

Вопросы контроля ЧСС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

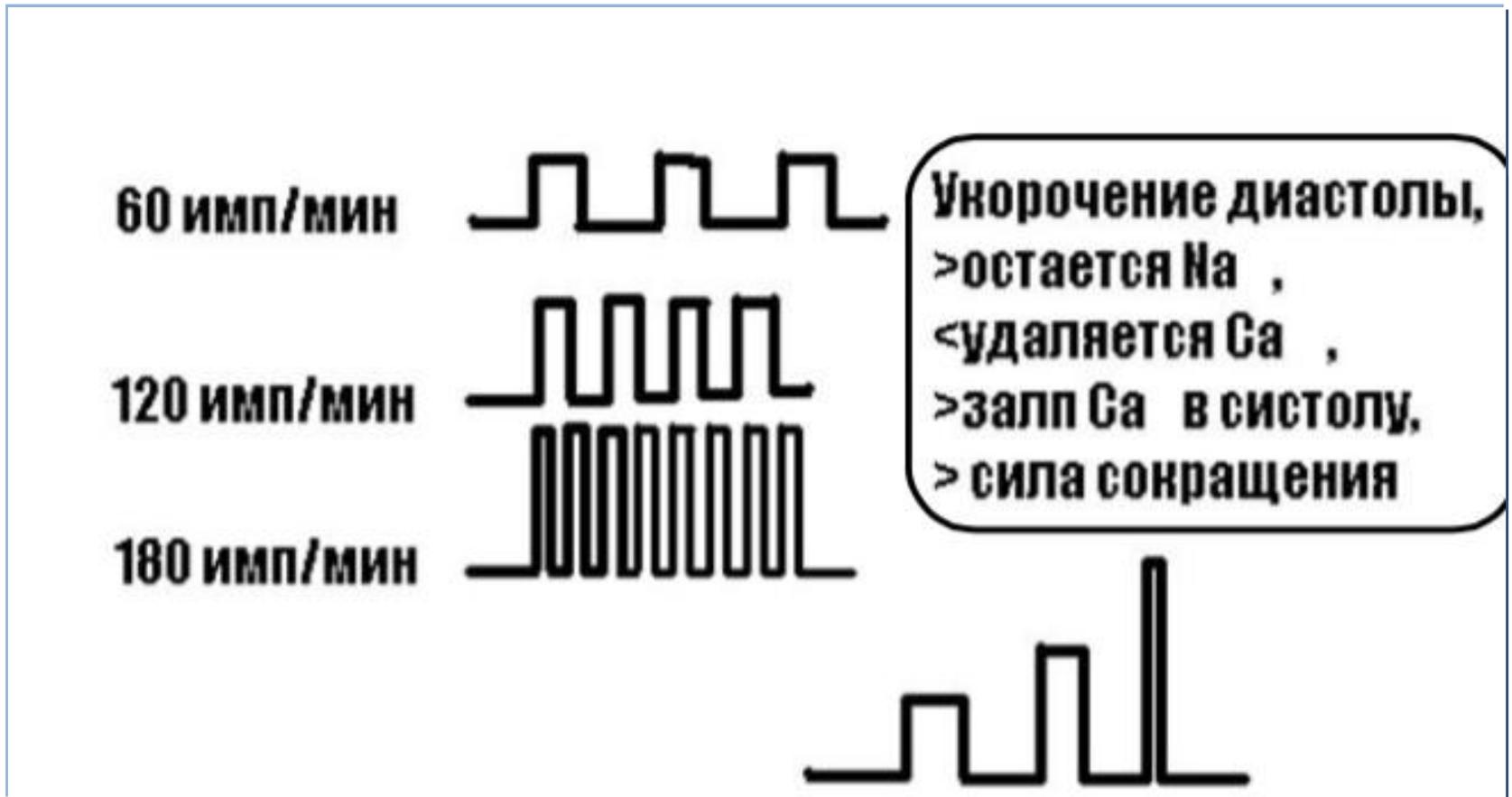
Проф. М.В. Архипов

21 мая 2015 г.

✓ Высокая ЧСС → прогрессирование ИБС и ХСН¹



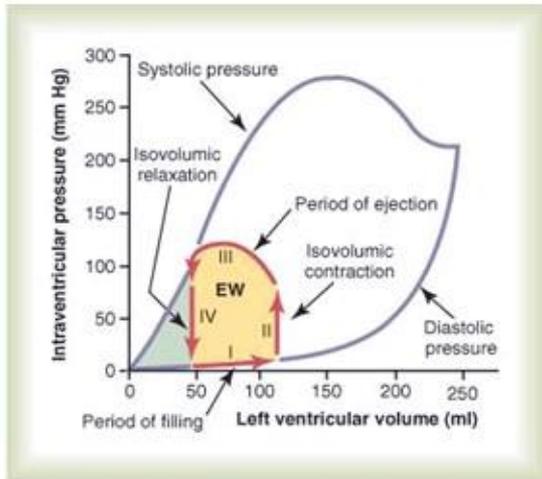
Регуляция ЧСС: лестница Бюджича (1871г, США)



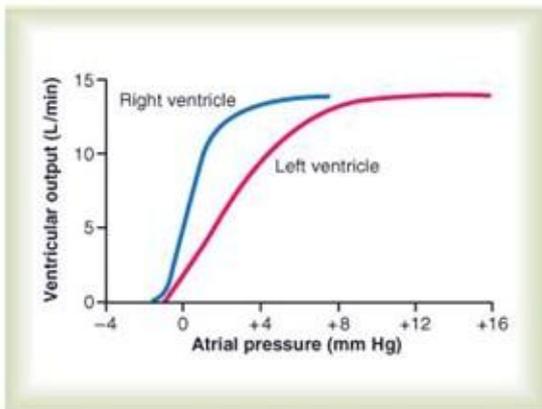
Чем выше ЧСС, тем сильнее сила сокращений сердца (феномен постепенного увеличения силы сокращения до плато).

Регуляция ЧСС: Закон Франка-Старлинга

Ударный объем крови тем выше, чем больше накапливается крови в полостях сердца во время диастолы, т.е. чем сильнее растянуты камеры сердца (преднагрузка), тем больше выбрасывается крови при систоле.



© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com



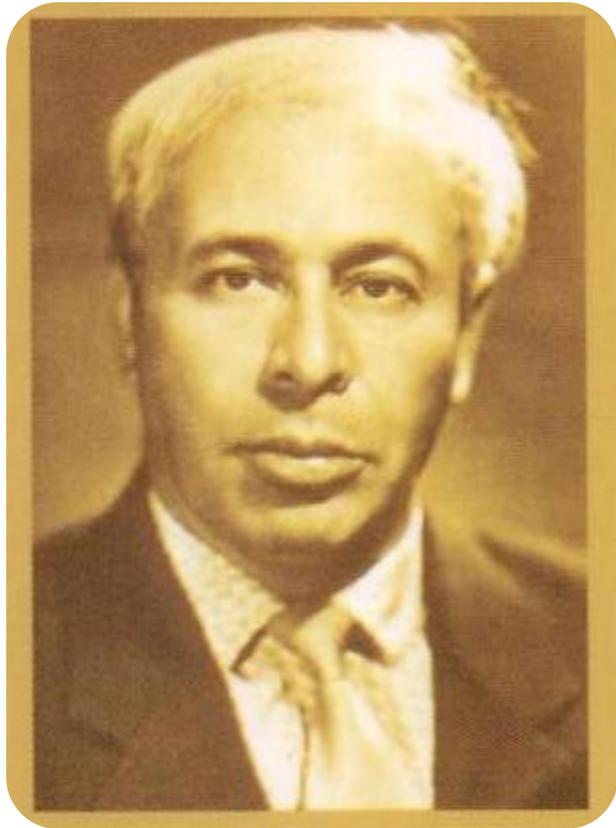
© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com

Увеличение объема
крови, поступающей к
сердцу

Растяжение
камер сердца

Увеличение
ЧСС

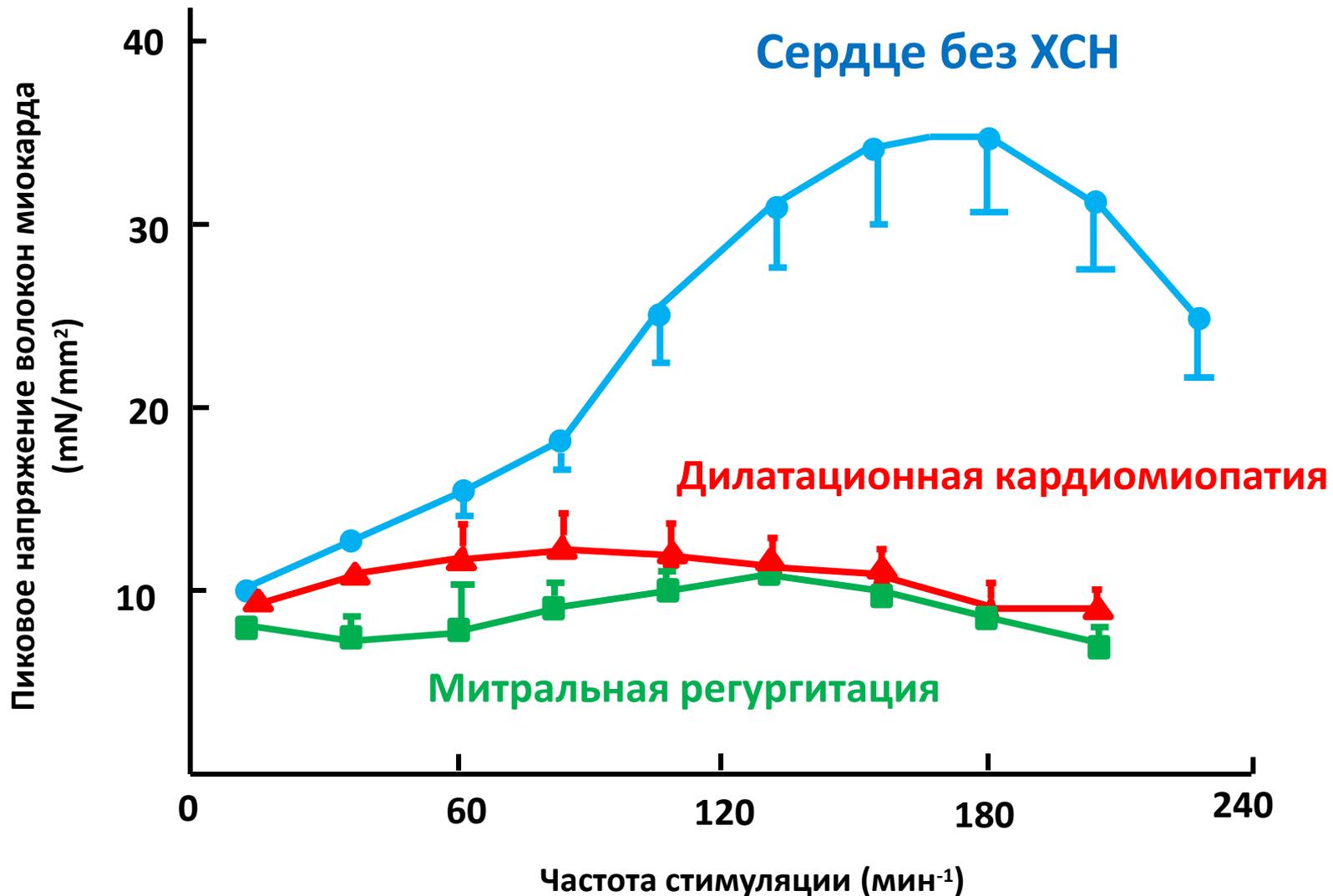
Валерий Яковлевич Изаков (1941-1990)



