

Интенсивная терапия хронической сердечной недостаточности



Кафедра
анестезиологии и
реаниматологии



ПСПБГМУ ИМЕНИ И. П. ПАВЛОВА



Treatment of acute decompensated heart failure as the challenge of modern cardiology

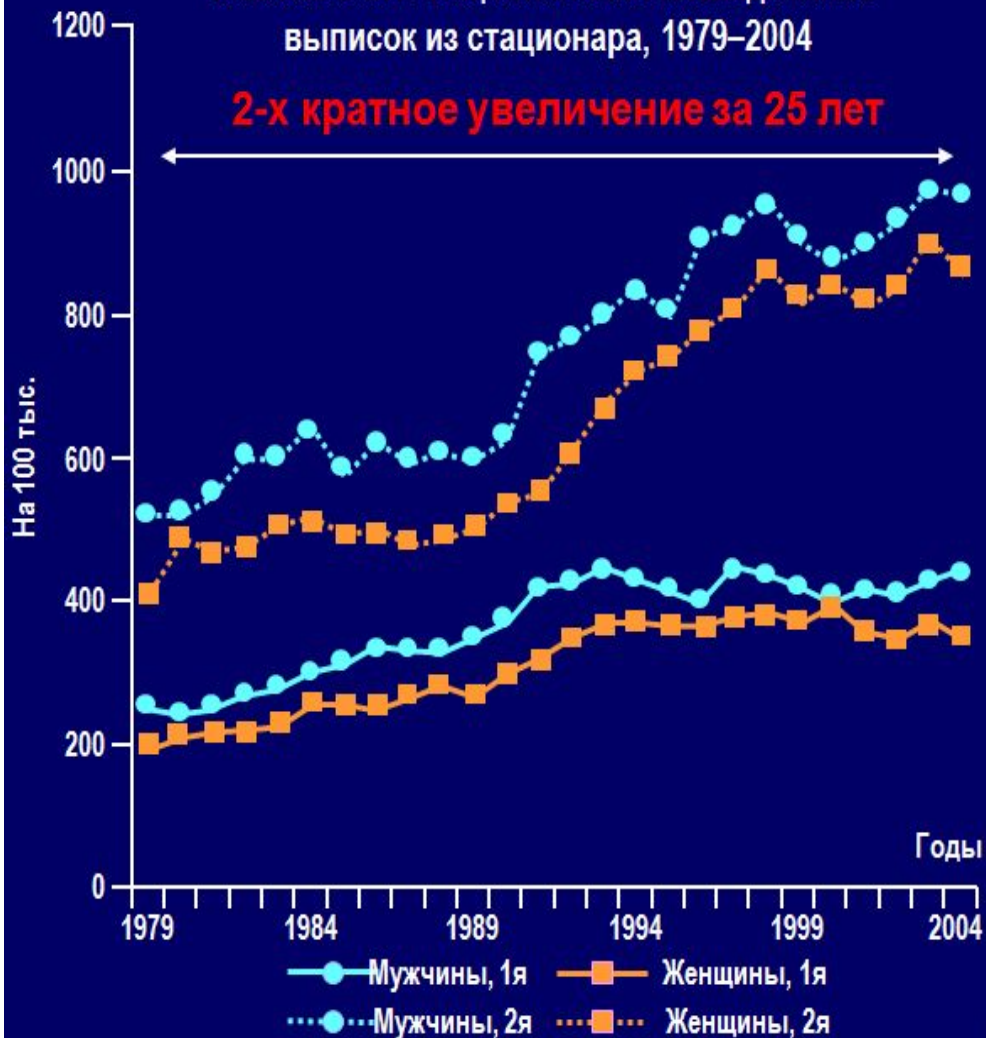
Лечение пациента с ОДСН – вызов для современной кардиологии

ACCA Acute Cardiac Care, Madrid, 2013

Актуальность проблемы

Стандартизированные по возрасту уровни госпитализации в связи с СН. Национальное исследование выписок из стационара, 1979–2004

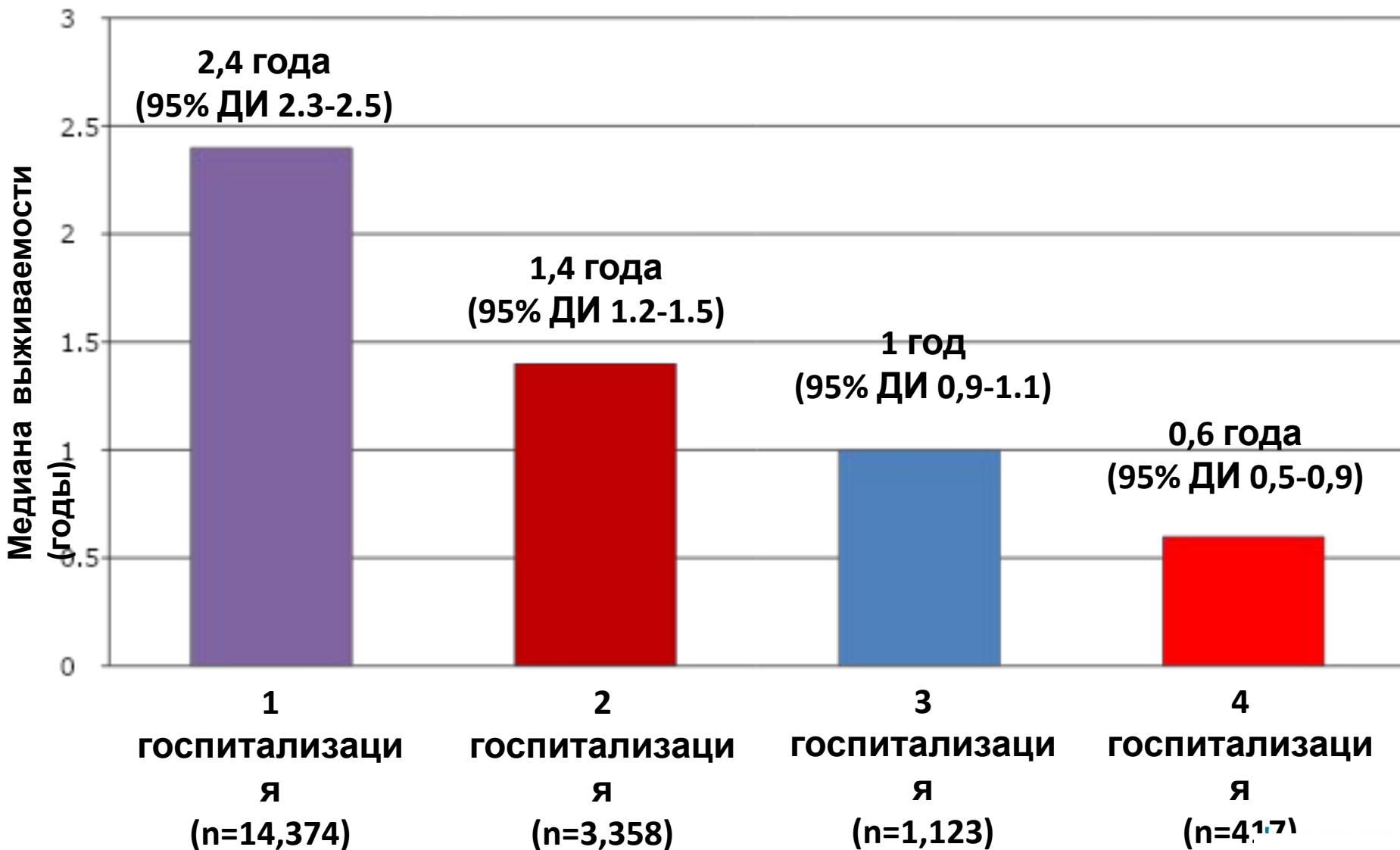
2-х кратное увеличение за 25 лет



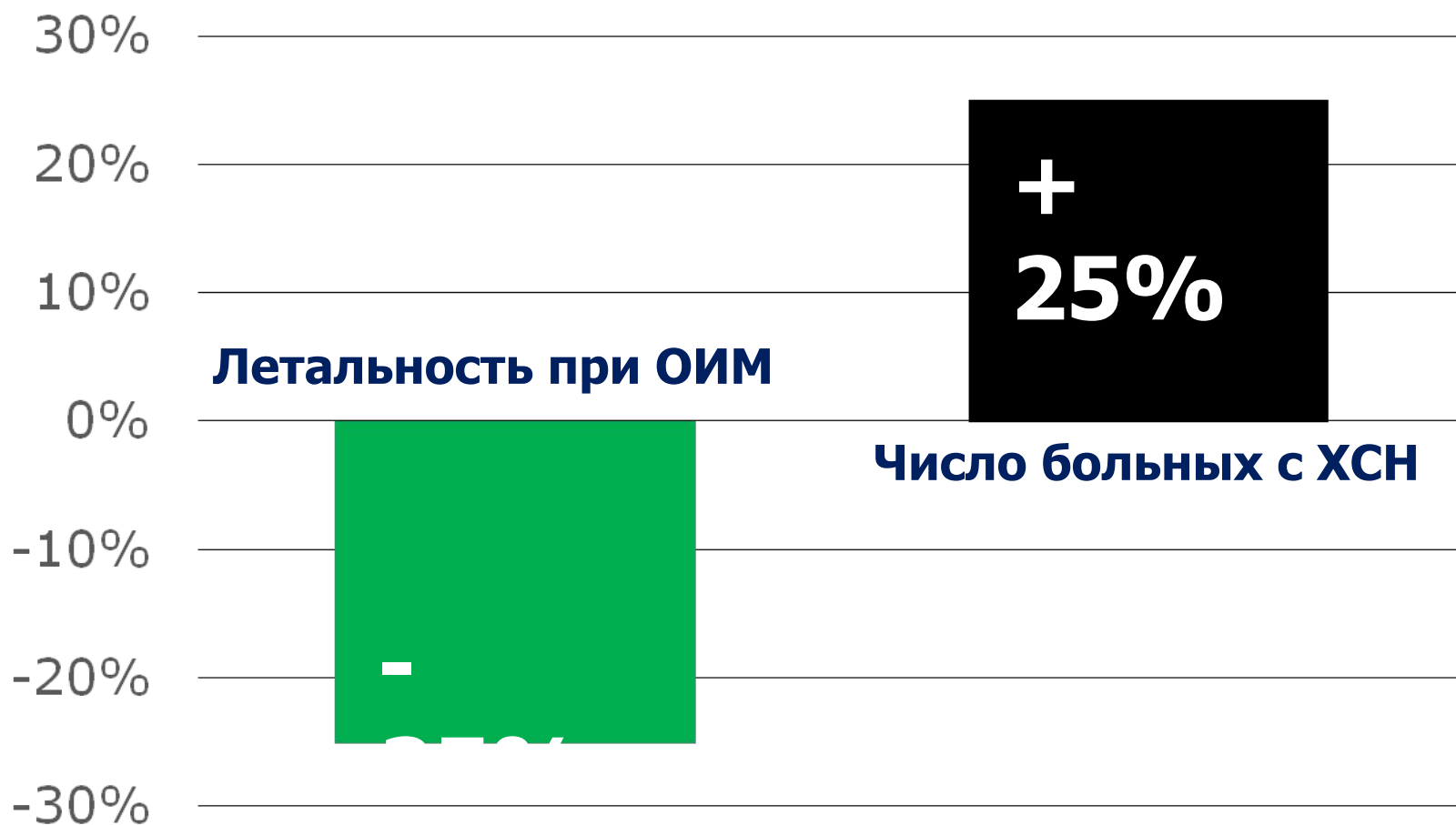
Ущерб от СН – современные эпидемиологические данные:

- **СН широко распространена**
В странах Евросоюза >15 млн.; в США >5 млн. пациентов с СН
США: ~550 тыс. новых случаев в год
Рост на 33% с 2000 по 2007 год
- **Лечение СН дорогостоящее**
2% нац. расходов на здравоохранение (Германия, 2006); прямые медицинские расходы = 2,9 млрд. евро
- **СН связана с плохим прогнозом**
Несмотря на достижения в лечении, качество жизни очень плохое и прогноз удручающий. Половина пациентов, госпитализированных в связи с СН, умирают или поступают повторно в течение 1 года

Эпизод декомпенсации как предиктор неблагоприятного прогноза у больных с острой декомпенсацией ХСН



Динамика за 10 лет




В Российской Федерации в 2012 г.

