККИ - Крупные клинические испытания терапевтических вмешательств у больных с хронической СН со сниженной ФВ ЛЖ.

** Максимальную дозу 50 мг 2 раза в день можно вводить пациентам с массой тела > 85 кг.*

*** Влияние лечения на первичную конечную точку.*

ГДЕ И КАК ИСПОЛЬЗОВАТЬ?

- ▶ • В амбулаторных условиях у стабильных пациентов (класс IV по NYHA/пациенты с тяжелой СН и пациенты с текущим/недавним обострением должны быть направлены на консультацию к специалисту).
- ▶ • У пациентов, госпитализированных с прогрессированием СН — после стабилизации, устранения застоя и, если возможно, восстановления «эуволемии» (но в идеале до выписки).
- ▶ • Начать с низкой дозы при стабильном состоянии.
- ▶ • Удваивать дозу с интервалом не менее 2 нед. (у некоторых пациентов может потребоваться более медленное повышение дозы).
- ▶ • Стремиться к целевой дозе или к максимально переносимой дозе («какой-то β -блокатор лучше, чем отсутствие β -блокатора»).
- ▶ • Контролировать ЧСС, АД и клиническое состояние (симптомы, особенно признаки застоя, массу тела).

КОГДА СЛЕДУЕТ ПРЕКРАТИТЬ ПОВЫШЕНИЕ ДОЗЫ, УМЕНЬШИТЬ ДОЗУ, ПРЕКРАТИТЬ ЛЕЧЕНИЕ

Ухудшение самочувствия (например, нарастающая одышка, утомляемость, отеки, увеличение массы тела):

- При увеличении заложенности носа увеличить дозу диуретика или вдвое уменьшить дозу БАБ (если увеличение дозы диуретика не помогает).
- При выраженной усталости (или брадикардии) уменьшить вдвое дозу БАБ (редко возникает необходимость); повторный осмотр через 12 нед.
- При тяжелом ухудшении уменьшить вдвое дозу БАБ или прекратить прием.

Урежение пульса:

- Если <50 уд/мин. при ухудшении самочувствия уменьшить вдвое дозу БАБ.
- Рассмотреть потребность в других препаратах, замедляющих ЧСС (например, Дигоксин, Ивабрадин, Амиодарон, Дилтиазем или Верапамил).
- Зарегистрировать ЭКГ, чтобы исключить блокаду сердца.

Бессимптомная гипотензия:

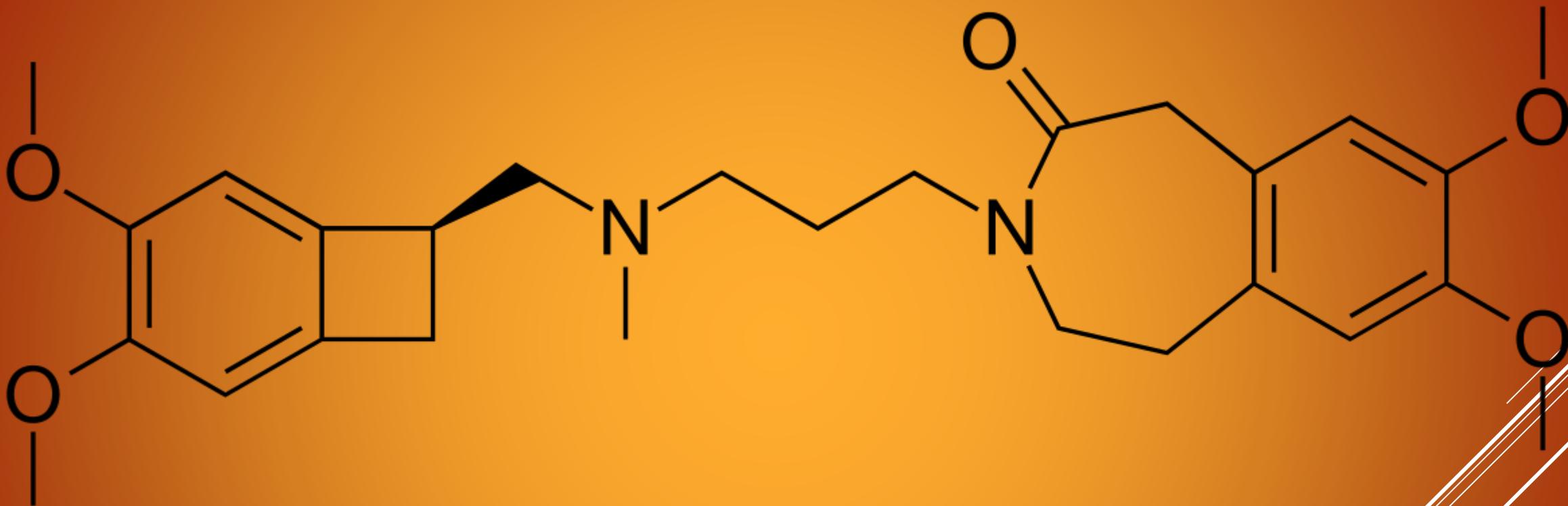
- Обычно не требует каких-либо изменений в терапии.