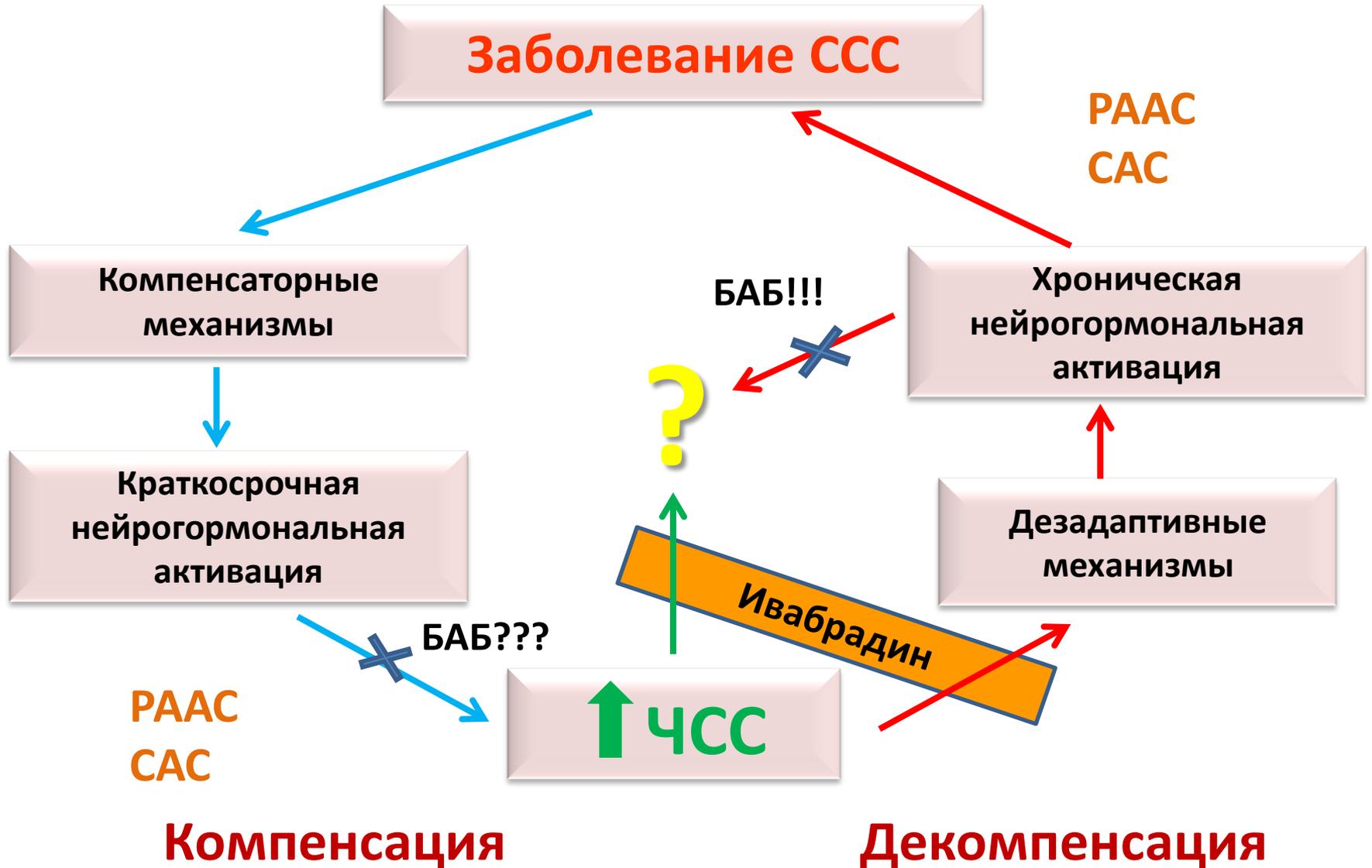
«Биомеханика пассивной
сердечной мышцы»

«Биомеханика сердечной
мышцы»

Повышение ЧСС при ХСН



Двусторонняя связь между ЧСС и нейрогормональной активацией



ЧСС и терапия в исследованиях СН

Исследование	Исходная ЧСС, уд/мин	ИАПФ/БРА, или всего %	ББ, %	Диуретики, %	Антиальдостеронный антагонист, %
MERIT HF, 1999 (n=3991)	83	95	ИЛ	91	ОТС
CIBIS II, 1999 (n=2647)	80	96	ИЛ	99	ОТС
BEST, 2001 (n=2704)	81	91	ИЛ	ОТС	ОТС
CHARM добавочное, 2003 (n=2548)	73	ИЛ	55	90	17
SENIORS, 2005 (n=2128)	79	82	ИЛ	86	29
HEAAL, 2009 (n=3846)	71	ИЛ	72	77	38
SHIFT, 2010 (n=6505)	80	91	89	84	61

ИЛ: исследуемое лечение; ОТС: отсутствует

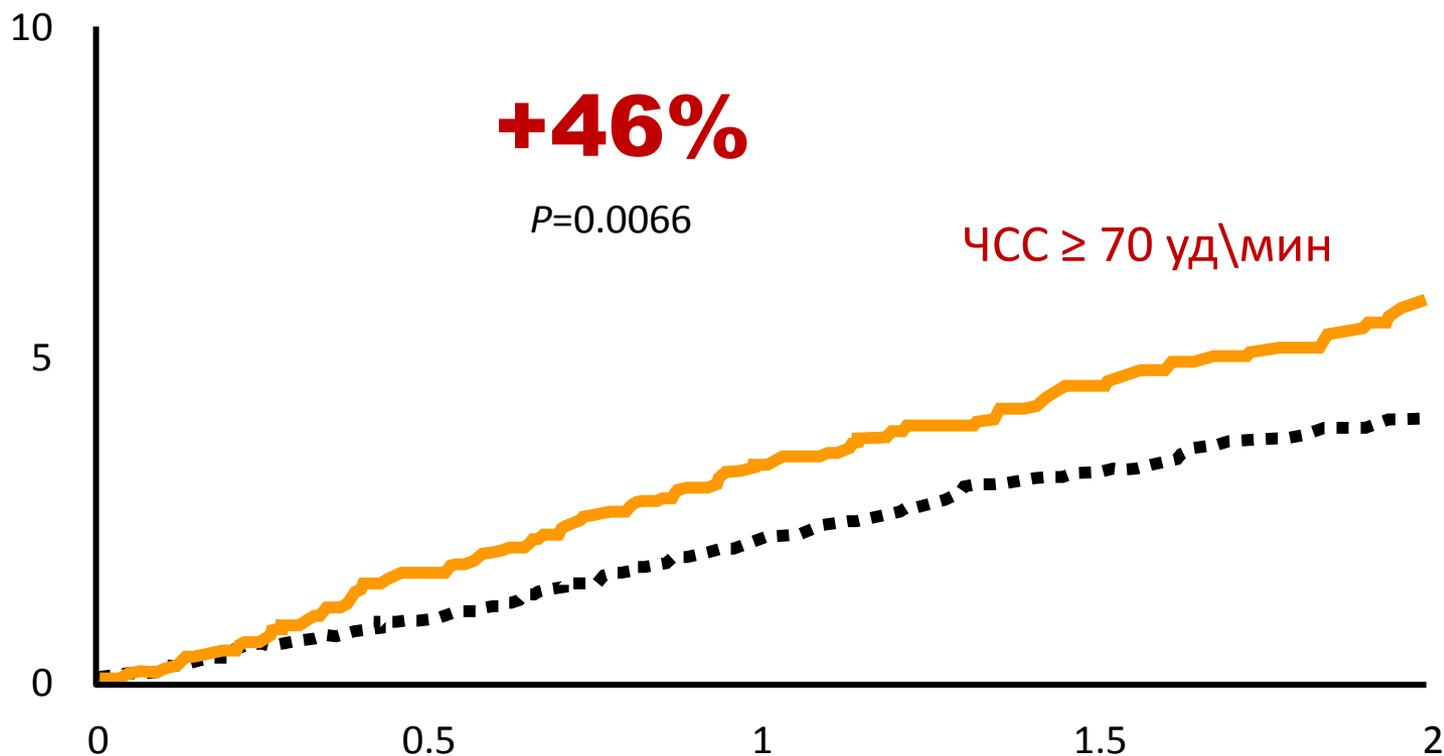
ЧСС и терапия в регистрах по СН

По данным	Исходная ЧСС, уд/мин	ИАПФ/БРА, или всего, %	ББ, %	Диуретики, %	Антиальдостантаг, %
Европейский обзор по сердечной недостаточности, 2003 (n=11 327)	75	62/4.5	37	87	20
ИМПАКТ RECO I, II, 2010 (n=1917/974)	73	68/30	70	85	35
По данным S-HFR, 2010 (n=16 117)	74	67	73	85	31
IMPROVE HF, 2010 (n=15 381)	71	77	86	ОТС	36
SHIFT, 2010 (n= 6505)	80	91	89	84	61