- На 1000 человек населения –
- Родилось **12,1** человека (в 2007 г. – 11,3 человека)
- Умерло **14,6** человек (в 2007 г. – 14,6 человек)
 - «Прирост» – минус 2,5 человек

Умершие

- От сердечно-сосудистых заболеваний –57,6%
- От новообразований –13,9%
- От ДТП –1,2%
- От отравлений алкоголем –1,2%

Декомпенсация СН – одна из ключевых причин смертности и повторных госпитализаций пациентов



1.5 млн
пациентов с
острой
декомпенсацией
СН в России
ежегодно

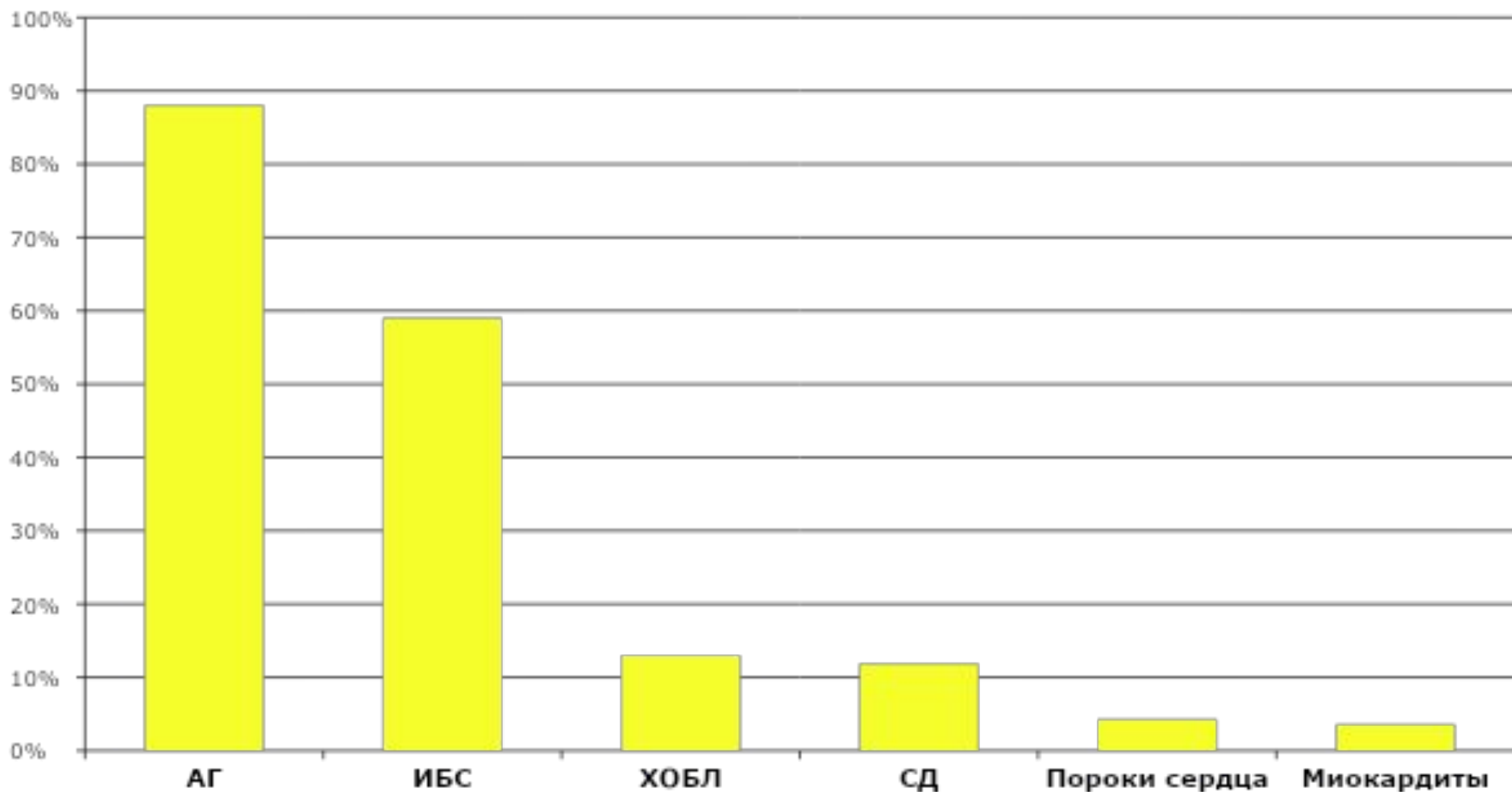
29% пациентов
моложе 60 лет

43% - смертность
в течении 1-го года
после эпизода
декомпенсации СН

31% - повторные
госпитализации
через 30 дней после
выписки из
стационара

22% - общая
смертность в течение
30 дней после
эпизода
декомпенсации СН -

Этиология СН в России



Причины острой декомпенсации уже существующей СН

События, приводящие к быстрому ухудшению состояния

Тахикардии (фибрилляция, трепетание предсердий)

Выраженная брадикардия, остро возникшие блокады ножек

Острый коронарный синдром

Хирургические вмешательства

Гипертонический криз

Тромбоэмболия легочной артерии

Респираторная инфекция – каждая четвертая декомпенсация

Причины острой декомпенсации уже существующей СН

События, приводящие к менее быстрому ухудшению состояния

Инфекции, в том числе инфекционный эндокардит

Анемия

Обострение ХОБЛ

Обострение ХБП и ухудшение функции почек

Погрешности в диете, злоупотребление спиртными напитками

Прекращение приема препаратов, прежде всего диуретиков

Ятрогенные причины (назначение НПВС или кортикостероидов)

Неконтролируемая артериальная гипертензия

Гипотиреоз или гипертиреоз

определение

Сердечная недостаточность - синдром вызванный любыми структурными или функциональными изменениями сердца, нарушающими способность желудочков наполняться кровью или выбрасывать кровь.

ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult

Клиническая классификация острой сердечной недостаточности

European Society of Cardiology, 2005, 2008.

1	Острая декомпенсация ХСН
2	Отек легких при гипертоническом кризе
3	Кардиогенный отек легких
4 А	Синдром низкого сердечного выброса
4 Б	Кардиогенный шок
5	ОСН при гипердинамических синдромах
6	Правожелудочковая сердечная недостаточность

Клиническая классификация острой сердечной недостаточности

Killip T. и Kimball J., 1967

Стадия	Клинические признаки недостаточности	Частота %	летальность %
I	Клинических признаков ОСН нет	33	8
II	Влажные хрипы в нижней половине легких	38	30
III	Влажные хрипы над всей поверхностью легких	10	44
IV	Кардиогенный шок. АДсис < 90 мм Hg, олигурия, цианоз	19	80-100

Актуальность клинических вариантов острой сердечной недостаточности для периоперационного периода



		дооперационный	интраоперационный	послеоперационный
1	Острая декомпенсация ХСН	+++	++	+
2	Отек легких при гипертоническом кризе	+++	-	++
3	Кардиогенный отек легких	+++	++	+++
4 А	Синдром низкого сердечного выброса	+++	+++	+++
4 Б	Кардиогенный шок	+++	+++	+++
5	ОСН при гипердинамических синдромах	+/-	-	-
6	Правожелудочковая сердечная недостаточность	++	+++	++

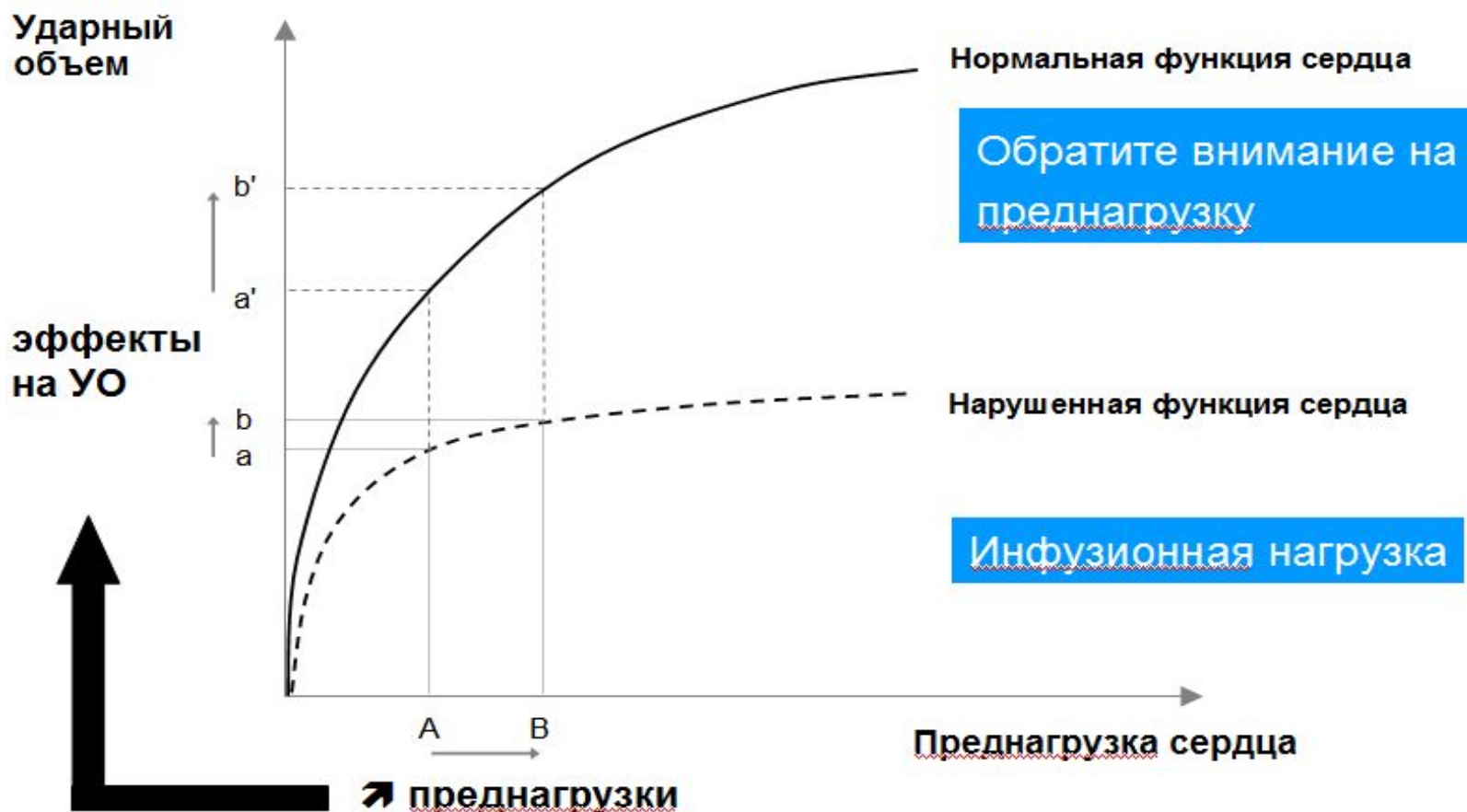
синдром низкого сердечного выброса

О. Франк
1885 г.
Э. Старлинг
1914 г.

Кривая
Франка-
Старлинга



Ограничение реализации механизма Франка-Старлинга



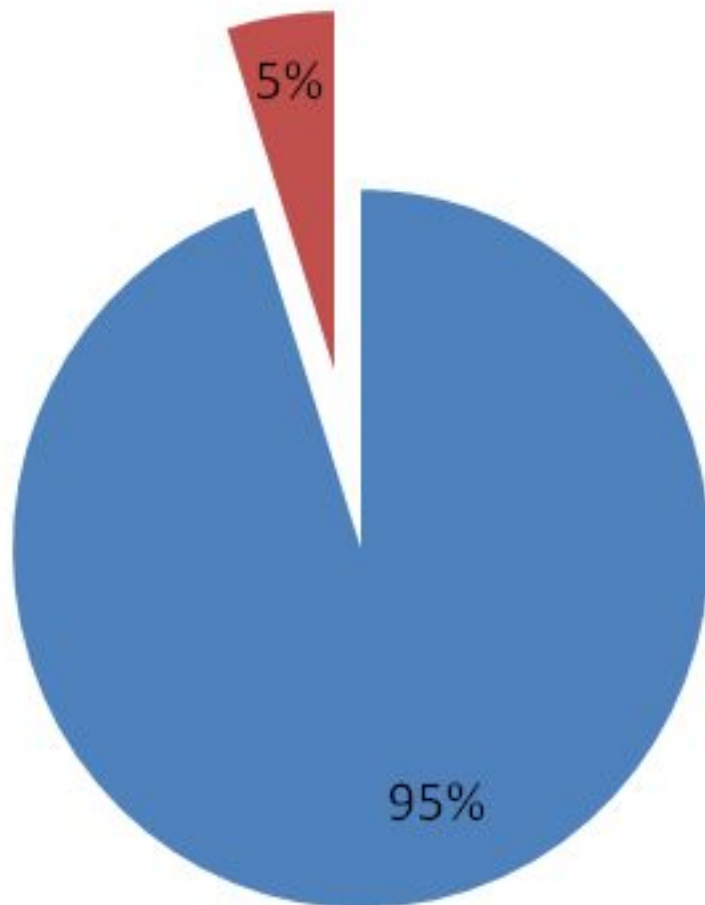
Синдром малого сердечного выброса



Стратегия терапии:

- **Лекарственные препараты**
 - диуретики
 - вазодилататоры
 - инотропы
 - ингибиторы фосфодиэстеразы
 - сенситизаторы кальция
 - реасанз - **НОВОЕ**
- **Механическая поддержка кровообращения**
 - левожелудочковый обход
 - ЭКМО
- **Трансплантация сердца**

Лекарственная терапия – приоритетный вид лечения



- Лекарственная терапия
- Другие виды лечения

Неинвазивная вентиляция легких

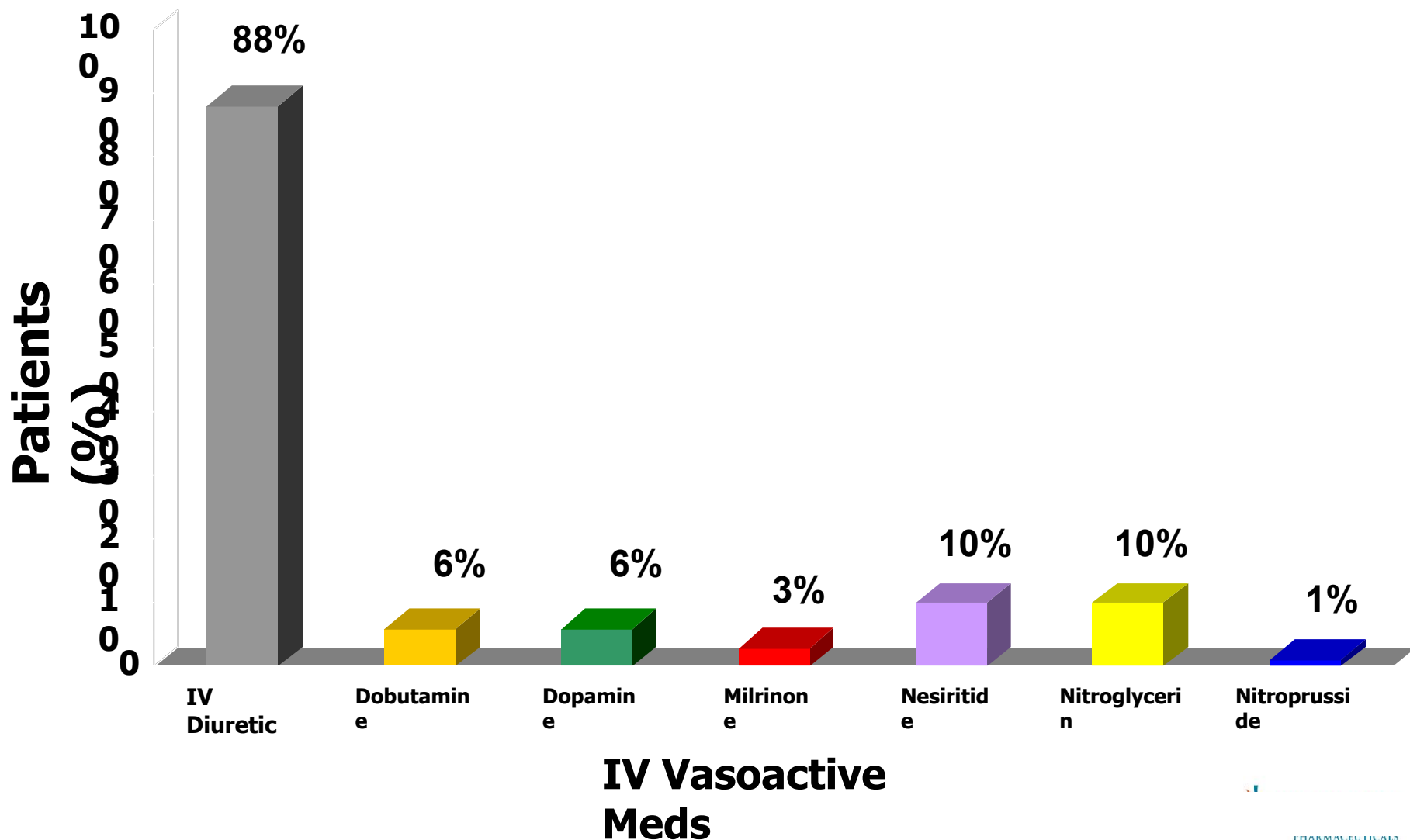
НВЛ должен использоваться на столько рано, на сколько это возможно у пациентов с ОСН (диспноэ, респираторный дистресс синдром и/или кардиогенный отек легких), т.к. это предотвращает необходимость последующего ИВЛ и снижает риск летального исхода

НВЛ не может быть использован когда показана ИВЛ

Положительное давление 5-7,5 см водного столба и титрование – наиболее подходящая ранняя терапия

НВЛ через маску является наиболее дешевым устройством с минимальными побочными эффектами.

