

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат на тему:
«Медикаментозное лечение больных с ХСН. Место ИНГТ-2
в лечении больных ХСН»

Выполнила: ординатор 1-го года
специальности «Эндокринология»
Кирюшина Александра Евгеньевна
Проверила: к.м.н., доцент кафедры
госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Мосина Валентина Анатольевна



Красноярск, 2023

Оглавление

Актуальность	3
Определения	4
Этиология.....	4
Клиника.....	5
Диагностика	6
Лечение	8
иАПФ.....	9
АРА в комбинации с прочими препаратами (валсартан+сакубитрил)	10
β -АБ	10
Антагонисты альдостерона	11
Диуретики.....	12
Ингибиторы If-каналов	13
Сердечные гликозиды	14
Место ИНГТ-2 в лечении больных ХСН	14
Заключение	16
Список литературы.....	17

Актуальность

Сердечная недостаточность (СН) является заключительным этапом многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертонию, кардиомиопатии, пороки сердца и др. [1]. Она характеризуется структурными и/или функциональными нарушениями наполнения желудочков или выброса крови из сердца [2]. По некоторым оценкам, в мире насчитывается более 37,7 млн. случаев СН, причем ее распространенность значительно возросла в последнее десятилетие [3]. По данным российских эпидемиологических исследований, частота встречаемости хронической СН (ХСН) в общей популяции составила 7%, в том числе клинически выраженной - 4,5%, с увеличением от 0,3% в возрастной группе 20-29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [3].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается серьезной мировой проблемой в здравоохранении и одной из наиболее частых причин госпитализаций. В нашей стране ХСН стала поводом для госпитализации у 16,8% пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями (ССЗ) [3]. Несмотря на глобальные достижения в лечении ХСН, прогноз пациентов остается неблагоприятным и ухудшается пропорционально увеличению тяжести функционального класса (ФК по NYHA). Так, у больных ХСН I-II ФК средняя продолжительность жизни составляет 7,8 лет и резко сокращается до 4,8 лет среди пациентов с III-IV ФК. При этом средняя годовая смертность в популяции больных с клинически выраженной ХСН приближается к 12% [1]. За последние десятилетия увеличилась значимость в становлении и прогрессировании ХСН сахарного диабета (СД). Наличие СД ухудшает прогноз больных с ХСН и повышает риск госпитализаций [3]. Общность патогенетических факторов развития и прогрессирования ХСН и СД привела к возможности безопасного применения ряда сахароснижающих препаратов у больных с ХСН. К одной из групп гипогликемических средств с независимым от инсулина механизмом действия относятся ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), или глифлозины.

Определения

Сердечная недостаточность — это клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — эпизодическое, чаще постепенное усиление симптомов/признаков СН, вплоть до развития “декомпенсации”.

Этиология

Существует большое количество причин развития ХСН (табл. 1).

В Российской Федерации (РФ) основными причинами ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Их комбинация встречается у половины пациентов [3].

К другим причинам ХСН относятся различные пороки сердца (4,3%), миокардиты (3,6%) [1].

Поражение миокарда	Заболевания и формы
ИБС	Все
АГ	Все
Кардиомиопатии	Семейные: гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная кардиомиопатии, аритмогенная дисплазия ПЖ, некомпактный миокард ЛЖ Приобретенные: Миокардиты, воспалительная кардиомиопатия: Инфекционные: вирусные, бактериальные, грибковые, риккетсиозные, паразитические. Иммунные: столбнячный токсин, вакцины, лекарственные препараты, сывороточная болезнь,

	гигантоклеточный миокардит, аутоиммунные заболевания, саркоидоз, эозинофильный миокардит Токсические: химиотерапия, кокаин, алкоголь, тяжелые металлы (медь, железо, свинец) Эндокринные/нарушение питания: феохромоцитома, дефицит витаминов (например, тиамина), дефицит селена, карнитина, гипофосфатемия, гипокалиемия, сахарный диабет, гипотиреоз, гипертиреоз Перипартальная Инфильтративная: амилоидоз, гемохроматоз, гликогенозы, злокачественные заболевания
Клапанные пороки сердца	Митральный, аортальный, трикуспидальный, пульмональный
Болезни перикарда	Выпотной и констриктивный перикардит, гидроперикард
Болезни эндокарда	Гиперэозинофильный синдром Эндомиокардиальный фиброз Эндокардиальный фиброэластоз
Врожденные пороки сердца	Врожденные пороки сердца
Аритмии	Тахикардии (предсердные, желудочковые) Брадикардии
Нарушения проводимости	Атриовентрикулярная блокада
Высокая нагрузка на миокард	Тиреотоксикоз, анемия, сепсис, болезнь Педжета, артериовенозная фистула
Перегрузка объемом	Почечная недостаточность, ятрогенная

Таблица 1. Причины хронической сердечной недостаточности

Клиника

Клиническая картина при СН включает типичные симптомы (одышка, ортопное, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость, отеки лодыжек) и признаки (повышенное давление в яремной вене, гепатоюгулярный рефлюкс,

“ритм галопа”, смещение верхушечного толчка влево), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца. Тем не менее, диагностика СН, особенно на ранних стадиях, может вызывать определенные трудности, в связи с тем, как эти симптомы и признаки неспецифичны и могут быть вызваны помимо СН целым рядом причин.