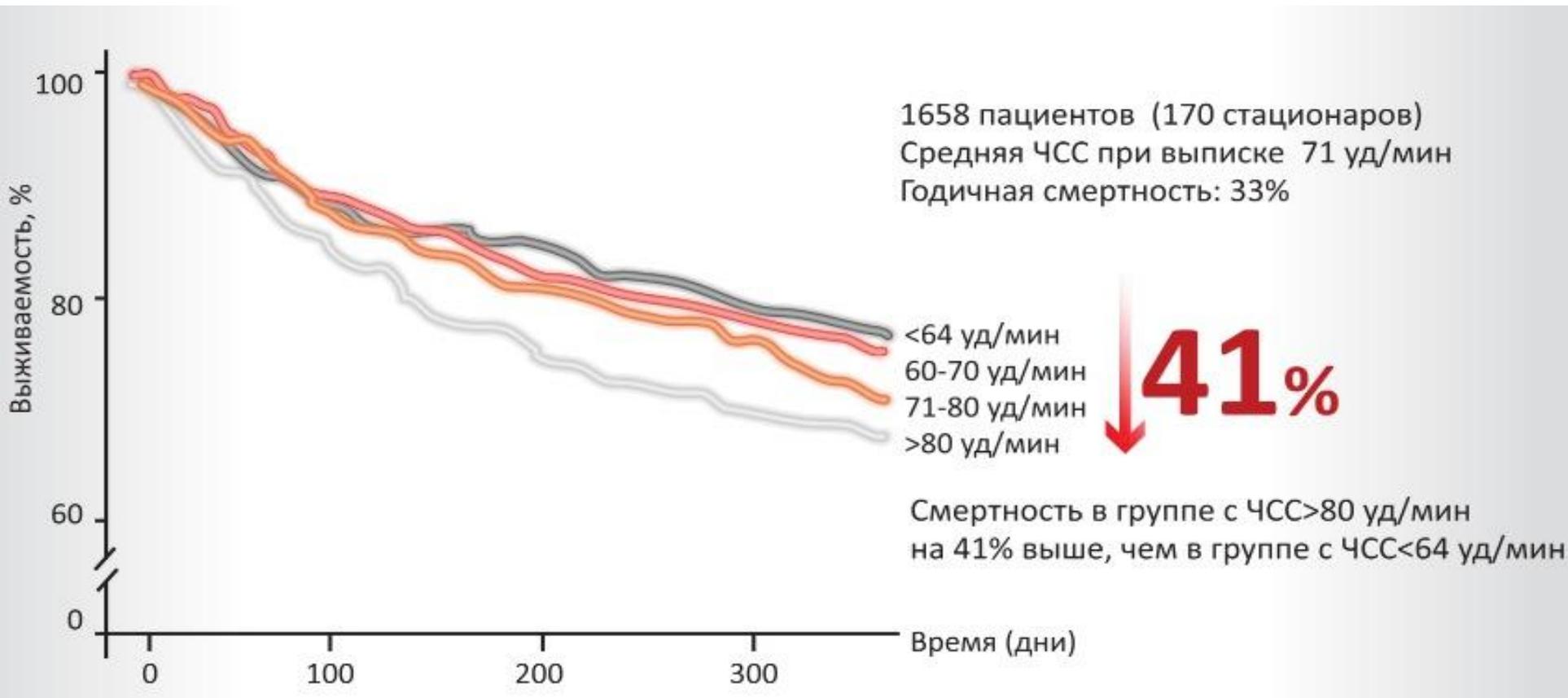
ЧСС > 70 уд/мин увеличивает риск ИМ у пациентов с ИБС и сниженной ФВ

BEAUTIFUL

% госпитализаций по поводу фатального и не фатального ИМ в группе плацебо

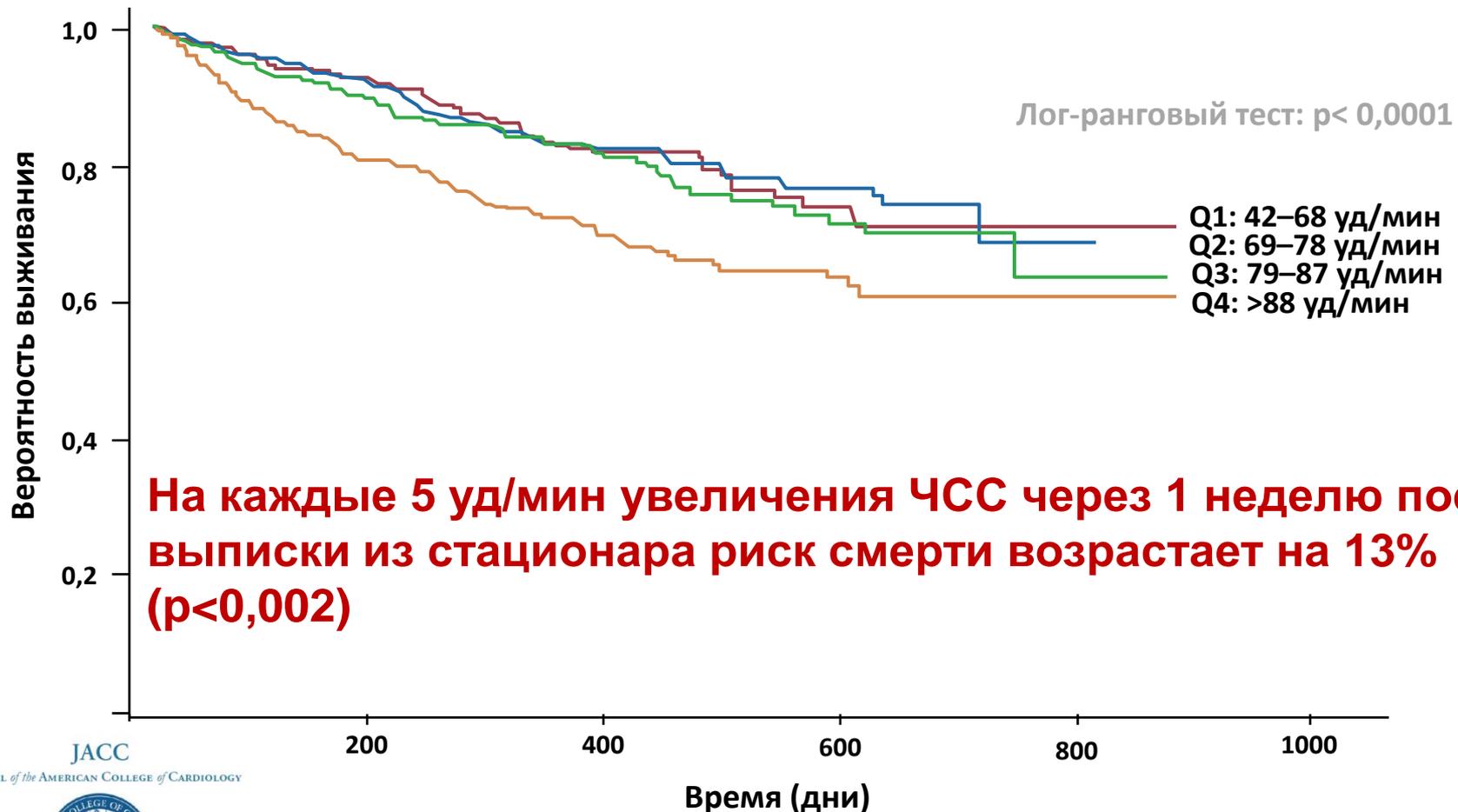


Высокая ЧСС при выписке из стационара - один из предикторов смертности в первый год (исследование OFICA)



Прогностическое значение ЧСС после выписки из стационара (через 1 неделю) у пациентов с СН

N=1947 пациентов с СН и СДЛЖ и синусовым ритмом сердца,
из исследования EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan)



JACC

JOURNAL of the AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY





ЧСС: Национальные рекомендации по ХСН

- Показана взаимосвязь ЧСС с риском обострений ХСН;
- **Рекомендовано достижение ЧСС ниже 60 уд/мин;**
- Только снижение ЧСС, а не доза β -АБ и не исходная ЧСС определяет эффективность лечения. На каждые 5 ударов снижения ЧСС достигается 18% снижения риска смерти больных с ХСН.