Частота применения препаратов различных фарм. групп для лечения ОДХСН (n=105,388) 2001 – 2004 г.г.

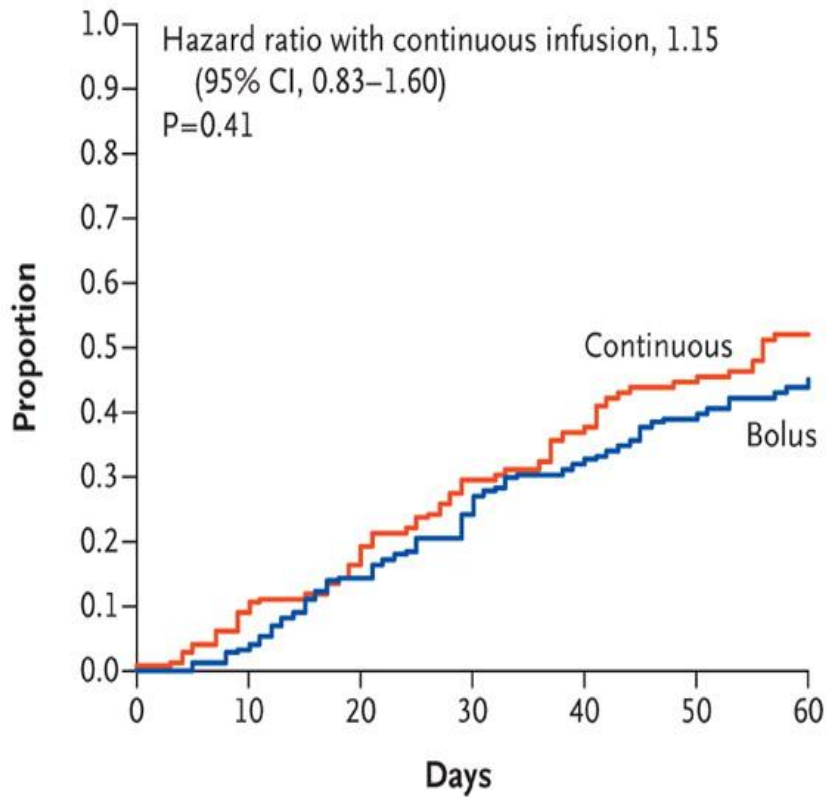


Диуретики в лечении ОДСН

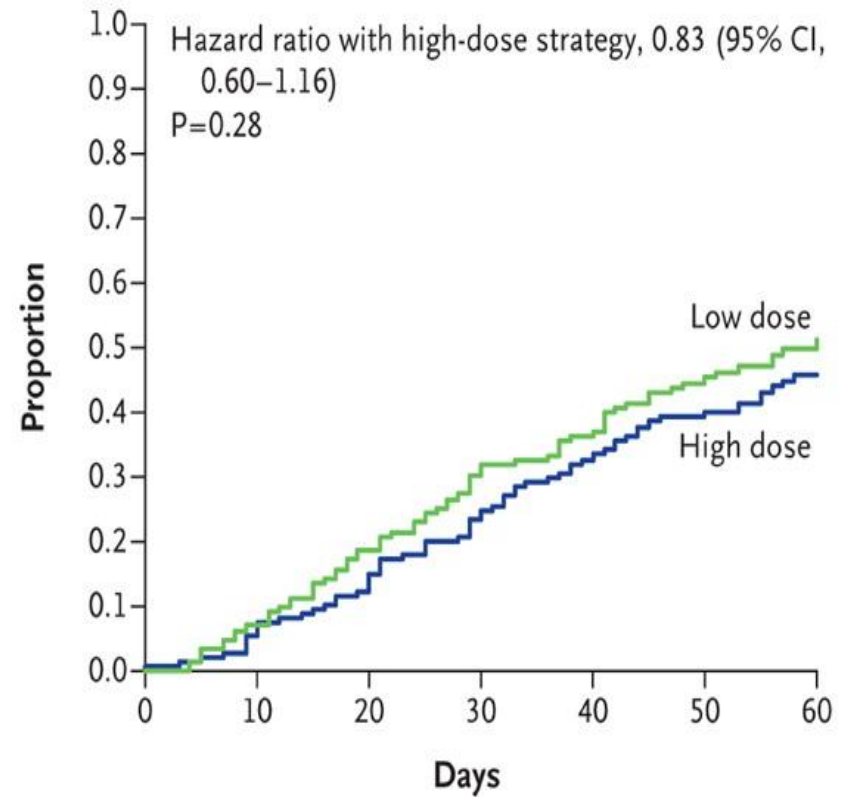
- Проспективное двойное слепое рандомизированное исследование.
- 308 пациентов с ОДСН
- В/в фуросемид болюсно каждые 12 часов или непрерывная инфузия в течении 48 часов
- Доза низкая (эквивалентна пероральной дозе ранее получаемой) или высокая доза (превышающая в 2,5 раза предшествующую пероральную дозу)
- Оценка через 72 часа по сравнению с исходным состоянием
- Первичная конечная точка – выраженность одышки, общего статуса пациента, оценка по визуальной аналоговой шкале, уровень креатинина

Диуретики в лечении ОДСН: клиническая комбинированная конечная точка – смерть, повторные госпитализации, визиты в отделение неотложной терапии в течение 60 дней

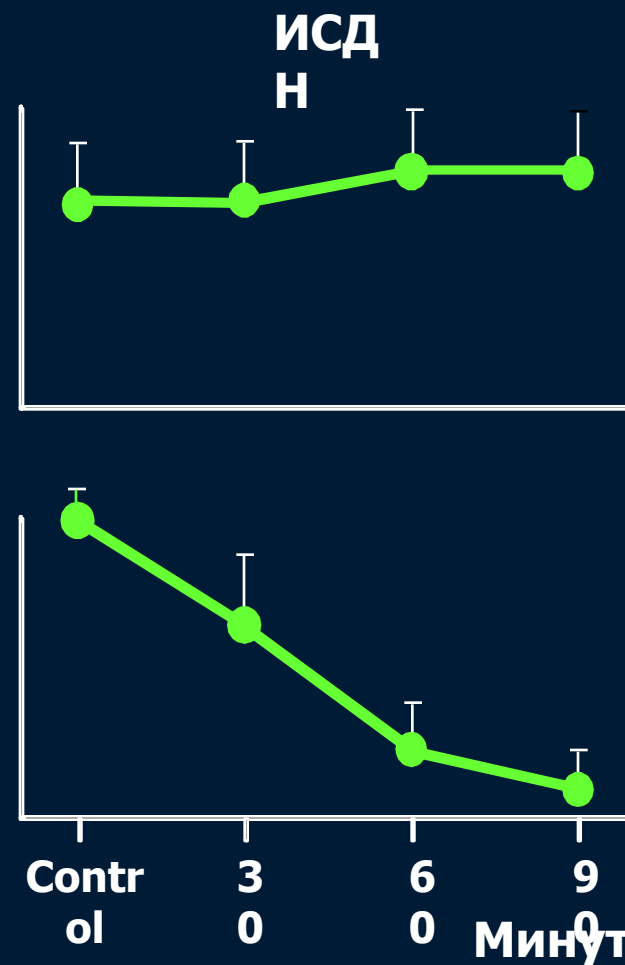
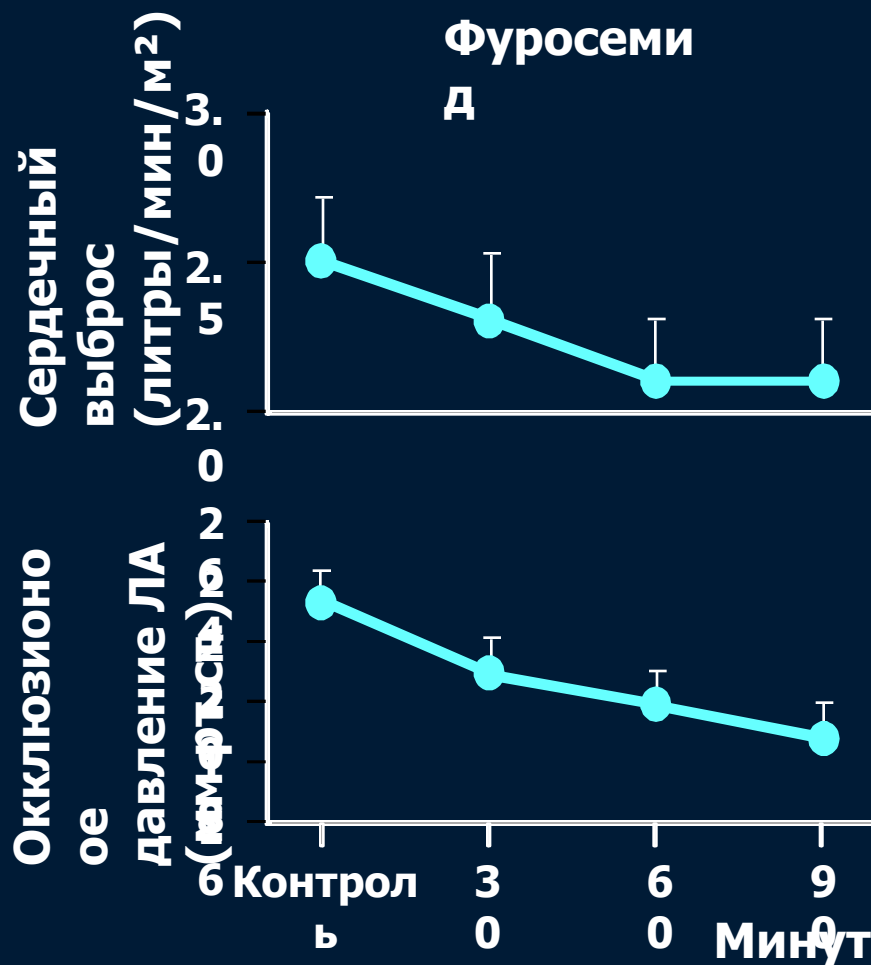
A Bolus vs. Continuous Infusion