Диагностика

Для постановки диагноза ХСН необходимо наличие следующих критериев:

1. Характерные жалобы,
2. Подтверждающие их наличие клинические признаки (в сомнительных случаях реакция на мочегонную терапию),
3. Доказательства наличия систолической и/или диастолической дисфункции,
4. Определение натрийуретических пептидов (для исключения диагноза ХСН).

Жалобы и анамнез

При опросе пациента рекомендуется обратить внимание на наличие жалоб на утомляемость, одышку, отеки ног и сердцебиение.

При сборе анамнеза рекомендуется оценить наличие у пациента патологии сердца, приводящей к функциональным или структурным изменениям.

Физикальное обследование

Физикальное обследование пациента рекомендуется проводить с целью выявления симптомов и клинических признаков, обусловленных задержкой натрия и воды.

Лабораторные диагностические исследования

Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови [1].

Всем пациентам для верификации диагноза ХСН рекомендуется проведение рутинных анализов: общий (клинический) анализ крови (исследование уровня эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, оценка гематокрита), исследование уровня ферритина в крови и исследование насыщения трансферрина железом исследование уровня натрия и калия в крови, исследование уровня креатинина в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (расчетный показатель), исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, уровня холестерина в крови и уровня липопротеинов в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови и активности аланинаминотрансферазы в крови, общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня свободного трийодтиронина в крови, исследование уровня свободного тироксина сыворотки крови, исследование уровня тиреотропного гормона в крови [1].

Инструментальные диагностические исследования

Электрокардиография

Всем пациентам с ХСН рекомендуется выполнение 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ) с оценкой сердечного ритма, частоты сердечных сокращений (ЧСС), морфологии и продолжительности QRS, наличия нарушений атриовентрикулярной (АВ) и желудочковой проводимости (БЛНПГ, блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ)), рубцового поражения миокарда, гипертрофии миокарда). Диагноз ХСН маловероятен при наличии абсолютно нормальной ЭКГ [1].

Эхокардиография

Эхокардиография (ЭхоКГ) рекомендуется:

- Всем пациентам с подозрением на СН рекомендуется ЭхоКГ для оценки структуры и функции сердца с целью подтверждения диагноза и установления фенотипа СН [1].
- Пациентам с уже установленным диагнозом СН для оценки состояния клапанного аппарата сердца, функции ПЖ и давления в лёгочной артерии рекомендуется ЭхоКГ с целью выявления лиц с клапанными нарушениями, подходящими для хирургической/инвазивной коррекции [1].
- Пациентам при планировании и проведении вмешательств/лечения с потенциальным кардиотоксическим действием рекомендуется ЭхоКГ для оценки структуры и функции сердца [1].
- Пациентам с ХСН рекомендуется повторное проведение ЭхоКГ для оценки структуры и функции сердца в следующих клинических ситуациях:
 - при ухудшении симптомов СН или после серьёзного сердечно-сосудистого осложнения;
 - пациентам с СН, находившимся на приёме препаратов с доказанной эффективностью в максимально переносимых дозах перед принятием решения о применении имплантируемых устройств;
 - пациентам, у которых используют вмешательства с потенциальным кардиотоксическим действием [1].

Лечение

Основные задачи лечения пациентов с ХСН:

- устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и т. п.),
- улучшение качества жизни,
- снижение количества госпитализаций

— улучшение прогноза.

Снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования ЛЖ и снижением концентраций натрийуретических пептидов.

Терапия, рекомендованная пациентам с симптоматической СН и сниженной ФВ ЛЖ

• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)/валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторы (β -АБ) и антагонисты альдостерона рекомендуются в составе комбинированной терапии для лечения всем пациентам с симптоматической СН (ФК II-IV) и сниженной ФВ ЛЖ <40% для снижения госпитализации из-за СН и смерти [1].

иАПФ

иАПФ рекомендуются всем пациентам с симптоматической СН и сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти [1].

иАПФ рекомендуются пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ и ИМ в анамнезе для профилактики развития симптомов СН [1].

иАПФ рекомендуются пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ без перенесенного ИМ в анамнезе для профилактики развития симптомов СН [1].

Для лечения ХСН применяются следующие иАПФ: каптоприл, хинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, фозиноприл, эналаприл и другие (табл. 2).