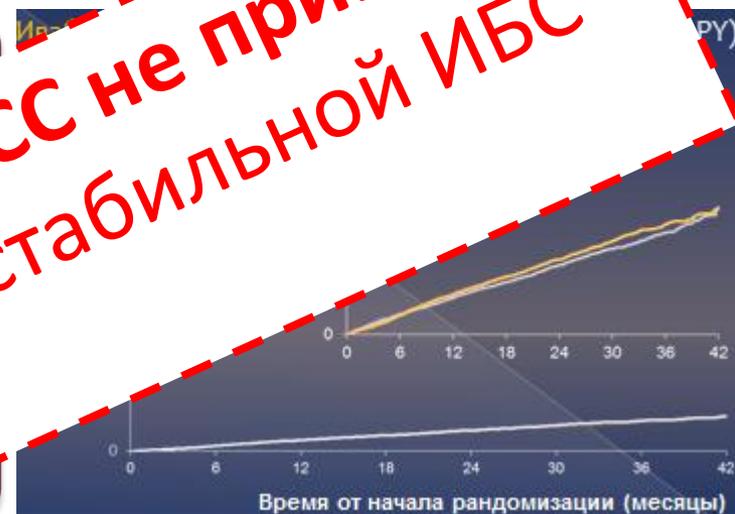
Влияние изолированного снижения ЧСС ивабрадином на риск смерти и ССС у пациентов с ИБС без ХСН

19102
пациента стаб.
ИБС, ЧСС > 70
уд/мин



Ивабрадин
n=9550
7,5-15 мг

Изолированное снижение ЧСС не привело к улучшению прогноза при стабильной ИБС



Первичная конечная точка:
(СС смерть, нефат ИМ)

Длительность 27.8 мес

Препараты для лечения ХСН с ФВЛЖ < 40 (35%)

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Применяемые у всех больных

ИАПФ (I A)

При непереносимости и НЯ
АРА (IIa A)

БАБ (I A)

При непереносимости и $СР > 70$

Ивабрадин (IIa C)

АМКР (IA)

Применяемые в определенных клинических ситуациях

Диуретики (I C)

При застойных явлениях > II ФК ХСН

Ивабрадин (IIa B)

При $СР$ и $ЧСС > 70$

Сердечные гликозиды

при мерцательной аритмии (I C),
при синусовом ритме (IIa B)

3Ω ПНЖК (IIa B)

при ПИК или $ФВ < 35\%$

Оральные Антикоагулянты (I A)

при МА или внутрисердечном тромбозе

Гепарин или НМГ (IIa A)

При венозных тромбозах

Не влияющие на прогноз при ХСН
улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях

Антиаритмики II b A

кордарон (соталол?) при ЖНРС

БМКК IIb B

Для контроля АД

В/в железо IIa B

При $Hb < 12$ г/л

Статины (при ИБС) IIb a

Аспирин II b B

ОКС < 8 недель

Цитопротекторы IIa B

(триметазидин)

При ишемической этиологии

ПВД (нитраты+гидралазин) IIb B

(+) инотропные средства IIb B

Гипотония, ОДСН

Препараты, влияющие на ЧСС

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Применяемые у всех больных

ИАПФ (I A)

При непереносимости и НЯ
АРА (IIa A)

β-блокаторы

и СР > 70

Ивабрадин

АМКР (IA)

Применяемые в определенных клинических ситуациях

Диуретики (I C)

При застойных явлениях > II ФК ХСН

Ивабрадин (IIa B)

Ивабрадин

Сердечные гликозиды

Дигоксин (I C), (B)

3Ω ПНЖК (IIa B)

при ПИК или ФВ < 35%

Оральные Антикоагулянты (I A)

при МА или внутрисердечном тромбозе

Гепарин или НМГ (IIa A)

При венозных тромбозах

Не влияющие на прогноз при ХСН
улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях

Антиаритмики II b A

Кордарон

Для контроля АД

В/в железо IIa B

При Hb < 12 г/л

Статины (при ИБС) IIb a

Аспирин II b B

ОКС < 8 недель

Цитопротекторы IIa B

(триметазидин)

При ишемической этиологии

ПВД (нитраты+гидралазин) IIb B

(+) инотропные средства IIb B

Гипотония, ОДСН

Препараты для лечения ХСН с ФВЛЖ < 40 (35%)

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Применяемые у всех больных

ИАПФ (I A)

При непереносимости и НЯ
АРА (IIa A)

β-блокаторы

Ивабрадин (IIa C)

АМКР (IA)

Применяемые в определенных клинических ситуациях

Диуретики (I C)

При застойных явлениях > II ФК ХСН

Ивабрадин (IIa B)

При СР и ЧСС > 70

Сердечные гликозиды

при мерцательной аритмии (I C),
при синусовом ритме (IIa B)

ЗΩ ПНЖК (II a B)

при ПИК или ФВ < 35%

Оральные Антикоагулянты (I A)

при МА или внутрисердечном тромбозе

Гепарин или НМГ (IIa A)

При венозных тромбозах

Не влияющие на прогноз при ХСН
улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях

Антиаритмики II b A

кордарон (соталол?) при ЖНРС

БМКК IIb B

Для контроля АД

В/в железо IIa B

При Hb < 12 г/л

Статины (при ИБС) IIb a

Аспирин II b B

ОКС < 8 недель

Цитопротекторы IIa B

(триметазидин)

При ишемической этиологии

ПВД (нитраты+гидралазин) IIb B

(+) инотропные средства IIb B

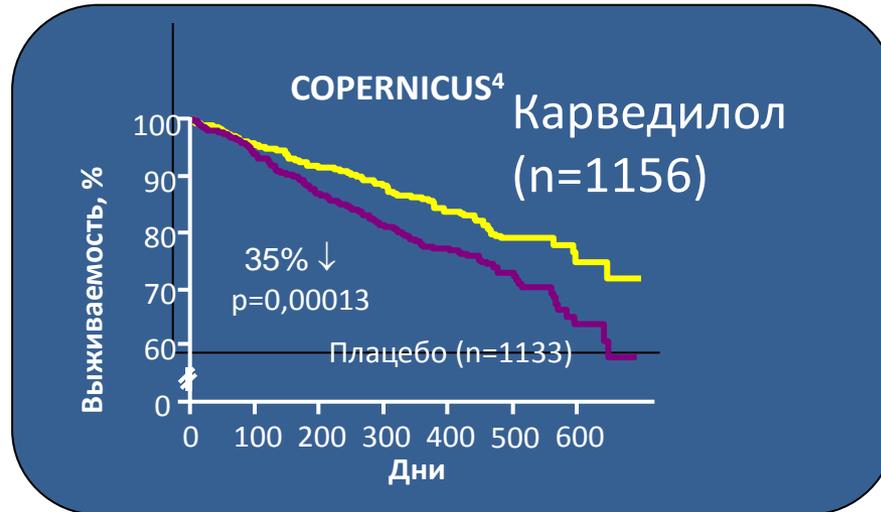
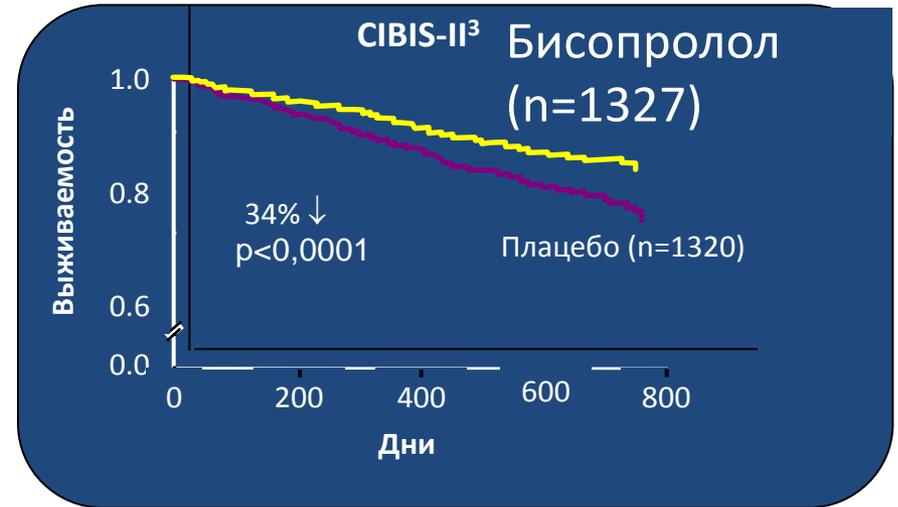
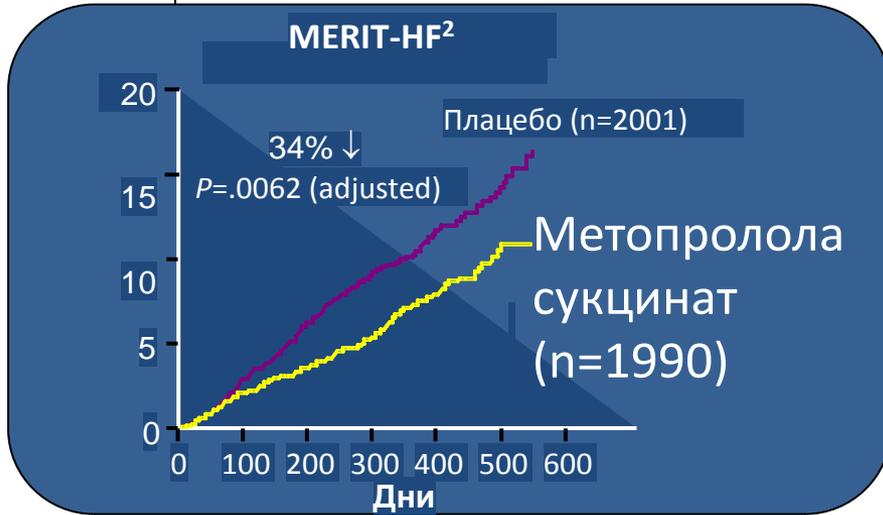
Гипотония, ОДСН

β-адреноблокаторы и ЧСС в рекомендациях



- «β-АБ должны применяться у всех больных ХСН и ФВ(<40 %), не имеющих противопоказаний»;
- «Снижают ЧСС, что является «зеркалом» успешного применения β-АБ у больных ХСН. Уменьшение ЧСС минимум на 15% от исходной величины характеризует правильное лечение β-АБ»;
- «У каждого больного своя оптимальная дозировка β-АБ, которая определяется снижением ЧСС до уровня <70 уд / мин».