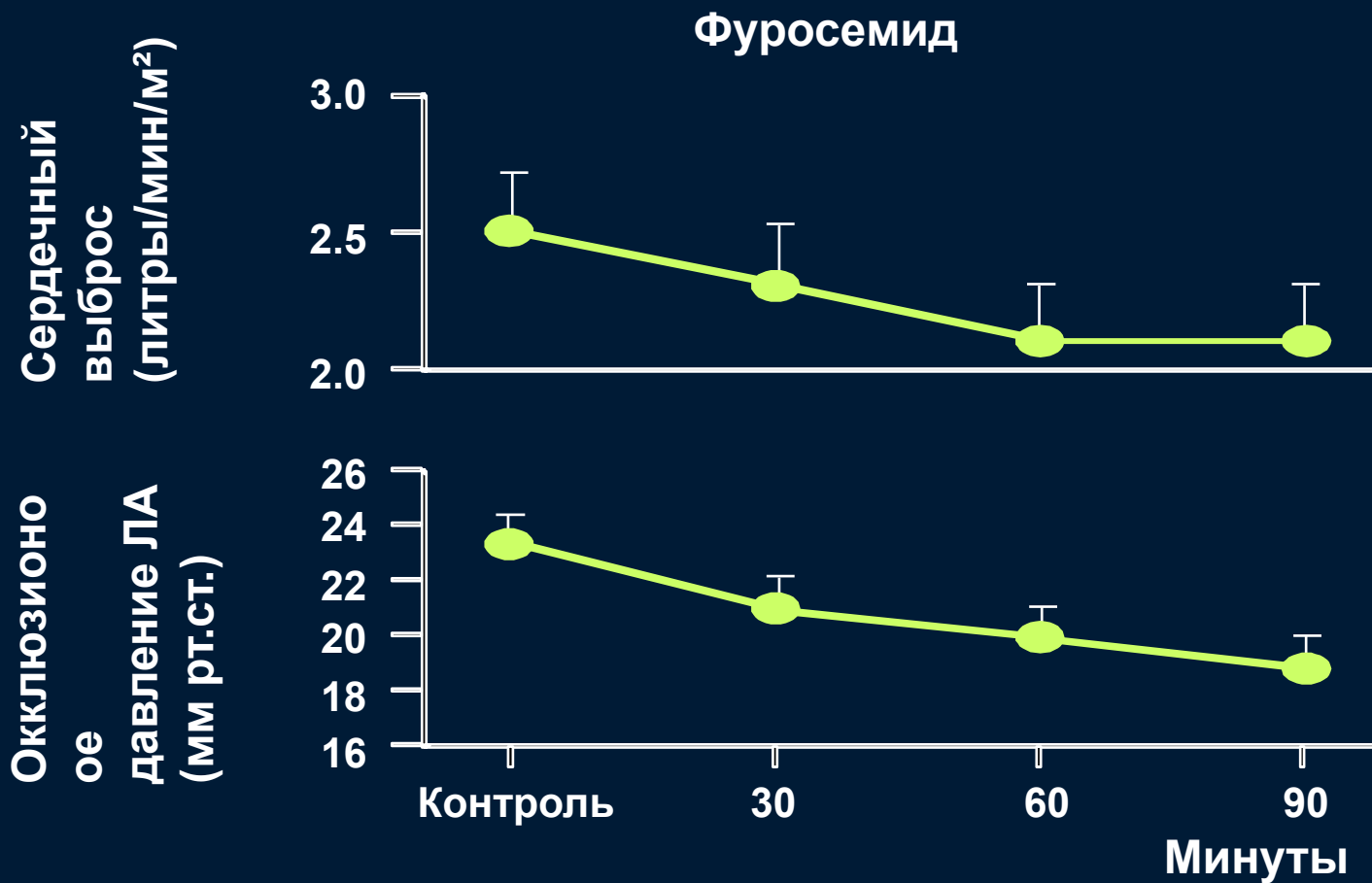
B Low-Dose vs. High-Dose Strategy



Гемодинамические действие ИСДН и фуросемида на ФЛЖ после ОИМ



Обратная сторона диуретиков – уменьшение сердечного выброса

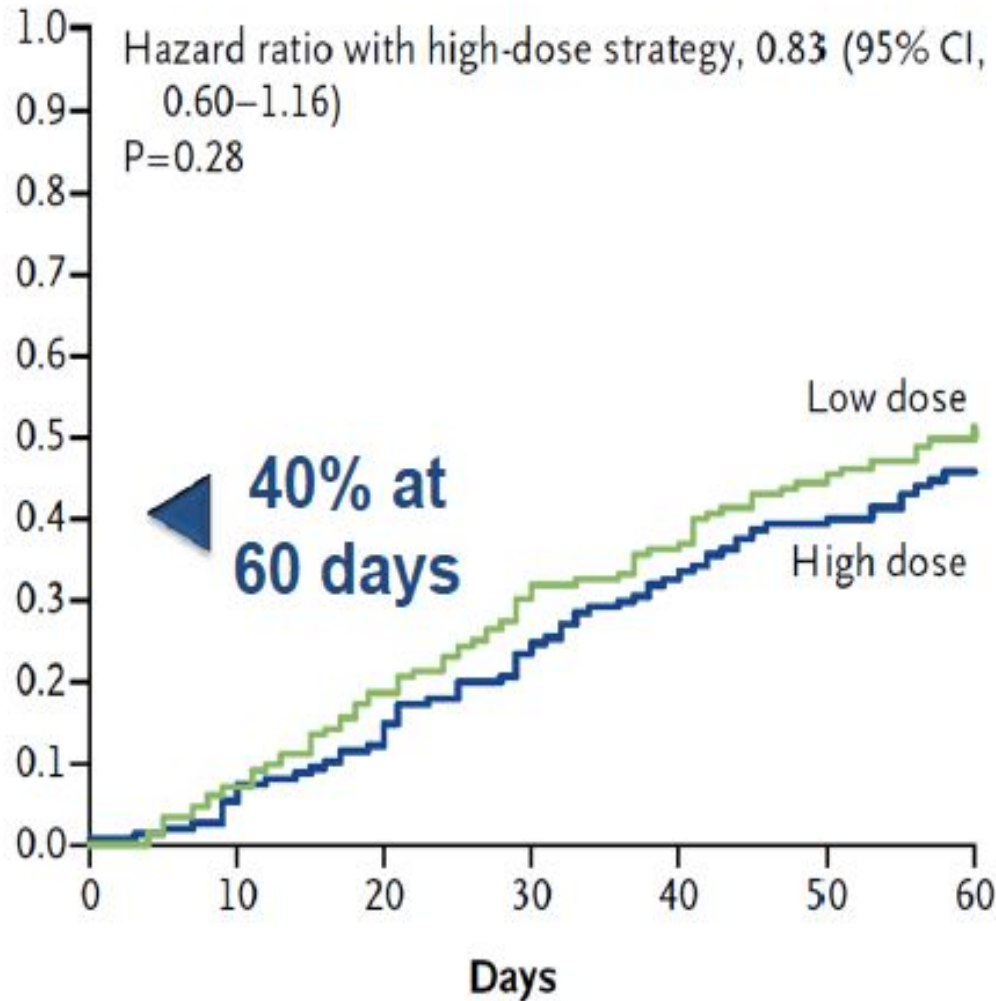


ДИУРЕТИКИ

- * Диуретики не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза больных, но повышают качество жизни.**
- * Лечение мочегонными, начинается лишь при клинических признаках застоя в малом или малом и большом кругах кровообращения**
- * Лечение начинается с применения слабейшего из эффективных у данного больного препарата (гипотиазид, низкие дозы торасемида), с последующим переходом (по необходимости) на петлевые (торасемид, фуросемид, урегит)**

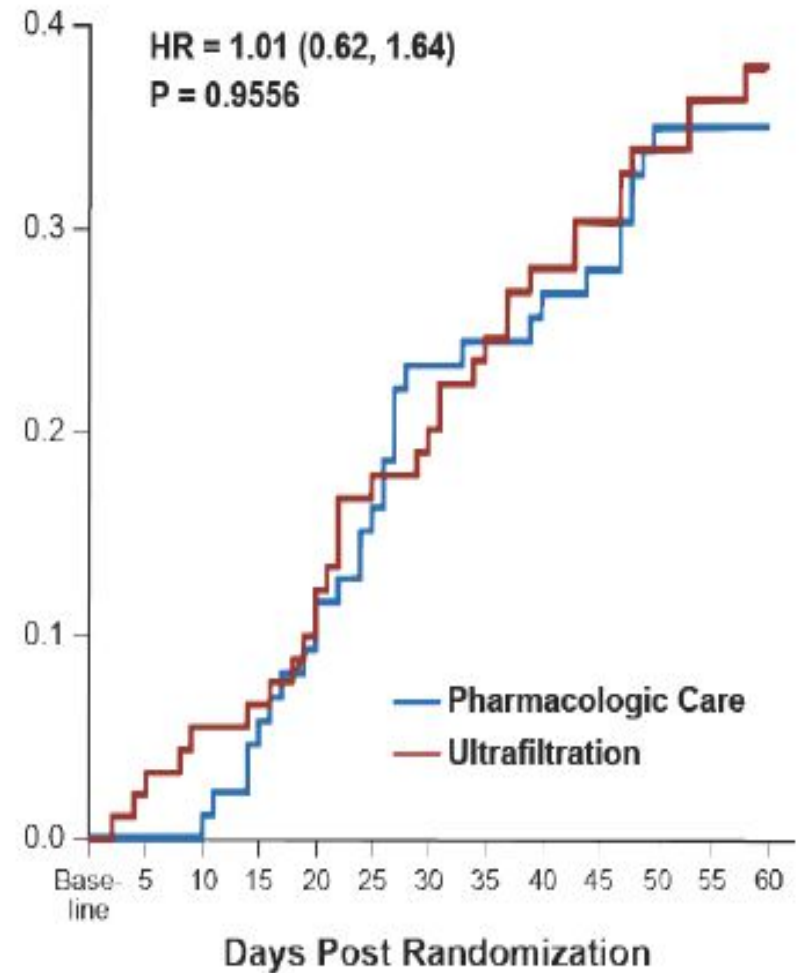
DOSE

Death, Rehospitalization or ER visit



CARRESS-HF

Death or HF Rehospitalization



Низкая доза допамина острой СН

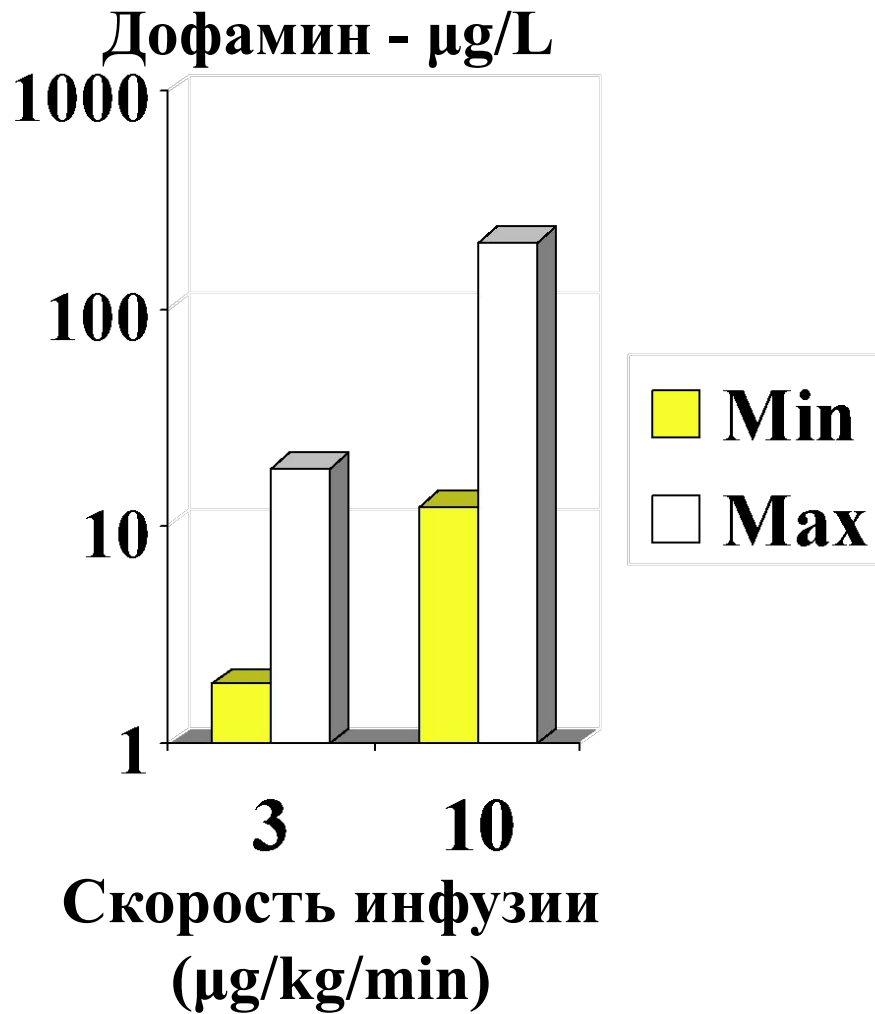
Двойное слепое исследование ROSE (n=241)

Больные со СКФ 15-60 мл/мин/1,73 м²

Всем в/в петлевой диуретик, доза в 2,5 раза выше домашней (не <80 мг)

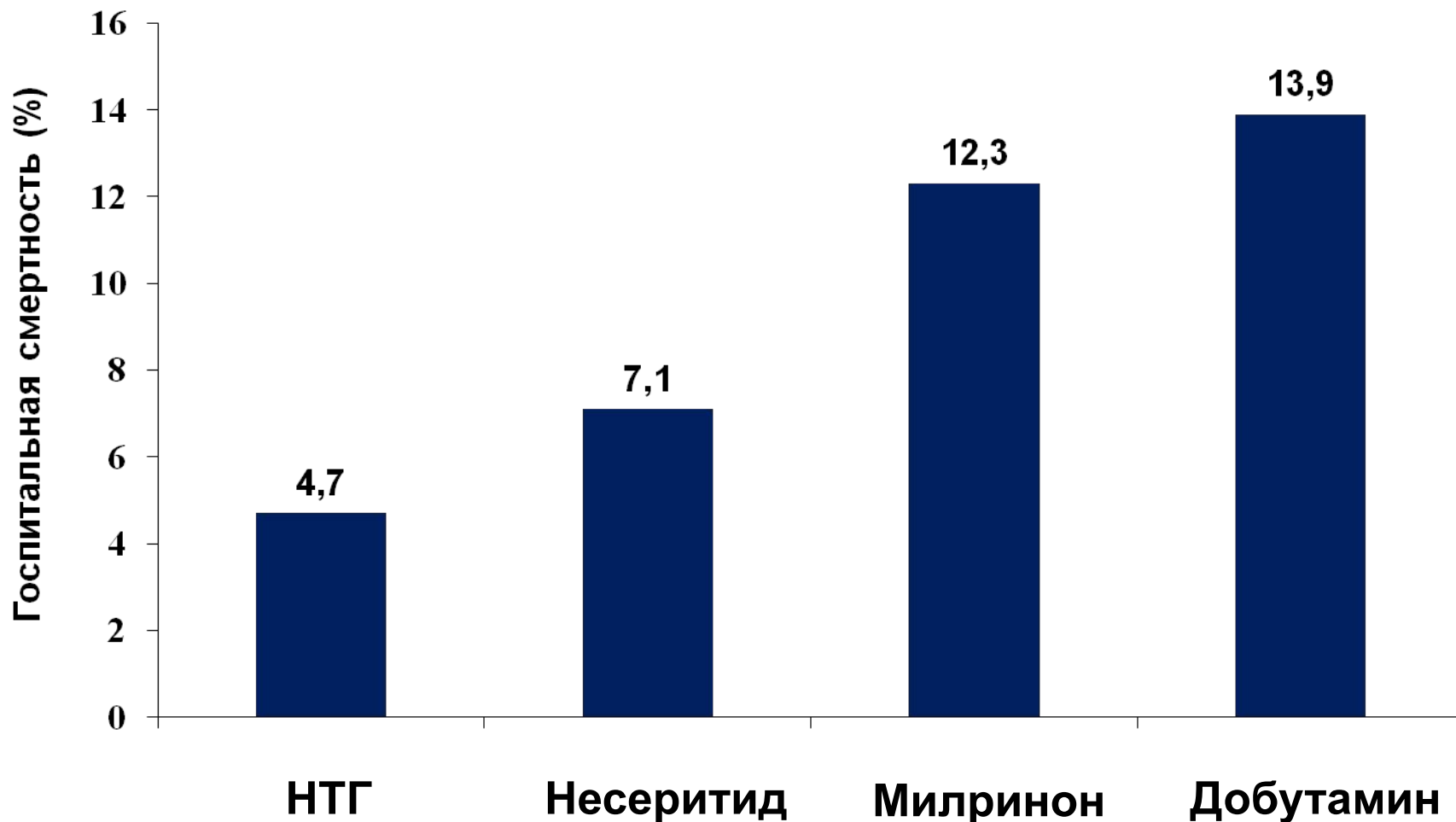
	Плацебо	Допамин 2 мкг/кг/мин 72 часа	p
Объем мочи за 72 часа	8 296 мл	8 524 мл	0,59
Изменение массы тела за 72 ч	-7,73 кг	-7,40 кг	0,82
Изменение цистатина С за 72 ч	0,11 мг/л	0,12 мг/л	0,72
Другие конечные точки (включая клинические)	Нет существенных различий		
Снижение дозы/отмена из-за гипотонии	10,4%	0,9%	<0,001
Снижение дозы/отмена из-за тахикардии	0,9%	7,2%	<0,001

Инотропы



- Добровольцы получали дофамин в дозе 3 и 10 $\mu\text{g/kg/min}$
- Существенные вариации концентрации дофамина

Регистр ADHERE: вазоактивные препараты и смертность при ОДСН



Показания и дозы вазодилататоров при ОДСН

Препарат	Показания	Дозы	Побочные эффекты	Другое
НГ, мононитрат	ОСН, при нормальном АД	Начало 20 мкг/мин, увел	Гипотония, головная	Толерантность при длительном

Только при систолическом давлении >90 мм.рт.ст.