Симптомная гипотензия:

- При головокружении, предобморочном состоянии или спутанности сознания и низком АД следует пересмотреть необходимость приема нитратов, блокаторов кальциевых каналов и других сосудорасширяющих средств и уменьшить/прекратить, если это возможно.
- Если нет признаков или симптомов гиперемии, рассмотреть возможность уменьшения дозы диуретика.

СОВЕТЫ ПАЦИЕНТУ

- ▶ **Объяснить ожидаемые преимущества и упомянуть о возможности временных побочных эффектов:**
- ▶ • Лечение проводится для облегчения симптомов, предотвращения ухудшения течения СН, приводящего к госпитализации и для увеличения выживаемости.
- ▶ • Симптоматическое улучшение может развиваться медленно после начала лечения, иногда занимая 36 мес. и дольше.
- ▶ • Временное симптоматическое ухудшение может произойти во время фазы начала или повышения титрации; в долгосрочной перспективе β -адреноблокаторы улучшают самочувствие.
- ▶ **Посоветуйте пациенту сообщать об ухудшении состояния и о том, что ухудшение состояния (усталость, одышка) обычно легко поддается лечению коррекцией других лекарств; а также рекомендовать не прекращать терапию β -блокаторами без консультации с врачом.**
- ▶ **В начальной фазе или в фазе повышения дозы для раннего выявления и лечения потенциального ухудшения следует поощрять пациентов ежедневно взвешиваться (после пробуждения, перед одеванием, после мочеиспускания, перед едой), а также увеличить дозу диуретиков, если их вес постоянно (> 2 дней) увеличивается более чем на 1,5–2,0 кг/день.**



ИНГИБИТОРЫ If-КАНАЛА

ДЛЯ ЧЕГО НАЗНАЧАЮТ ИНГИБИТОРЫ If-КАНАЛА?

и If

- ▶ Для снижения риска госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти

	Начальная доза	Целевая доза	ККИ
Ивабрадин	5 мг 2 раза в день	7.5 мг 2 раза в день	SHIFT (p<0.001)*

ККИ - Крупные клинические испытания терапевтических вмешательств у больных с хронической СН со сниженной ФВ ЛЖ.

** Влияние лечения на первичную конечную точку.*

Ивабрадин замедляет ЧСС без других гемодинамических эффектов за счет ингибирования If-канала в синусовом узле и поэтому эффективен только у пациентов с синусовым ритмом

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Пациенты со стабильной симптомной СН (класс II-IV по NYHA) и ФВ \leq 35% с синусовым ритмом и ЧСС в покое \geq 70 уд/мин несмотря на рекомендованное лечение (в частности, доказательную дозу β -блокатора)

- ▶ 1. Нестабильные сердечно-сосудистые состояния (ОКС, инсульт/ТИА, тяжелая артериальная гипотензия).
 - ▶ 2. Фибрилляция предсердий.
 - ▶ 3. Тяжелая дисфункция печени или почек (клиренс креатинина $<$ 15 мл/мин).
 - ▶ 4. Беременность или кормление грудью.
 - ▶ 5. Известная аллергическая реакция/другая побочная реакция (специфическая для препарата).
- С осторожностью:**
- ▶ 1. Тяжелая (IV класс по NYHA) СН.
 - ▶ 2. Текущее или недавнее ($<$ 4 нед.) обострение СН (например, госпитализация с ухудшением СН).
 - ▶ 3. ЧСС в покое $<$ 50 уд/ мин во время лечения.
 - ▶ 4. Умеренная дисфункция печени.
 - ▶ 5. Хронические заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит.