Три β-блокатора снижали смертность больных ХСН



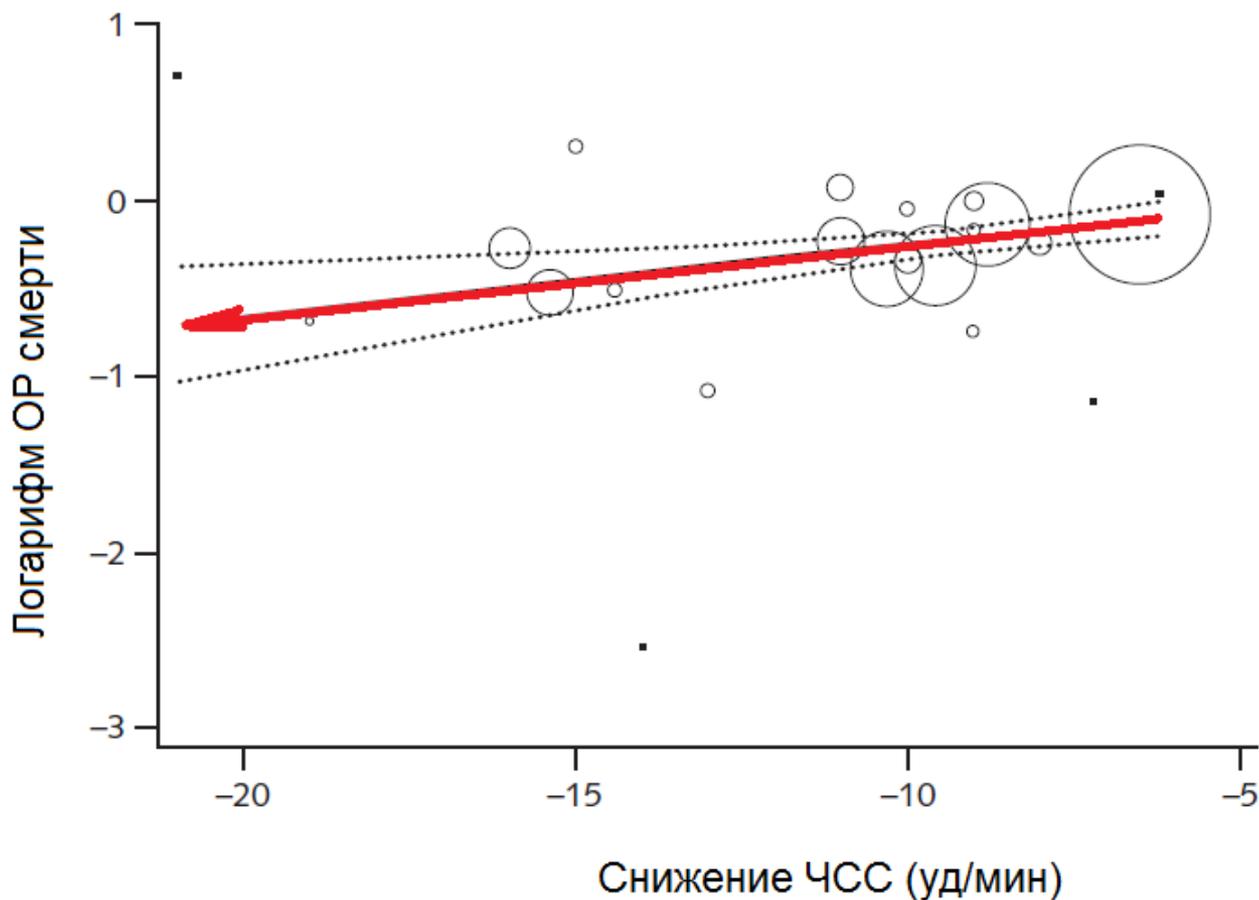
1. Packer M et al. *N Engl J Med.* 1996;334:1349–1355. MERIT-HF Study Group. *Lancet.* 1999;253:2001–2007.; CIBIS-II Investigators. *Lancet.* 1999;353:9–13.; Packer M et al. *N Engl J Med.* 2001;344:1651–1658.

Снижение смертности за счет применения β -блокаторов зависело от снижения ЧСС, но не от дозы препарата

Мета-анализ 13 РКИ

влияние разных факторов на эффективность β -блокаторов при ХСН

McAlister F.A. et al.
Ann Intern Med
2009;150:784–794



ASCOT-BPLA

«...Частота пульса не должна быть определяющим фактором при выборе препарата для лечения гипертензии...»

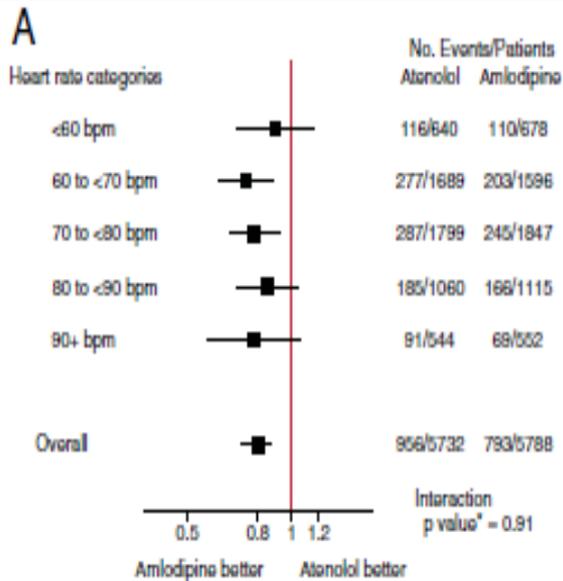
Разница в ЧСС:

12 уд/мин

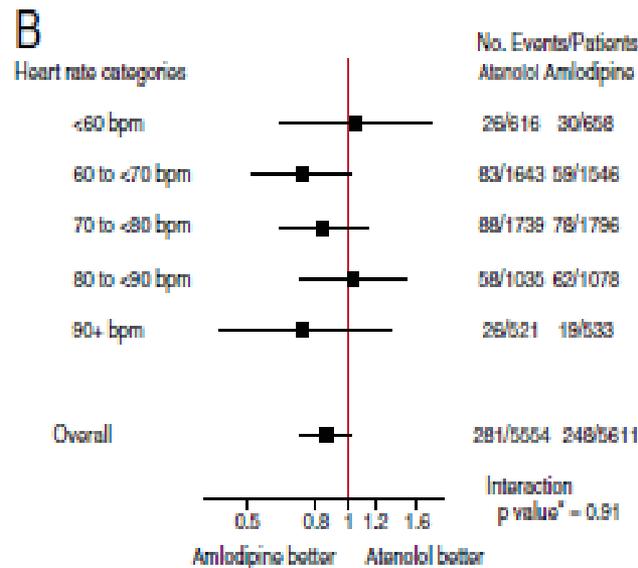
Амлодипин + иАПФ

1,3 уд/мин

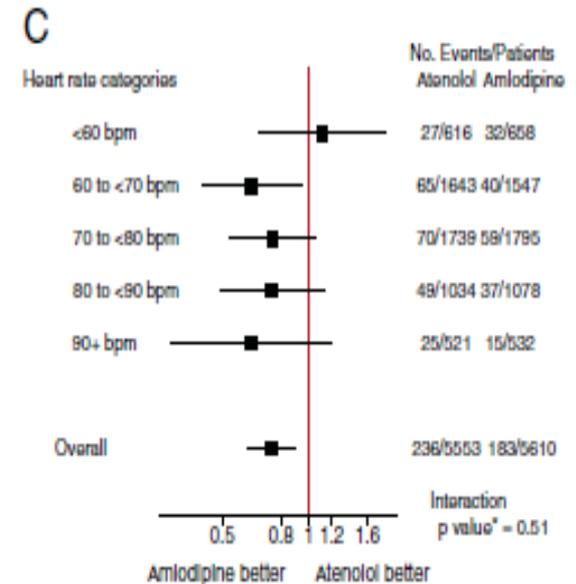
β-блокатор+ диуретик



Все СС события + СС процедуры



Несмерт. ИМ (включая немой) и смерть от ИБС



Смертельный/ несмертельный инсульт

β-блокаторы не показали преимуществ у пациентов с ХСН со сниженной ФВ и ФП

- Мета-анализ 10 РКИ, 18 254 пациента (13 946 с синусовым ритмом и 3066 с ФП);
- Среди пациентов с синусовым ритмом β-блокаторы показали 27% снижение риска общей смертности (vs плацебо);
- В группе пациентов с ФП снижение общей смертности при приеме β-блокаторов не было;
- Анализ вторичных точек также не показал в группе ФП снижения СС смертности, первой госпитализации по СС причине и госпитализации по причине СН.

Препараты для лечения ХСН с ФВЛЖ < 40 (35%)

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Применяемые у всех больных

ИАПФ (I A)

При непереносимости и НЯ АРА (IIa A)

БАБ (I A)

При непереносимости и СВ > 70

Ивабрадин

АМКР (IA)

Применяемые в определенных клинических ситуациях

Диуретики (I C)

При застойных явлениях > II ФК ХСН

Ивабрадин

Сердечные гликозиды

при мерцательной аритмии (I C), при синусовом ритме (IIa B)

3Ω ПНЖК (II a B)

при ПИК или ФВ < 35%

Оральные Антикоагулянты (I A)

при МА или внутрисердечном тромбозе

Гепарин или НМГ (IIa A)

При венозных тромбозах

Не влияющие на прогноз при ХСН
улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях

Антиаритмики II b A

кордарон (соталол?) при ЖНРС

БМКК IIb B

Для контроля АД

В/в железо IIa B

При Hb < 12 г/л

Статины (при ИБС) IIb a

Аспирин II b B

ОКС < 8 недель

Цитопротекторы IIa B

(триметазидин)

При ишемической этиологии

ПВД (нитраты+гидралазин) IIb B

(+) инотропные средства IIb B

Гипотония, ОДСН



Ивабрадин и ЧСС в рекомендациях

- **«Ивабрадин должен применяться у больных с ХСН.. для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за обострения ХСН при непереносимости β -АБ»**
- **«Ивабрадин должен быть назначен больным с ХСН... ПЛЮС к основной терапии (в том числе β -АБ) для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за обострения ХСН»;**