Гипотензия увеличивает смертность при ОДСН!

	кардиогенный шок в комбинации с инотропными		токсичность	чувствительность к препарату
Несиритид ¹	Острая декомпенсация ХСН	Болюс 2 мкг/кг + инфузия 0,015 -0,03 мкг/кг/мин	гипотония	

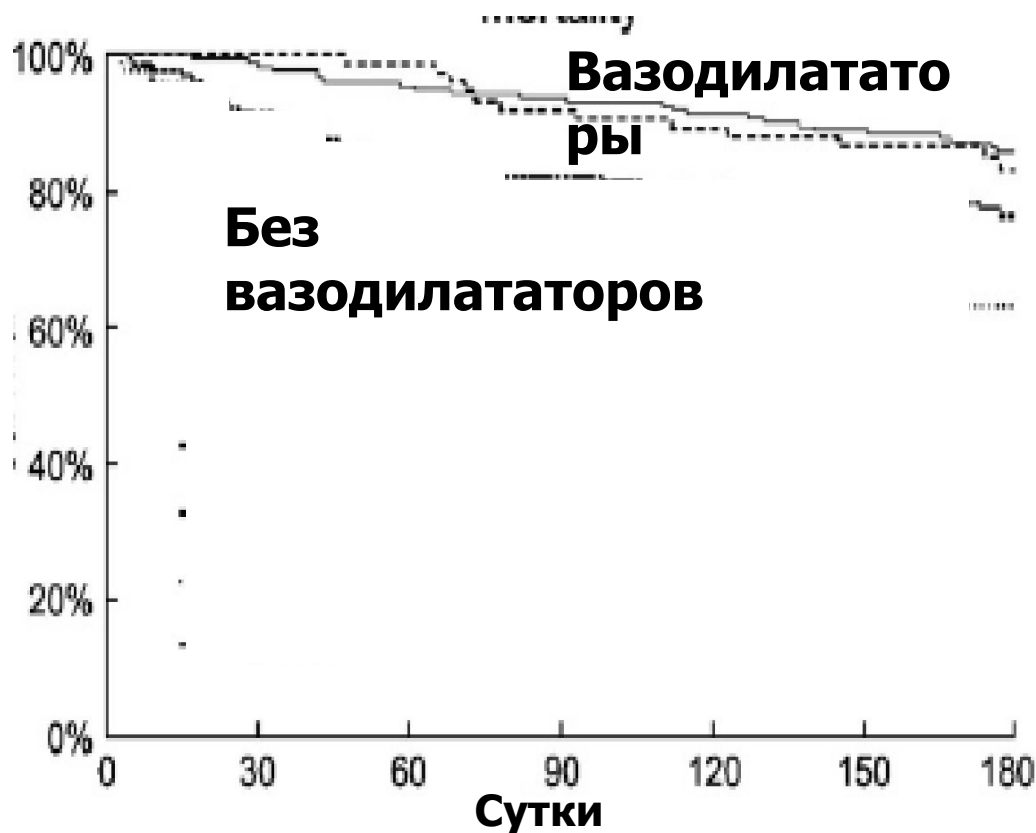
¹ Ограниченное применение в некоторых странах

В/в вазодилататоры при острой декомпенсации СН

Анализ исследования ESCAPE (n=433)

Госпитализация с тяжелой декомпенсацией ХСН
+ ФВ <30% + САД \leq 125 мм Нг + повышенное давление
заполнения ЛЖ

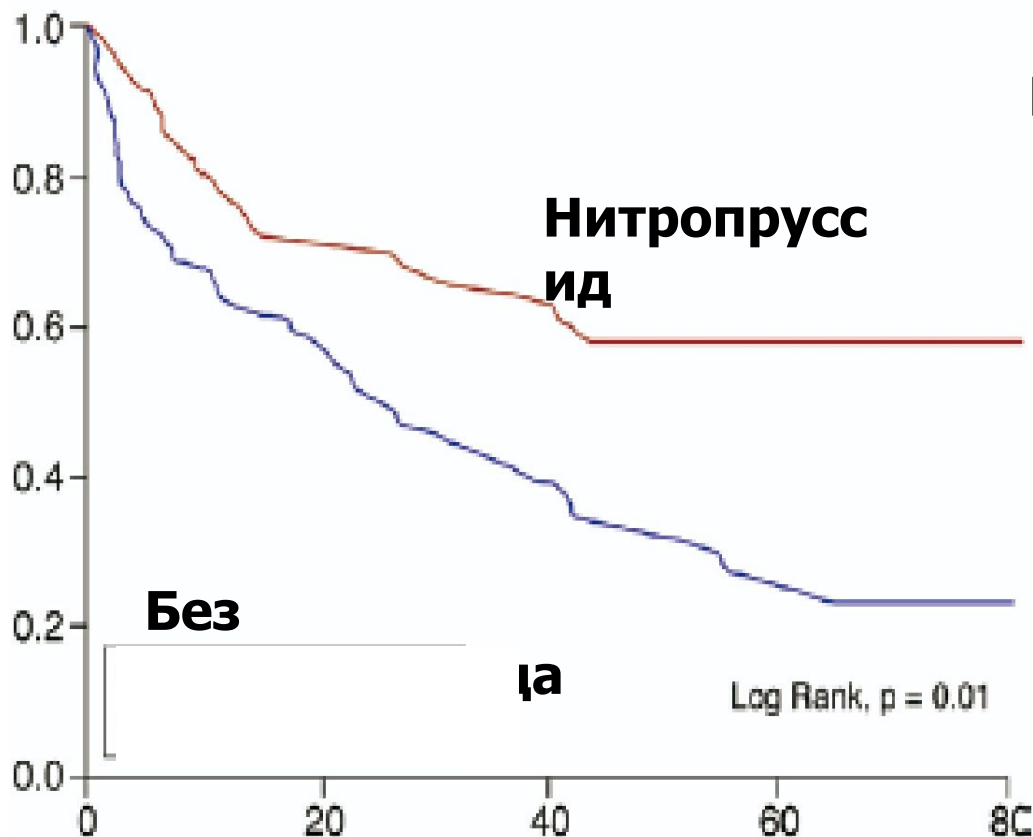
Выживаемость



После учета
имевшихся различий
в/в введение
вазодилататоров
не было связано
со смертью в стационаре
и частотой
повторных
госпитализаций

Нитропруссид натрия при острой декомпенсации СН Анализ последовательно поступивших больных (n=175)

Госпитализация с утяжелением систолической ХСН
+ СИ ≤ 2 л/мин/м² + ДЗЛА ≥ 18 мм Нг или давление в ПП ≥ 8 мм Нг

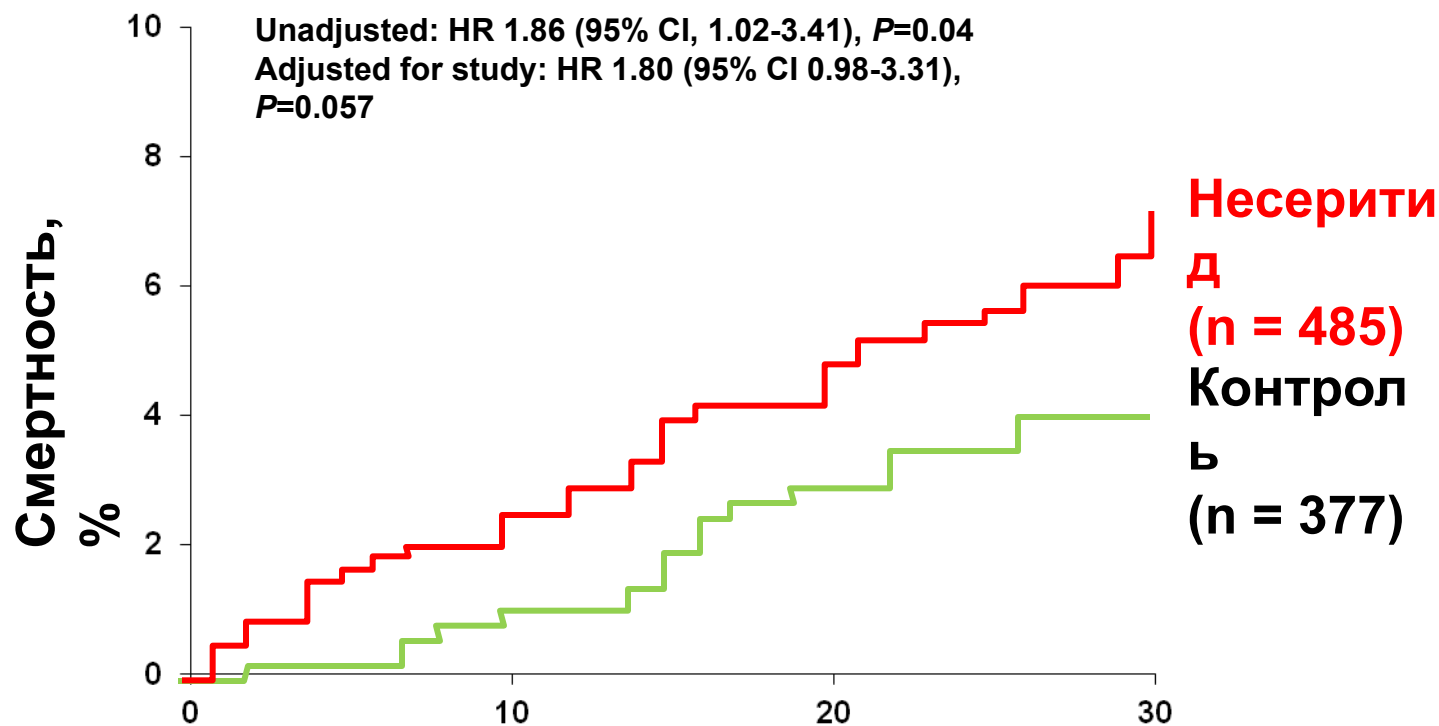


Применение нитропрусида –
независимый предиктор
общей смертности
(ОР 0,54; p=0,015)

Не было достоверных различий
по частоте повторных
госпитализаций из-за СН

Терапия Несиритидом ассоциируется с повышением риска смерти при ОН

Мета-анализ 3 РКИ*




*NSGET, VMAC и PROACTION

Sackner-Bernstein J.D. et al. JAMA. 2005;293 (15):1900-1905.

Дн
и

Синдром малого сердечного выброса



1. Реализующие действие через цАМФ (сАМР – dependent agents)

1.1 Агонисты адренергических и дофаминергических рецепторов

ДОФАМН. ДОБУТАМИН, АДРЕНАЛИН. НОРАДРЕНАЛИН

1.2 Ингибиторы фосфодиэстеразы III
АМРИНОН, МИЛРИНОН

2. Не влияющие на цАМФ (сАМР – independent agents)

2.1 Сердечные гликозиды
(ДИГОКСИН)

2.2 Соли кальция

2.3 Сенситизаторы кальция (**ЛЕВОСИМЕНДАН**)

2.4 Трийодтиронин (Т3)

2.5 Реасанз

Инотропные препараты

ИНОТРОПНОЕ СРЕДСТВО	АКТИВИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СРЕДНЕЙ ДОЗИРОВКЕ		
		ИНОТРОП- НАЯ	ХРОНО- ТРОПНАЯ	ВАЗО- АКТИВНАЯ
Адреналин	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$	+++	+++	++
Норадреналин	$\alpha_1 \beta_1 (\beta_2 ?)$	+++	+++	++++
Допамин	$\alpha_1 \beta_1$ доф. (β_2)	+++	++	±
Добутамин	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$	+++	+	±
Изопротеринол	$\beta_1 \beta_2$	++++	++++	-

Однако!