▶ **6. Лекарственные взаимодействия:**

- ▶ • из-за потенциального риска брадикардии и индукции удлинения интервала QT в результате брадикардии: • Верапамил, дилтиазем (оба препарата следует прекратить/не использовать при СНнФВ).
 - Дигоксин.
 - Амиодарон
- ▶ • с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4:
 - ▶ • Противогрибковые азолы (кетоконазол, итраконазол)
 - ▶ • Макролидные антибиотики (klarитромицин, эритромицин)
 - ▶ • Ингибиторы протеазы ВИЧ (нелфинавир, ритонавир)
 - ▶ • Нефазодон

КАК ИСПОЛЬЗОВАТЬ?

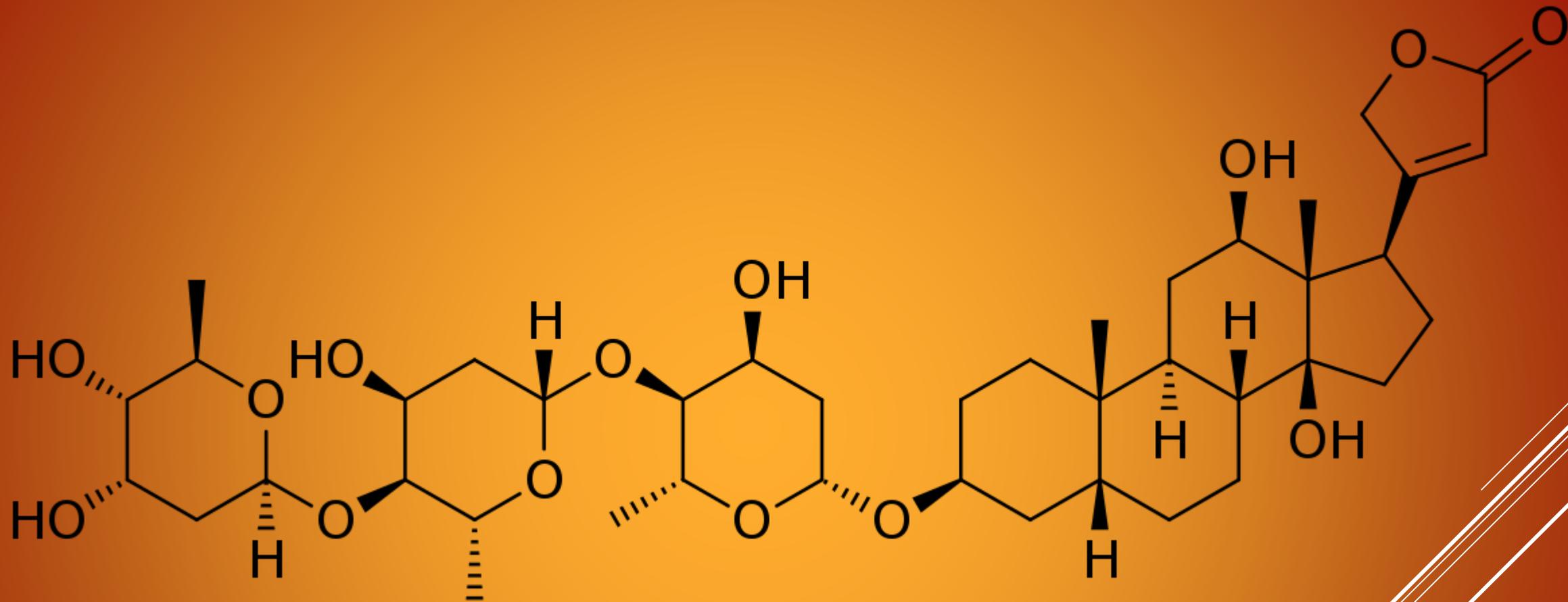
- ▶ • Начать с низкой дозы. У пациентов старше 75 лет может быть использована более низкая начальная доза 2,5 мг 2 раза в день.
- ▶ • Суточная доза может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в день, снижена до 2,5 мг 2 раза в день или прекращена в зависимости от ЧСС пациента в покое. Удваивать дозу не чаще, чем каждые 2 недели (у некоторых пациентов может потребоваться более медленное повышение дозы).
- ▶ Стремиться к целевой дозе или, в противном случае, максимальной переносимой дозе. Если ЧСС в покое составляет от 50 до 60 уд/мин, следует сохранить текущую дозу.
- ▶ • Контроль ЧСС, АД и клинического состояния.