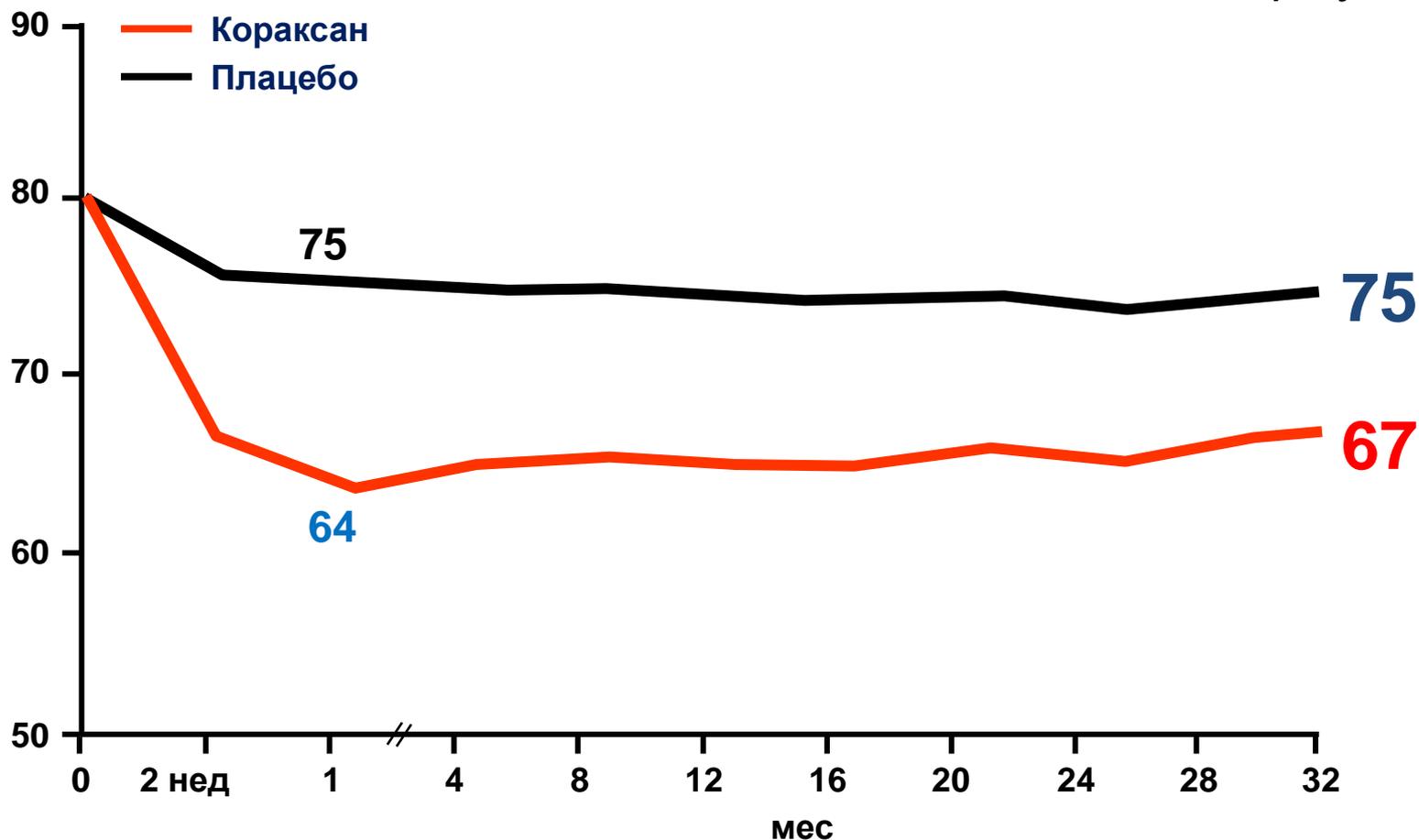
- Рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование у **6505** пациентов, проведенное с целью проверки гипотезы о том, что уменьшение ЧСС с помощью ингибитора I_f каналов ивабрадина улучшает СС исходы у пациентов с:
 - умеренной или тяжелой ХСН
 - госпитализацией в связи с СН давностью до 12 месяцев перед рандомизацией
 - **ФВ левого желудочка $\leq 35\%$**
 - **синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд/мин**
 - приемом основанной на рекомендациях базовой терапии при СН

Снижение средней ЧСС

Средняя доза Кораксан: 1 мес - 6,4 мг 2 р/сут

12 мес – 6,5 мг 2 р/сут

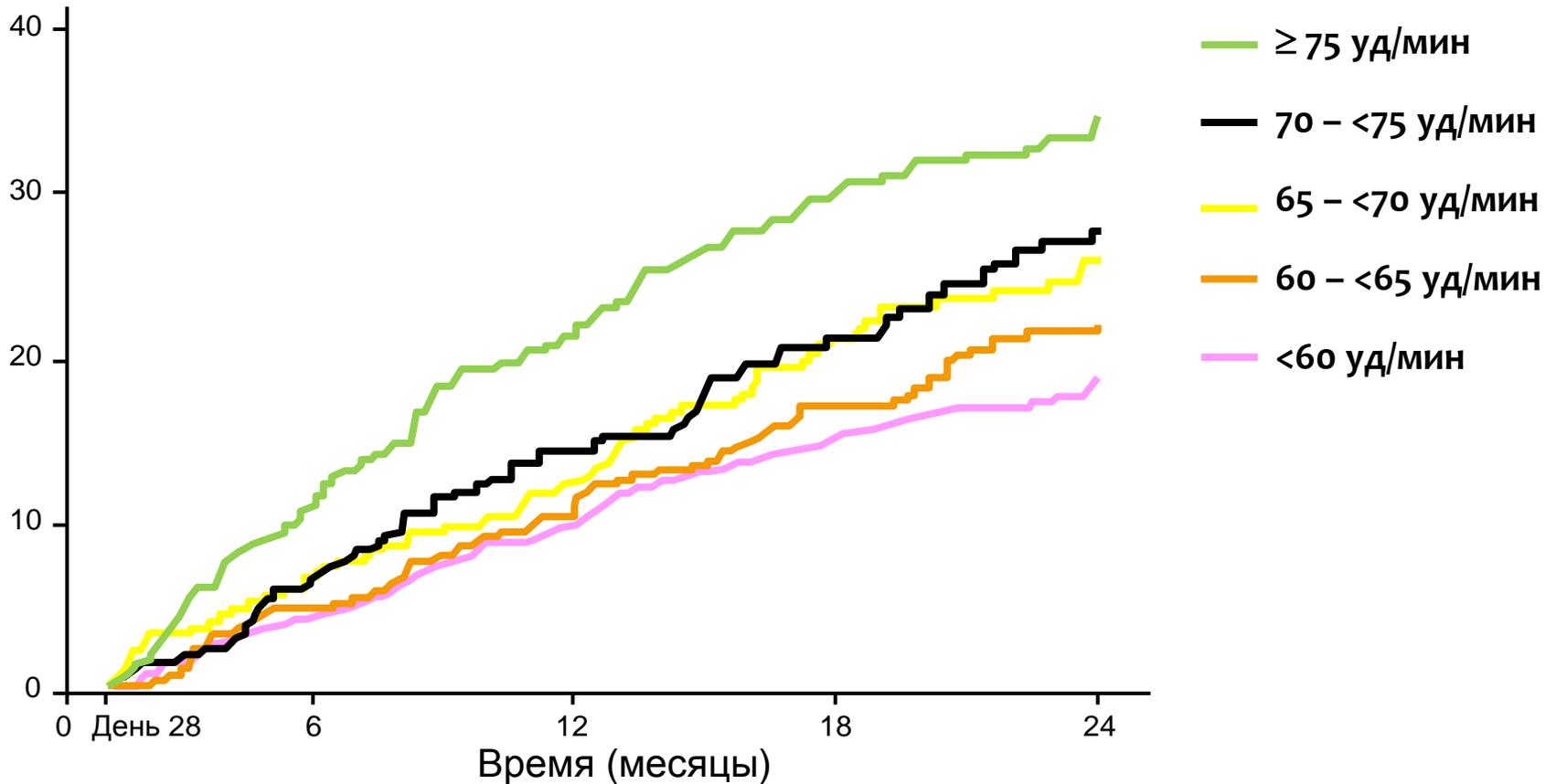
ЧСС (уд/мин)





Влияние ивабрадина на исходы в зависимости от достигнутой ЧСС через 28 дней

Пациенты с первичной составной конечной точкой (%)