Краткосрочное введение инотропных препаратов

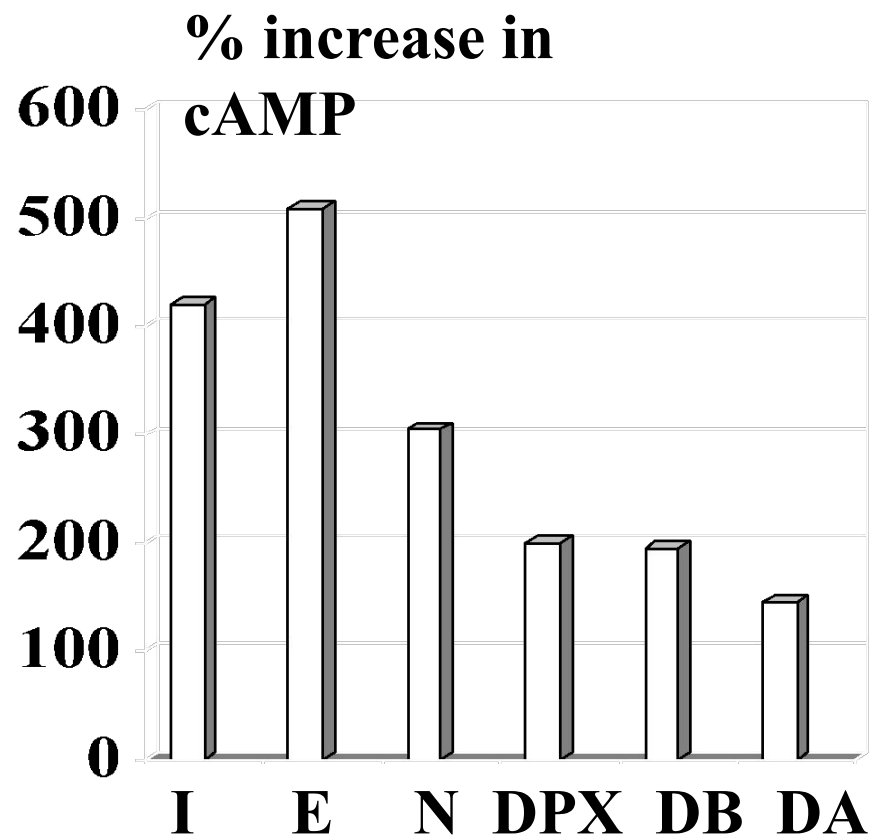
- Не связано с улучшением долгосрочного прогноза!
- Долгосрочное применение связано с аритмиями, внезапной смертью, увеличением летальности!
- Большинство инотропных препаратов действуют через увеличение cAMP:
 - увеличение внутриклеточного содержания кальция
 - увеличение миокардиального потребления кислорода
 - некроз кардиомиоцитов (апоптоз)

Инотропные препараты

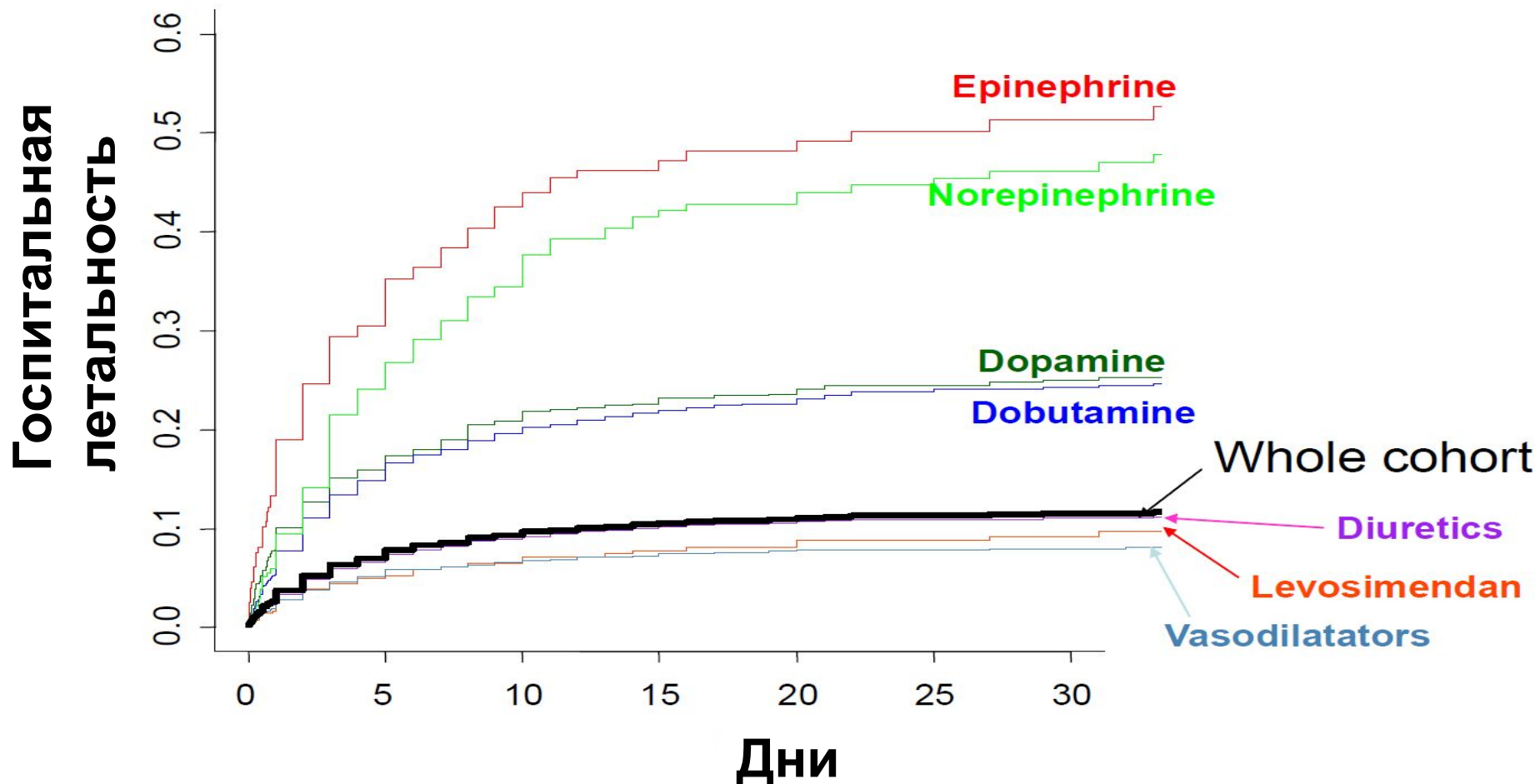
Эффективность агонистов АР в усилении продукции цАМФ

ИНОТРОПНОЕ СРЕДСТВО	АКТИВИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ
Адреналин	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$
Норадреналин	$\alpha_1 \beta_1 (\beta_2 ?)$
Допамин	$\alpha_1 \beta_1$ доф. (β_2)
Добутамина	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$
Изопротеринол	$\beta_1 \beta_2$

Исследование выполнено на β_2 -АР лимфоцитов человека.



Влияние инотропной терапии на госпитальную летальность



Инотропные препараты

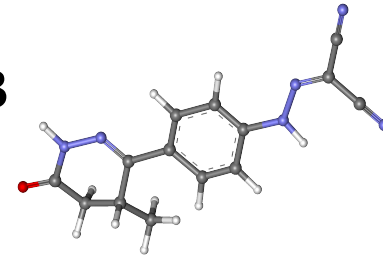
Сердечные гликозиды (дигоксин)

- Ингибирует белок Na-K АТФазу, \uparrow внутриклеточный Na, \uparrow Ca через механизм Na-Ca обмена
- Отмена дигоксина приводит к снижению толерантности к физической нагрузке и падению ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН
- Медленное начало действия, малая терапевтическая широта ограничивают применение в хирургии
- Слабый инотропный агент.
- Снижает количество госпитализаций больных с ХСН, является дополнением к основной терапии



левосимендан

- Увеличение сродства к кальцию без увеличения его концентрации в клетке
- Увеличение контрактильных свойств миокарда
- Нет увеличения потребности миокарда в кислороде



Eur J Pharmacol. 2004 Feb 13;486(1):1-8.

Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca²⁺-sensitization.

Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, Drakenberg T, Kilpeläinen I.

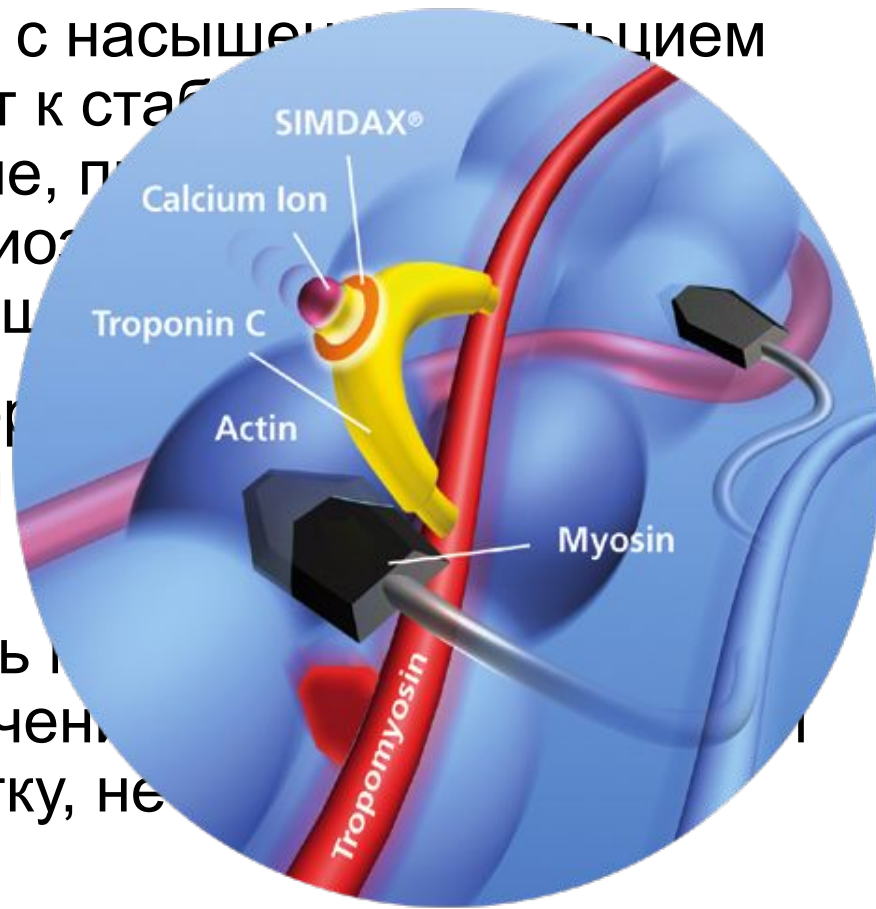
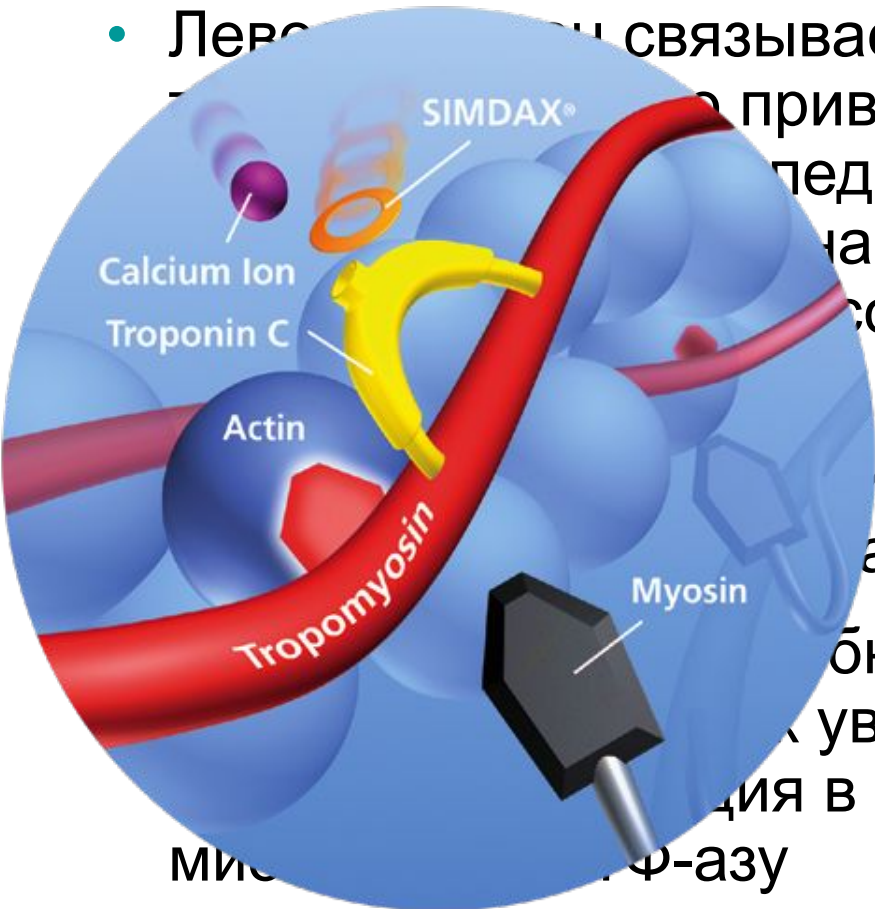
Discovery Biology, Orion Pharma, P.O. Box 65, FIN-02101 Espoo, Finland. tia.sorsa@orionpharma.com