иАПФ	Начальная доза	Максимальная доза
------	----------------	-------------------

Каптоприл	По 6,25 мг 3 раза/сут	По 50 мг 3 раза/сут
Эналаприл	По 2,5 мг 1-2 раза/сут	По 10-20 мг 2 раза/сут
Лизиноприл	2.5-5 мг однократно	20 мг однократно
Рамиприл	1,25 мг однократно	По 5 мг 2 раза/сут., либо 10 мг однократно
Периндоприл	2,5 мг однократно	10 мг однократно
Хинаприл	5 мг 1-2 раза/сут	20 мг 2 раза/сут
Спираприл	3 мг 1 раз/сут	6 мг 1 раз/сут
Фозиноприл	5 мг 1-2 раза/сут	10-40 мг/сут

Таблица 2. Рекомендованные препараты и дозы

АРА в комбинации с прочими препаратами (валсартан+сакубитрил)

Валсартан+сакубитрил рекомендуется применять вместо иАПФ/АРА у пациентов с симптоматической СН со сниженной ФВ ЛЖ и сохраняющимися симптомами СН, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) иАПФ/АРА, β -АБ и антагонистами альдостерона для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти [1].

Инициация терапии валсартан+сакубитрил вместо иАПФ/АРА рекомендуется у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН после стабилизации параметров гемодинамики для дальнейшего снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти [1].

β -АБ

β -АБ дополнительно к иАПФ рекомендуются всем пациентам со стабильной симптоматической СН и сниженной ФВ ЛЖ для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти [1].

β -АБ рекомендуются пациентам после перенесенного ИМ и с наличием систолической дисфункции ЛЖ для снижения риска смерти и профилактики развития симптомов СН [1].

У пациентов с декомпенсацией ХСН, если β -АБ уже были назначены до возникновения симптомов декомпенсации, рекомендуются продолжение терапии, при необходимости — в уменьшенной дозе для улучшения прогноза [1].

Рекомендованные при ХСН β -АБ и их дозировки представлены в таблице 3.

Бета-адреноблокатор	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз/сут	10 мг 1 раз/сут
Карведилол	3,125 мг 2 раза/сут	25-50 мг 2 раза/сут
Метопролол, таблетки с пролонгированным высвобождением/пролонгированного действия	12,5-25 мг 1 раз/сут	200 мг 1 раз/сут
Небиволол	1,25 мг 1 раз/сут	10 мг 1 раз/сут

Таблица 3. Рекомендуемые препараты и дозы

Антагонисты альдостерона

Антагонисты альдостерона рекомендуются всем пациентам с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти [1].

Антагонисты альдостерона должны назначаться как во время стационарного лечения, так амбулаторно, если не были назначены ранее, начальные и целевые дозы представлены в таблице 4.

Препарат	Начальная доза	Целевая доза	Максимальная доза
Спиронолактон	25 мг однократно	25-50 мг однократно	200 мг/сут

Эплеренон	25 мг однократно	50 мг однократно	50 мг/сут
-----------	---------------------	---------------------	-----------

Таблица 4. Рекомендуемые препараты и дозы

Диуретики

В отличие от остальных средств терапии эффект диуретиков на заболеваемость и смертность пациентов с ХСН в длительных исследованиях не изучался. Тем не менее, применение мочегонных препаратов устраняет симптомы, связанные с задержкой жидкости (периферические отеки, одышку, застой в легких), что обосновывает их использование у пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ [1].

Диуретики рекомендуются для улучшения симптомов СН и повышения физической активности у пациентов с признаками задержки жидкости [1].

Назначение диуретиков рекомендуется для снижения риска госпитализации из-за СН у пациентов с симптомами задержки жидкости [1].

Диуретики, рекомендуемые для лечения ХСН, представлены в таблице 5.

Диуретик	Начальная доза	Обычная дневная доза
Петлевые диуретики		
Фуросемид	20-40 мг	40-240 мг
Торасемид	5-10 мг	10-20 мг
Тиазидные диуретики		
Гидрохлоротиазид	12,5-25 мг	12,5-100 мг
Калийсберегающие диуретики		
Спиронолактон	75 мг	100-300 мг

Таблица 5. Рекомендуемые препараты и дозы

АРА

Применение АРА рекомендуется пациентам с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ только в случае непереносимости иАПФ (CHARM-Alternative, VAL-HeFT) для уменьшения количества госпитализаций и смертности [1].

Присоединение АРА не рекомендуются у пациентов, имеющих симптомы СН (II-IV ФК), получающих терапию иАПФ и β -АБ [1].

АРА, рекомендуемые для применения у пациентов с ХСН, представлены в таблице 6.