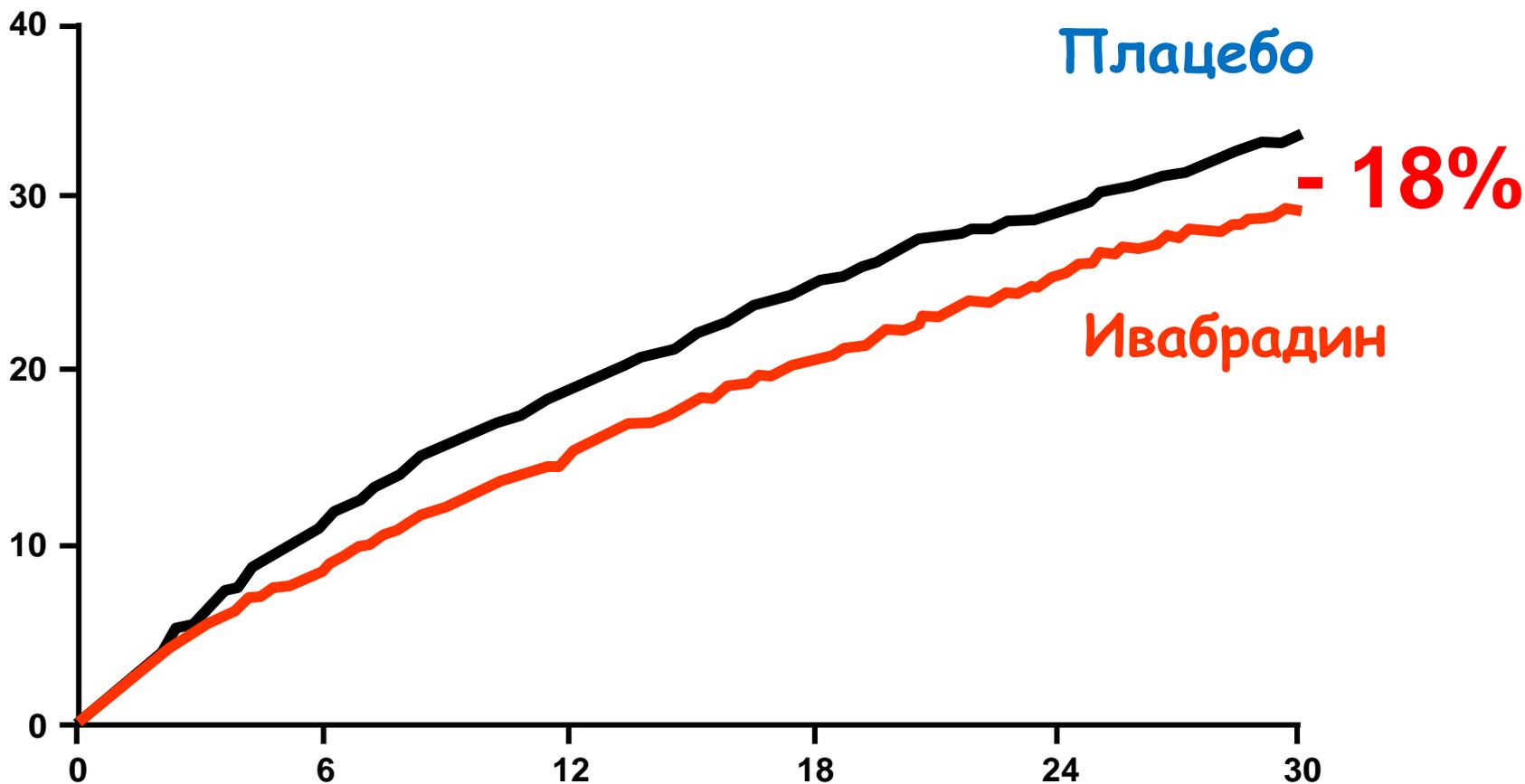


Первичная конечная точка*

Кораксан, n=793 (14.5%/год) Плацебо, n=937 (17.7%/год)

Суммарная частота (%)

OR = 0,82 $p < 0,0001$



* ССС + госпитализация по поводу СН мес

Lancet. Online 29-08-2010

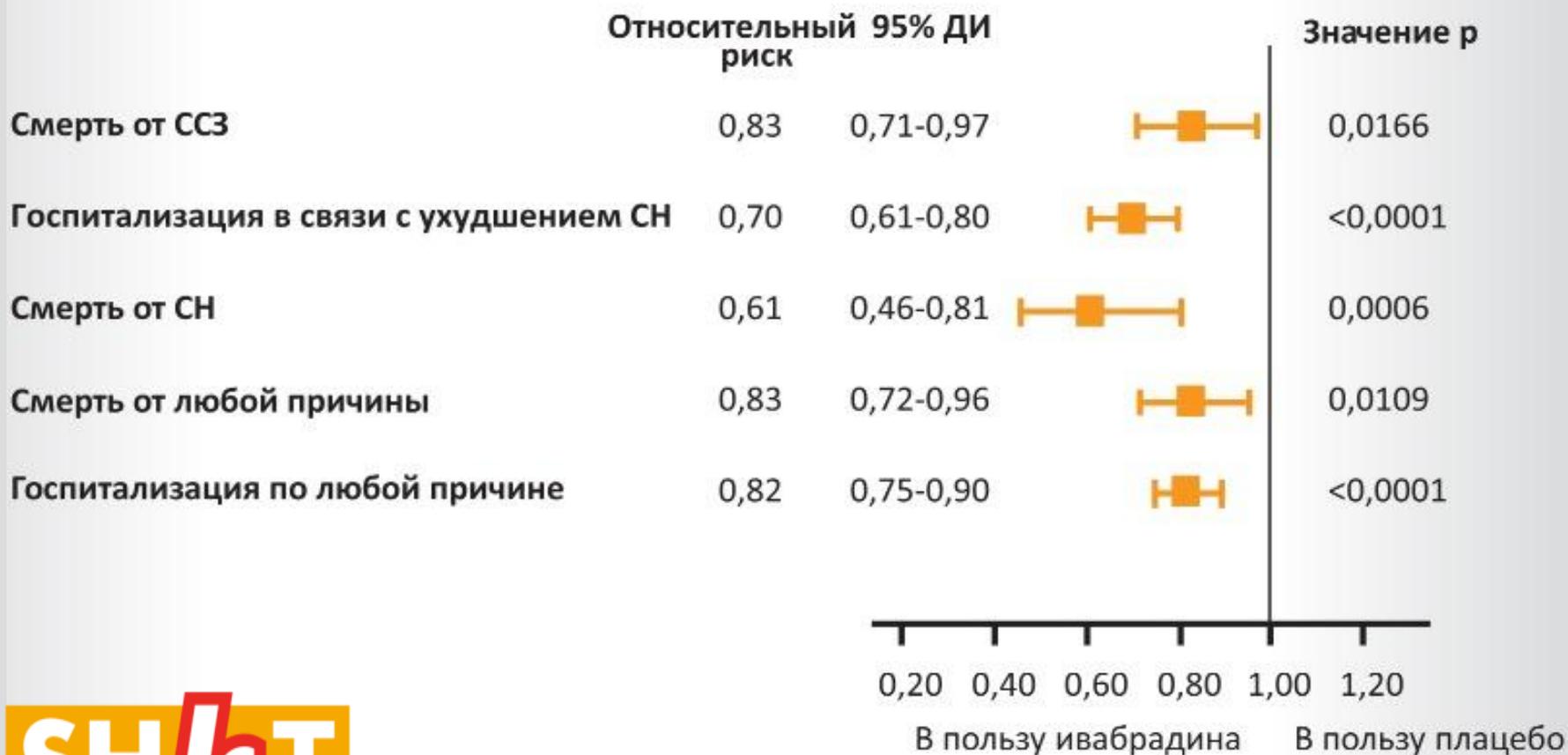
Рекомендовано!
ESC 2012
ОССН 2012

ББ + Кораксан 7,5 мг

Ивабрадин

2 раза в день

✓ Снижение общей и СС смертности¹

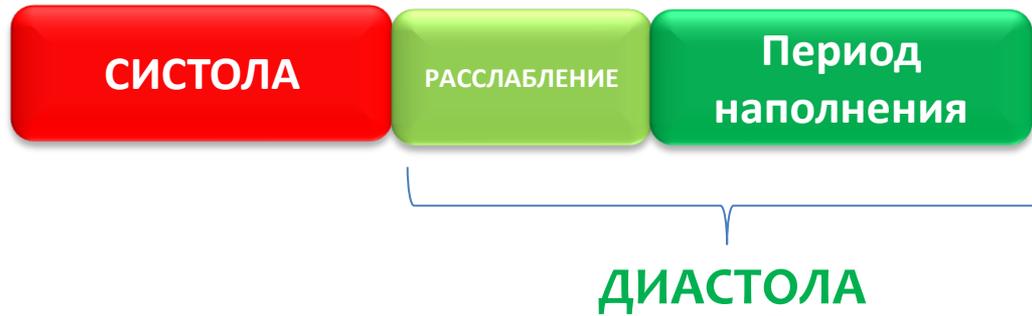


SH
IFT

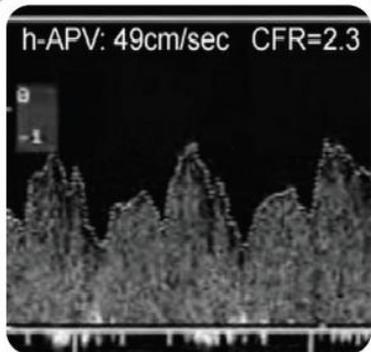
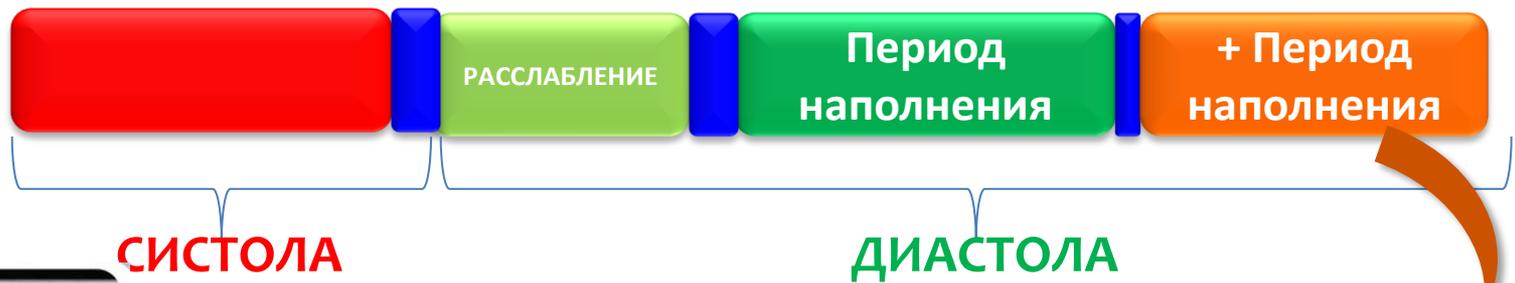
1. Böhm M, Borer J, Ford L et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013; 102(1): 11-22.