Abstract

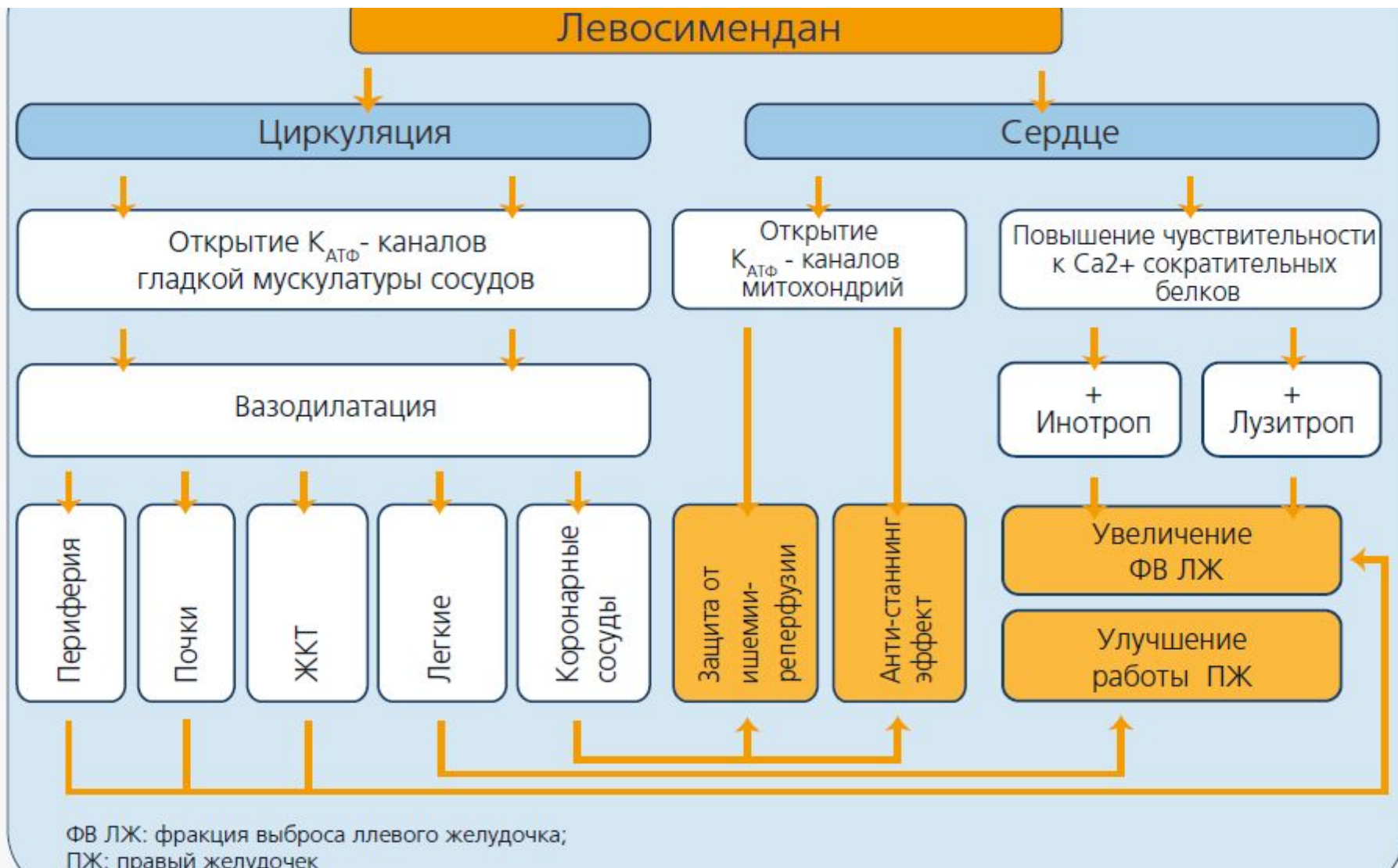
The effects of the Ca⁽²⁺⁾ sensitizer levosimendan and that of its stereoisomer dextrosimendan on the cardiac contractile apparatus were studied using skinned fibers obtained from guinea pig hearts. Levosimendan was found to be more effective than dextrosimendan in this model. The respective concentrations of levosimendan and dextrosimendan at EC₍₅₀₎ were 0.3 and 3 microM. In order to explain the difference in efficacy as Ca⁽²⁺⁾ sensitizers, the binding of the two stereoisomers on cardiac troponin C was studied by nuclear magnetic resonance in the absence and presence of two peptides of cardiac troponin I. The two stereoisomers interacted with both domains of cardiac troponin C in the absence of cardiac troponin I. In the presence of cardiac troponin I-(32-79) and cardiac troponin I-(128-180), the binding of both levosimendan and dextrosimendan to the C-terminal domain of cardiac troponin C was blocked and only the binding to the N-terminal domain was observable. Differences in the overall binding behavior of the two isomers to cardiac troponin C were highlighted in order to discuss their structure to activity relation. Our data are consistent with the notion that the action of levosimendan as a Ca⁽²⁺⁾ sensitizer and positive inotrope relates to its stereoselective binding to Ca⁽²⁺⁾-saturated cardiac troponin C.

механизма действия сенситизатора кальция левосимендана

- Левосимендан связывается с насыщенным кальцием тропонином C, что приводит к стабильной связи тропонина C с миозином, что увеличивает силу сокращения миокарда. В результате, повышается способность миокарда к увеличению силы сокращения в клетку, не влияя на частоту сокращений.



Механизм действия на сердечно-сосудистую систему



Левосимендан для лечения острой декомпенсированной СН

REVIVE II (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy Study)

(AHA Scientific Sessions 2005 Late Breaking Clinical Trials II)

- 600 пациентов, 103 центра
- ADHF, одышка в покое не смотря на мочегонные, ФВ < 35%
- Болюс Симдакс (6-12 мкг/кг) + 24 часа инфузии (0,1-0,2 мкг/кг/мин) vs плацебо
- После 5 дней состояние больных улучшилось в 19,4% vs 14,6%; ухудшилось в 19,5% vs 27,2% в плацебо
- Значительное снижение BNP через 24 часа и на 5 сутки
- Нет разницы в смертности на 90 день.

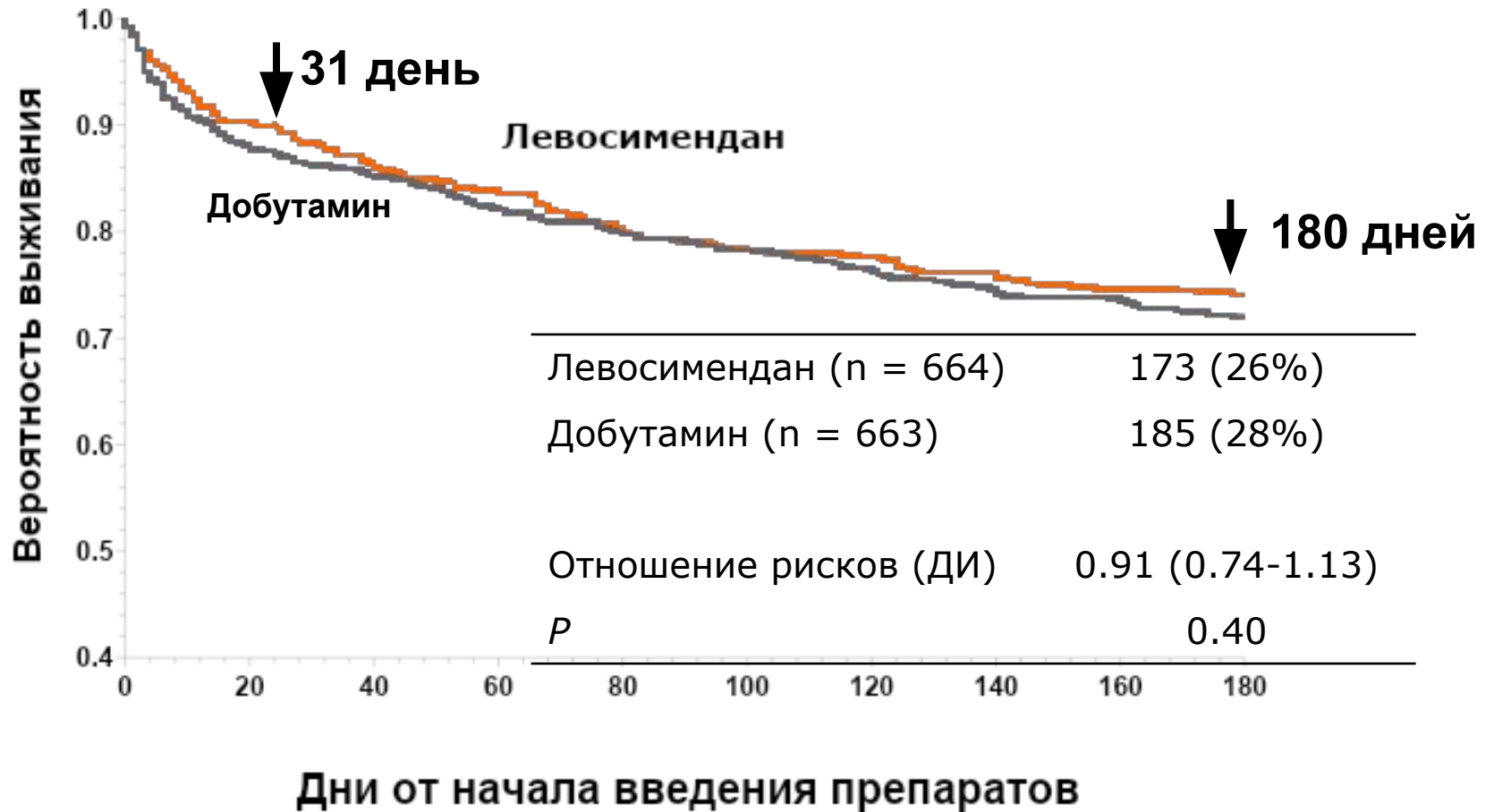
Левосимендан для лечения острой декомпенсированной СН

SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support Study)

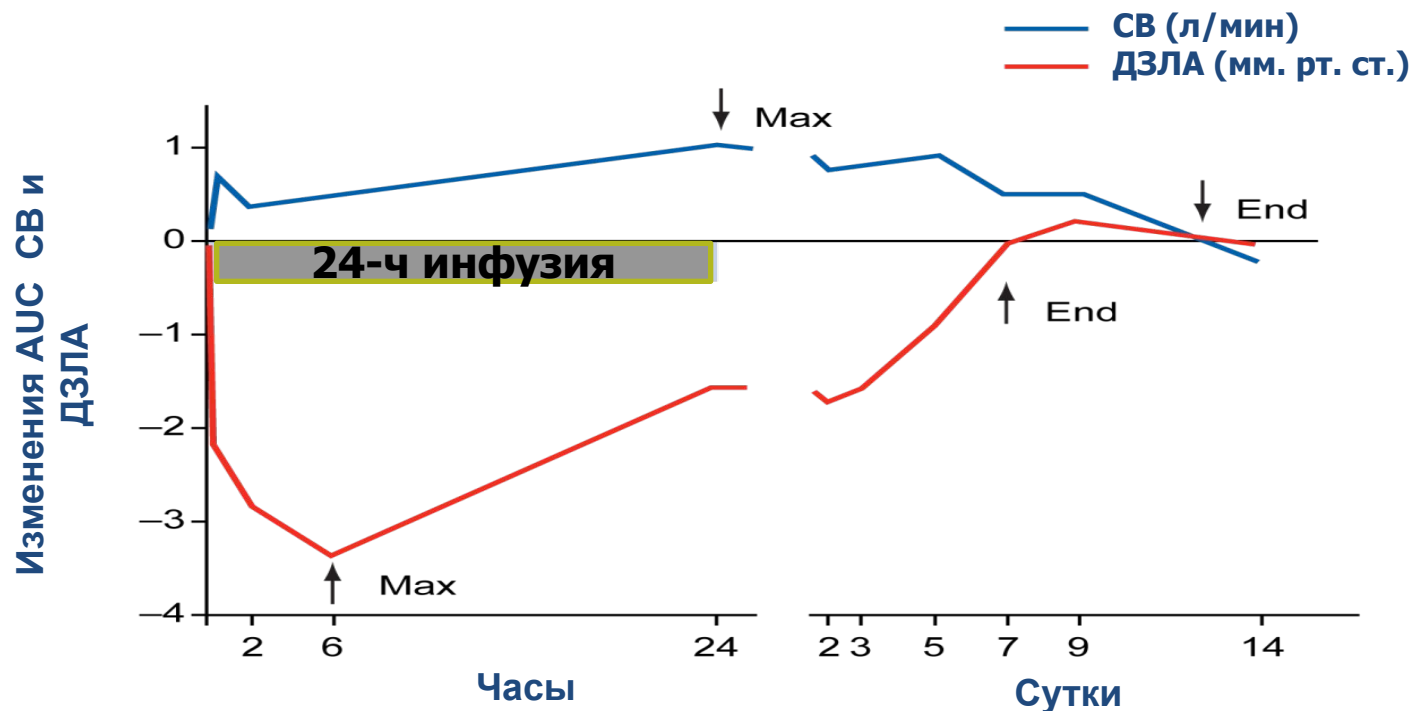
(JAMA 2007; 297:1883-1991)

- 1327 пациентов, 75 центров
- ADHF, ФВ < 35%, потребность в инотропной терапии
- Левосимендан болюс + инфузия vs добутамин
- Сокращение 5-ти дневной летальности на 28%, летальности на 31 день на 14% в группе симдакса
- Максимальный эффект в группе пациентов с постоперационной сердечной слабостью (снижение на 42% на 5 сутки)
- Статистически не значимое, но клинически наблюдаемое снижение шестимесячной летальности на левосимендане

SURVIVE: смерть по всем причинам через 180 дней



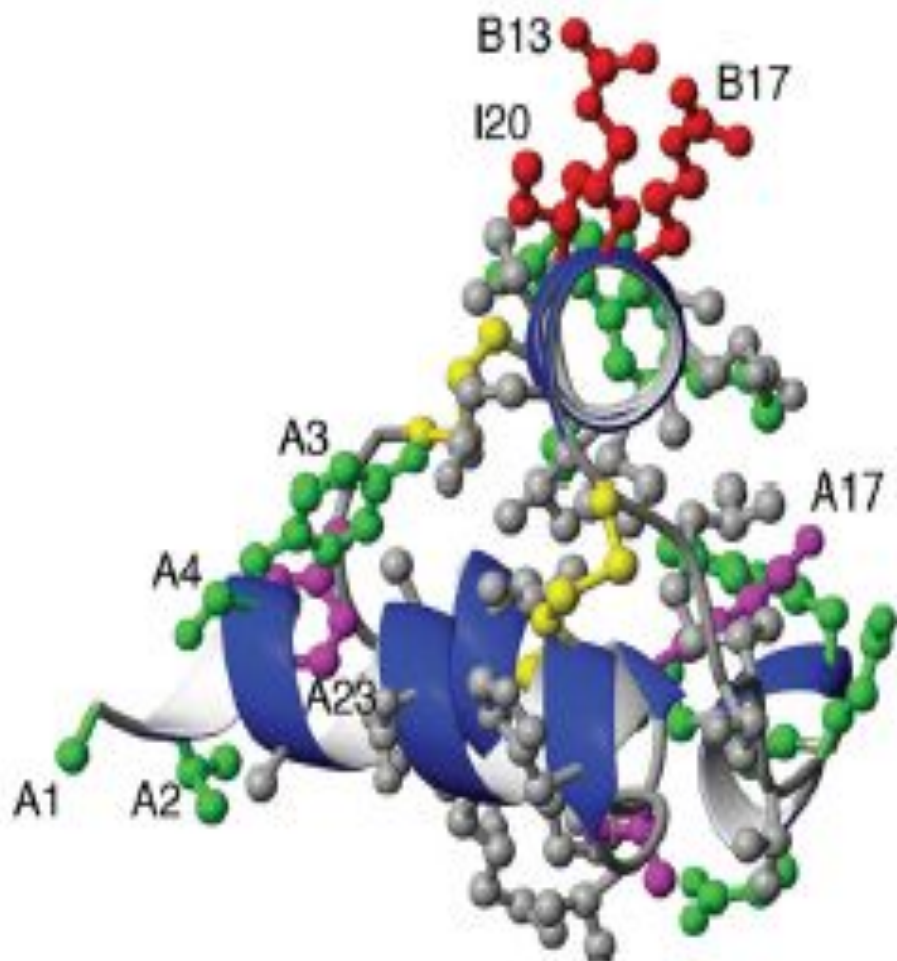
Быстрый и стойкий гемодинамический эффект Левосимендана объясняется влиянием активного метаболита OR-1896