КОГДА СЛЕДУЕТ ПРЕКРАТИТЬ ПОВЫШЕНИЕ, УМЕНЬШИТЬ ДОЗИРОВКУ, ПРЕКРАТИТЬ ЛЕЧЕНИЕ

- ▶ Лечение должно быть сокращено или прекращено, если ЧСС в покое постоянно снижается ниже 50 уд/мин или если возникают симптомы брадикардии:
 - ▶ • Рассмотреть потребность в других препаратах, замедляющих сердечный ритм, или препаратах, препятствующих метаболизму ивабрадина в печени.
 - ▶ • Зарегистрировать ЭКГ для исключения других нарушений ритма, кроме синусовой брадикардии.
 - ▶ • Скрининг вторичных причин брадиаритмий (например, дисфункции щитовидной железы).
- ▶ Если во время лечения ивабрадином у пациента развивается персистирующая/постоянная фибрилляция предсердий, прием препарата следует прекратить.
- ▶ Зрительные явления обычно преходящие и исчезают в течение первых нескольких месяцев лечения ивабрадином и не связаны с серьезной дисфункцией сетчатки. Однако, если они вызывают у пациента дискомфорт, следует рассмотреть вопрос о прекращении его приема.
- ▶ В случае непереносимости лактозы или галактозы (компонент таблетки ивабрадина) при появлении симптомов может возникнуть необходимость в прекращении приема препарата.

СОВЕТЫ ПАЦИЕНТУ

- ▶ **Объяснить ожидаемые выгоды:** лечение проводится для предотвращения ухудшения течения СН, ведущего к госпитализации, и для снижения риска сердечно-сосудистой смерти.
- ▶ Для выявления возможной брадикардии пациентам следует рекомендовать регулярно измерять и записывать свой пульс.
- ▶ Посоветуйте пациенту сообщить о побочных эффектах врачу. Побочные эффекты, обусловленные симптомной брадикардией: одышка, повышенная утомляемость, обмороки, головокружение; другие побочные эффекты: светящиеся зрительные явления.



СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

	Начальная доза	Целевая доза	ККИ
Дигоксин	62.5 мкг 1 раз в день	250 мкг 1 раз в день	DIG-PEF (p=0.14)*

ККИ - Крупные клинические испытания терапевтических вмешательств у больных с хронической СН со сниженной ФВ ЛЖ.

* Влияние лечения на первичную конечную точку.

➤ В исследовании DIG общее влияние Дигоксина на смертность было нейтральным

➤ Положительный инотропный эффект (увеличивает силу сокращения)

➤ Отрицательный хронотропный эффект (уменьшает ЧСС)

➤ Нейромодуляторный эффект (уменьшает чрезмерную симпатическую активность путем повышения чувствительности кардиопульмональных барорецепторов)

- Дигоксин может назначаться в комбинации с БАБ для лечения пациентов с СНнФВ и ФП с тахисистолией желудочков, когда другие терапевтические варианты не могут быть использованы.
- Дигоксин можно рассматривать у пациентов с СНнФВ при синусовом ритме (СР) для снижения риска госпитализации, хотя его влияние на тех, кто обычно лечится β -блокаторами, не тестировалось. Применение дигоксина при СН и СР в настоящее время изучается.
- Дигоксин имеет узкое терапевтическое окно и должен применяться в малых дозах – до 250 мкг/сут (при массе тела >85 кг - до 375 мкг/сут, < 65 кг – до 125 мкг/сут).

- Дигоксин способен к кумуляции, поэтому его уровни следует проверять (практически недостижимо в РФ), стремясь к концентрации дигоксина в сыворотке $<1,2$ нг/мл.
- Следует соблюдать осторожность при использовании дигоксина у женщин, пожилых людей, ослабленных, страдающих гипокалиемией – чаще вызывает интоксикацию и жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма.

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**