Эффект комбинации ББ+Кораксан

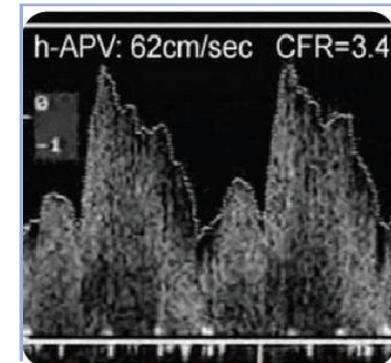
ЧСС 80
уд/мин



ЧСС 60
уд/мин



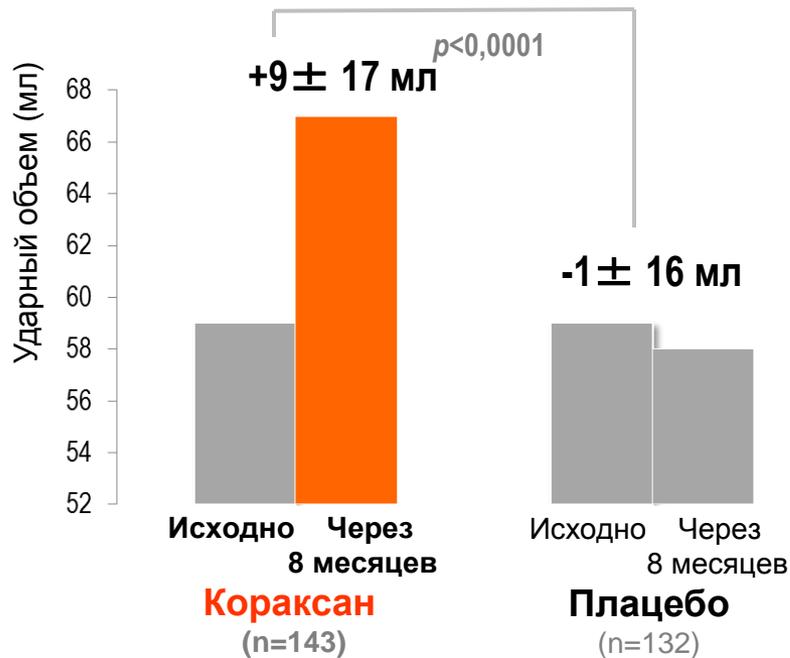
Коронарный резерв +26%



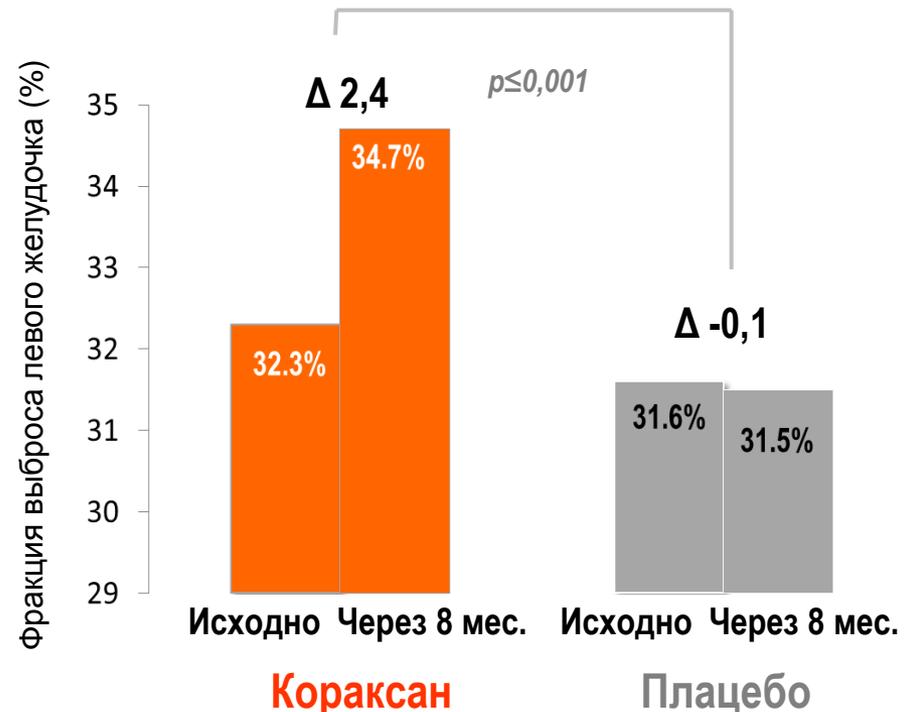
Стандартная терапия

Кораксан обеспечивает обратное развитие процессов ремоделирования у пациентов с СН

Увеличение ударного объема



Увеличение фракции выброса



Hot-
line!

15 апреля 2015г Кораксан зарегистрирован в США - препарат получил мировое признание!



- ✓ ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ ТАКОЕ ЖЕ КАК В РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ХСН: ПАЦИЕНТЫ С ФВ<35%, СИНУСОВЫМ РИТМОМ И ЧСС>70 УДАРОВ В МИНУТУ
- ✓ ПЕРВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ FDA ПРИ ХСН ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ
- ✓ FDA РАССМАТРИВАЛА РЕГИСТРАЦИЮ КОРАКСАНА «ВНЕ ОЧЕРЕДИ», ПО ПРОЦЕДУРЕ УСКОРЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Препараты для лечения ХСН с ФВЛЖ < 40 (35%)

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Применяемые у всех больных

ИАПФ (I A)

При непереносимости и НЯ
АРА (IIa A)

БАБ (I A)

При непереносимости и $CP > 70$

Ивабрадин (IIa C)

АМКР (IA)

Применяемые в определенных клинических ситуациях

Диуретики (I C)

При застойных явлениях > II ФК ХСН

Ивабрадин (IIa B)

При CP и $ЧСС > 70$

Сердечные гликозиды

ДИГОКСИН

при ПИК или $ФВ < 35\%$

Оральные Антикоагулянты (I A)

при МА или внутрисердечном тромбозе

Гепарин или НМГ (IIa A)

При венозных тромбозах

Не влияющие на прогноз при ХСН
улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях

Антиаритмики II b A

кордарон (соталол?) при ЖНРС

БМКК IIb B

Для контроля АД

В/в железо IIa B

При $Hb < 12$ г/л

Статины (при ИБС) IIb a

Аспирин II b B

ОКС < 8 недель

Цитопротекторы IIa B

(триметазидин)

При ишемической этиологии

ПВД (нитраты+гидралазин) IIb B

(+) инотропные средства IIb B

Гипотония, ОДСН

Дигоксин в рекомендации по ХСН

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
Диуретики	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК, ФВ ЛЖ <40% с признаками застоя для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций	I	C
Дигоксин	Применяется у всех больных ХСН II–IV класса, ФВ ЛЖ <40% при мерцательной аритмии, с целью урежения и упорядочивания ритма, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций	I	C
Дигоксин	Должен быть назначен при ХСН, ФВ ЛЖ <40%, синусовым ритмом при недостаточной эффективности основных средств лечения декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций	IIa	B
Ивабрадин	Должен быть назначен больным с ХСН II–IV ФК, ФВ ЛЖ <40% с синусовым ритмом, ЧСС >70 уд/мин ПЛЮС к основной терапии (в том числе БАБ) для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за обострения ХСН	IIa	B
3Ω ПНЖК	Должны быть назначены больным с ХСН II–IV ФК, ФВ ЛЖ <35% для снижения риска смерти, в т. ч. внезапной и повторных госпитализаций ПЛЮС к основным средствам лечения ХСН	IIa	B
Низкомолекулярные гепарины	Должны назначаться б-м с ХСН II–IV ФК, ФВ ЛЖ <40% при наличии венозного тромбоза или декомпенсации требующей соблюдения постельного режима (≥3 дней) для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций	IIa	B
ОАКГ	Должны быть назначены больным с ХСН II–IV ФК, ФВ ЛЖ <35% для снижения риска смерти и госпитализаций при мерцательной аритмии или внутрисердечном тромбозе (подробнее см. табл. 24)	I IIa	A

ОПРЕДЕЛЕННЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

Дигоксин ассоциирован с повышением риска смерти при ФТ и СН

Риск смерти от любой причины

Reason for digoxin	HR (95% CI)	P
AF	1.29 (1.21–1.39) + 29%	<0.01
HF	1.14 (1.06–1.22) + 14%	<0.01
AF or HF	1.21 (1.07–1.38) + 21%	<0.01



4 мая
2015

Мета-анализ:

- 19 исследований (с 1993 г.) – пациенты с ФП, ХСН и ФП+ХСН;
- 326 426 пациентов;
- длительность – 0,83 – 4,7 лет.

Препараты для лечения ХСН с ФВЛЖ < 40 (35%)

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Применяемые у всех больных

Применяемые в определенных клинических ситуациях

Не влияющие на прогноз при ХСН
улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях

Антиаритмики II b A

Кордарон

Для контроля АД

Диуретики (I C)

При неэффективности β -адреноблокаторов для антиаритмического лечения для пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями ритма сердца (II b A)

ИАПФ (I A)

АД

БА
и С

Ивабрадин (IIa C)

АМКР (IA)

Ситанипид (IIa B)

при ПИК или ФВ < 35%

Оральные Антикоагулянты (I A)

при МА или внутрисердечном тромбозе

Гепарин или НМГ (IIa A)

При венозных тромбозах

(триметазидин)

При ишемической этиологии

ПВД (нитраты+гидралазин) IIb B

(+) инотропные средства IIb B

Гипотония, ОДСН

Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований амиодарона у постинфарктных больных и при ХСН

После ОИМ EMIAT, CAMIAT, GEMICA, PAT, SSSD, BASIS, HOCKINGS, CAMIAT-P

ХСН CHFSTAT, GESICA, EPAMSA, NICKLAS, HAMER

13 исследований; 6553 пациента (89% после ОИМ)

Снижение риска аритмической смерти - **29%** (p=0,0003)

Снижение риска общей смерти - **13%** (p=0,03)



СН с сохраненной ФВ

- Коррекция ФР ХСН–ССФ: АГ, ГЛЖ, ИБС
- **Для возможного улучшения диастолического наполнения ЛЖ показан контроль ЧСС**
- Профилактика, восстановление и поддержание СР
- При постоянной форме МА - нормализация частоты желудочковых сокращений
- ЛП: и-АПФ, БАБ, диуретики...

Проводимое лечение (и-АПФ, АРА, β -АБ, дигоксином, БМКК и вазодилататорами) улучшает клиническое состояние и переносимость физических нагрузок, но не влияет на прогноз

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!