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Кандесартан	4 мг однократно	32 мг однократно
Валсартан	40 мг 2 раза/сут	160 мг 2 раза/сут
Лозартан	12,5 мг однократно	150 мг однократно

Таблица 6. Рекомендуемые препараты и дозы

Ингибиторы *I_f*-каналов

Применение ивабрадина рекомендуется пациентам только с синусовым ритмом, ФВ $\leq 35\%$, симптомами ХСН II-IV ФК и уровнем ЧСС ≥ 70 уд./мин, обязательно находящихся на подобранной терапии рекомендованными (или максимально переносимыми) дозами β -АБ, иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил и антагонисты альдостерона для снижения госпитализаций и смертности по причине СН [1].

Применение ивабрадина рекомендуется для снижения риска госпитализаций из-за СН и смертности по сердечно-сосудистым причинам у пациентов с симптомами СН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, синусовым ритмом, ЧСС в покое ≥ 70 уд./мин, находящихся на терапии иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил и антагонистами альдостерона, которые неспособны переносить или имеют противопоказания к назначению β -АБ [1].

Рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 5 мг 2 раза/сут., с последующим увеличением через 2 недели до 7,5 мг 2 раза/сут. У пожилых пациентов возможна коррекция дозы ивабрадина в сторону ее уменьшения [1].

Сердечные гликозиды

Применение сердечных гликозидов у пациентов с ХСН ограничено. Из существующих препаратов рекомендован дигоксин, эффективность и безопасность других сердечных гликозидов при ХСН изучена недостаточно.

Назначение дигоксина пациентам с ХСН не улучшает их прогноз, тем не менее, снижает количество госпитализаций из-за ХСН, улучшает симптомы ХСН и качество жизни [1].

Применение дигоксина в ряде случаев может только дополнять терапию β -АБ, иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил, антагонистами альдостерона и диуретиками.

Рекомендуется рассмотреть возможность назначения дигоксина пациентам с ХСН II-IV ФК, сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, с синусовым ритмом и с сохраняющимися симптомами СН, несмотря на терапию иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил, β -АБ и антагонистами альдостерона для снижения риска госпитализаций из-за СН и по любой причине [1].

Место ИНГТ-2 в лечении больных ХСН

Пациентам с ХСНнФВ с сохраняющимися симптомами СН несмотря на терапию иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил, β -АБ и антагонистами альдостерона рекомендован препарат дапаглифлозин для снижения риска сердечнососудистой смерти и госпитализаций по поводу СН [1].

Основным показанием для дапаглифлозина является
инсулиннезависимый СД, однако результаты завершившегося исследования
DAPA-HF назначение дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ и без СД сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти и

госпитализаций по поводу СН. Режим дозирования дапаглифлозина — см. таблицу 7.

Название препарата	Стартовая доза	Максимальная доза
Метформин	1000 мг/сут	3000 мг/сут
Дапаглифлозин	10 мг/сут	10 мг/сут
Эмпаглифлозин	10 мг/сут	25 мг/сут
Канаглифлозин	100 мг/сут	300 мг/сут

Таблица 7. Рекомендованные препараты для лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов с ХСН

Пациентам с ХСНнФВ в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа, рекомендованы препараты класса ингибиторов дапаглифлозин и эмпаглифлозин, канаглифлозин (кроме тяжелых пациентов ХСН 3-4 ФК для канаглифлозина) для гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу СН в качестве препаратов первой линии [1].

Заключение

Результаты недавно проведенных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали, что иНГЛТ-2 значительно улучшают клинические исходы у пациентов с ХСНнФВ. По данным клинического исследования DAPA-HF, у пациентов с ХСНнФВ дапаглифлозин значительно снижает риск развития комбинированной конечной точки - госпитализации в связи с СН (срочного обращения по поводу СН) или сердечно-сосудистой смертности. Клинические преимущества были одинаковыми и не зависели от наличия или отсутствия СД 2-го типа и любой базовой медикаментозной терапии. Эти знаковые данные клинических исследований убедительно обосновывают включение в схему базовой терапии ХСНнФВ нового компонента - иНГЛТ-2. Тем не менее, хотя рандомизированные клинические исследования позволили установить преимущества и безопасность иНГЛТ-2 при ХСНнФВ, остаются вопросы по поводу оптимальных сроков начала этой новой терапии относительно назначения других рекомендуемых препаратов для лечения ХСН.

Список литературы

1. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):311-74.
2. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nature Reviews. Cardiology 2016 Jun;13(6):368-78.
3. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология 2021;61(4):4-14.
4. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. Diabetes Care. 2020;43(3):508-11. doi:10.2337/dci19-0074.
5. Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Маркова Л. И., Арабидзе Г.Г. Новое направление медикаментозной коррекции хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020;8(27):38-49. doi:1015829/2311-1623-8-27.
6. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. Circulation. 2021;143(4):298-309. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391
7. Dewan P, Solomon SD, Jhund PS, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. Eur J Heart Fail. 2020;22(7):1247-58. DOI:10.1002/ejhf.1867