Пациенты с застойной сердечной недостаточностью: анализ 24-часовой инфузии Левосимендана показывает максимальное снижение ДЗЛА к 6-му часу и максимальное увеличение СВ к 24-му часу от начала инфузии, длительность эффекта составляет 7 суток для ДЗЛА и 12 суток для СВ согласно данным доплеровской эхокардиографии

СВ: сердечный выброс; ДЗЛА: давление заклинивания легочной артерии; AUC: площадь под кривой зависимости концентрации от времени; Max: максимальное значение; End: окончание действия

Реасанз – рекомбинантная молекула релаксина-2 человека



- **Релаксин -2 – натуральный пептидный гормон**, принимающий участие в адаптации сердечно-сосудистой системы и функции почек во время беременности
- Структура релаксина – 2 человека: 53 аминокислоты, формирующие 2 цепи соединенные двумя дисульфидными мостиками
- Релаксин -2 человека – один из 7 гормонов, представляющих отдельное семейство пептидных гормонов
- Релаксин -2 действует на специфические рецепторы, связанные с G- протеином RXFP1 (LGR7) and RXFP2 (LGR8)
- Рецепторы релаксина -2 располагаются в органах и тканях сердечно-сосудистой системы.

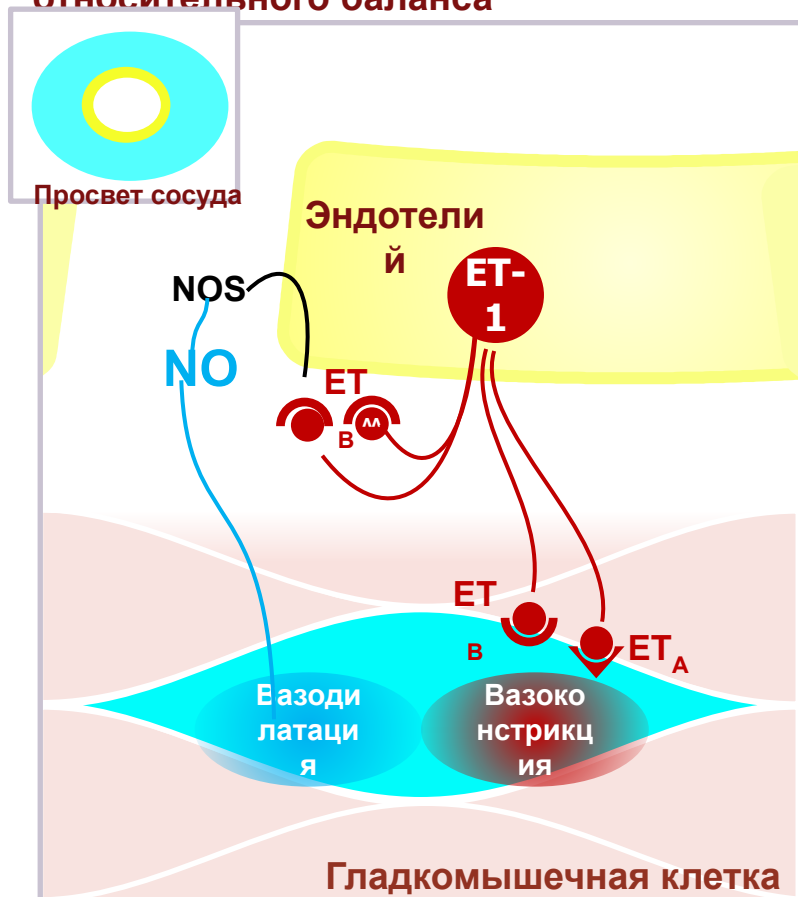
Релаксин принимает участие в адаптации сердечно-сосудистой системы и функции почек во время беременности

Параметр	Изменения во время беременности
Общее периферическое сосудистое сопротивление (дин.с.см ²)	↓
Минутный объем сердца(л/мин)	↑
Общая податливость сосудистого русла (мл/мм рт.ст.)	↑
Резистентность сосудов почек (дин.с.см ²)	↓
Почечный кровоток (мл/мин/1.73м ²)	↑
Клиренс креатинина (мл/мин/1.73м ²)	↑

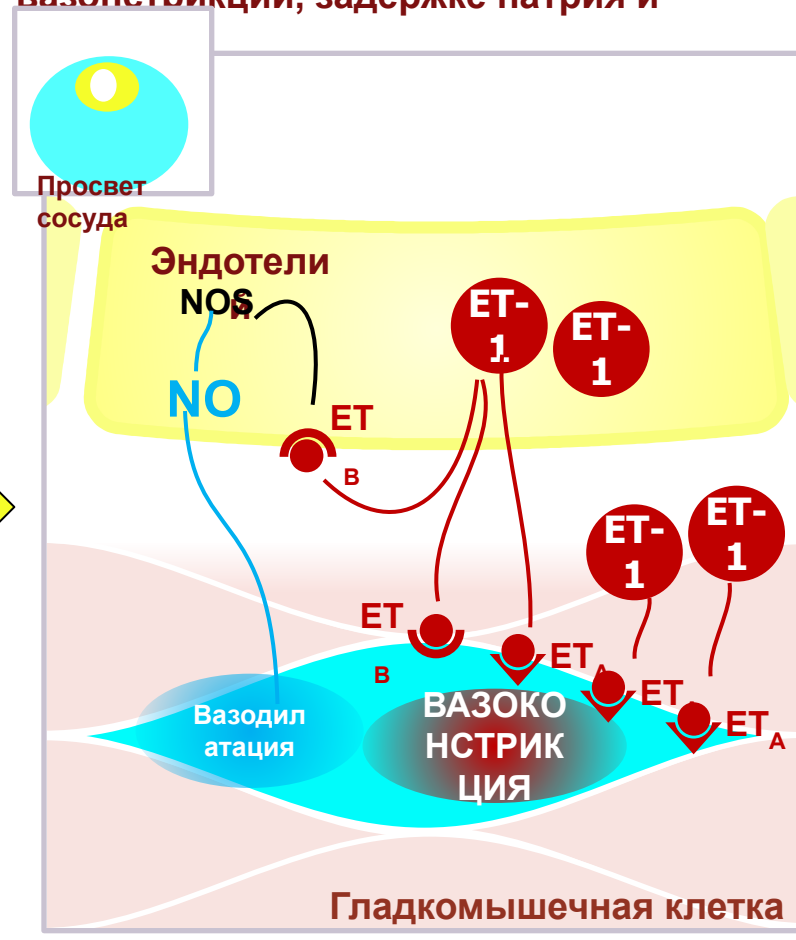
- Начало гемодинамических изменений во время беременности совпадает с повышением уровня релаксина в 1 триместре беременности; Подобные, однако, менее выраженные изменения наблюдаются во время лютеальной фазы менструального цикла
- Наблюдаемые во время беременности гемодинамические эффекты релаксина могут быть полезны в лечение пациентов с острой сердечной недостаточностью

При СН система эндотелина находится в состоянии дисрегуляции

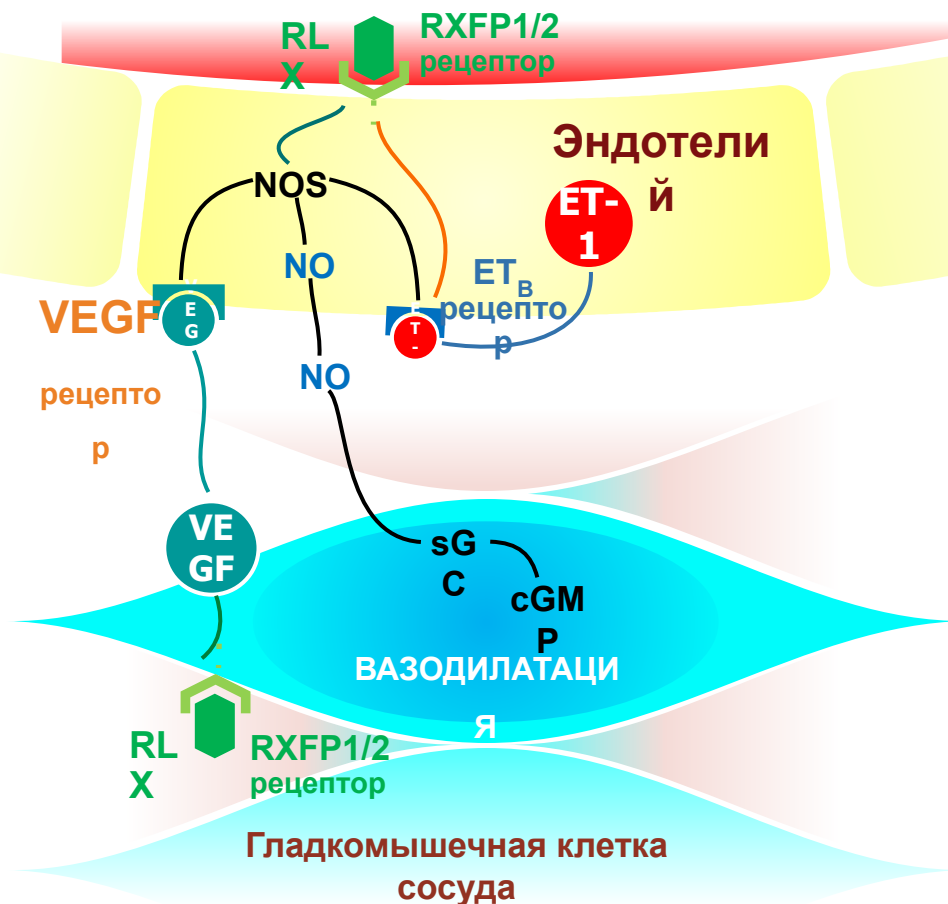
У здоровых людей вазоконстрикторный и вазодилатирующий компоненты системы эндотелина находятся в состоянии относительного баланса



При СН, уровень ET-1 и ET_A рецепторов повышен, что приводит к системной вазоконстрикции, задержке натрия и



Механизм действия Реасанза

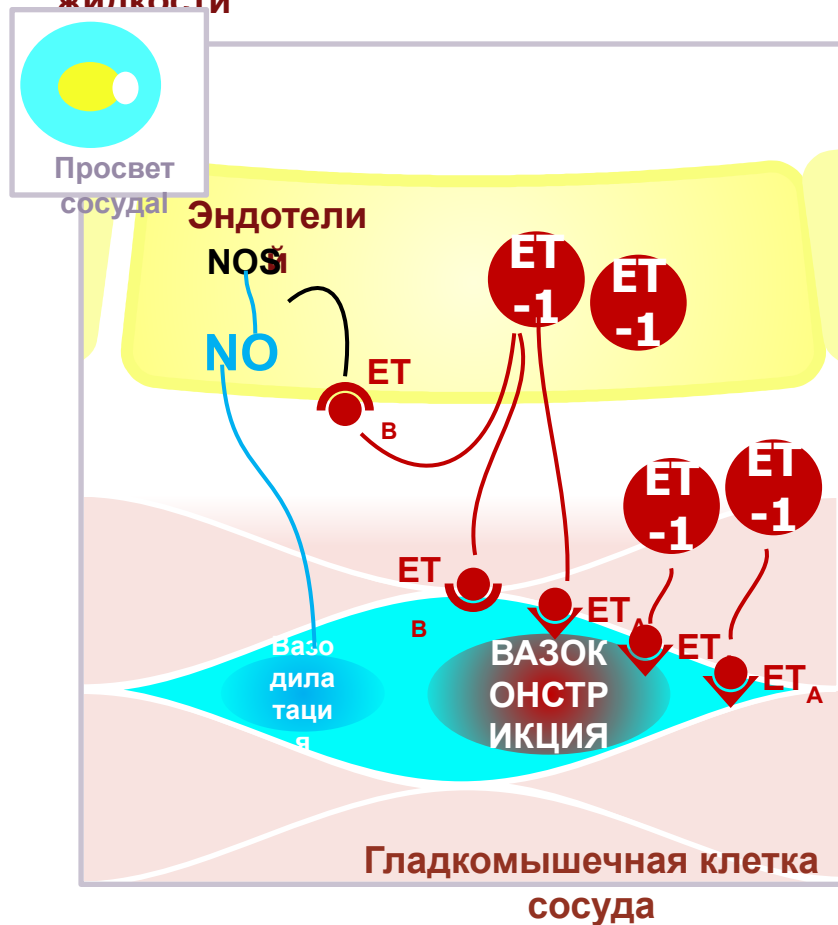


- Серелаксин связывается со специфическими рецепторами на поверхности эндотелия и гладкомышечных клеток¹⁻⁴
- При активации рецептора на поверхности эндотелиальной клетки увеличивается активность ET_B рецепторов; ET-1 взаимодействует с ET_B рецептором, что приводит к системной вазодилатации, натрийурезу/диурезу⁵⁻⁹
- Дополнительно, происходит фосфорилирование синтазы оксида азота (NOS), что сопровождается увеличением продукции оксида азота (NO)¹⁰
- Оксид азота (NO) действует на соседние клетки вызывая вазодилатацию
- Связывание Серелаксина со специфическим рецептором на поверхности гладкомышечной клетки приводит к активации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)
- VEGF связывается со специфическим рецептором, что приводит к активации синтазы оксида азота и увеличению продукции NO

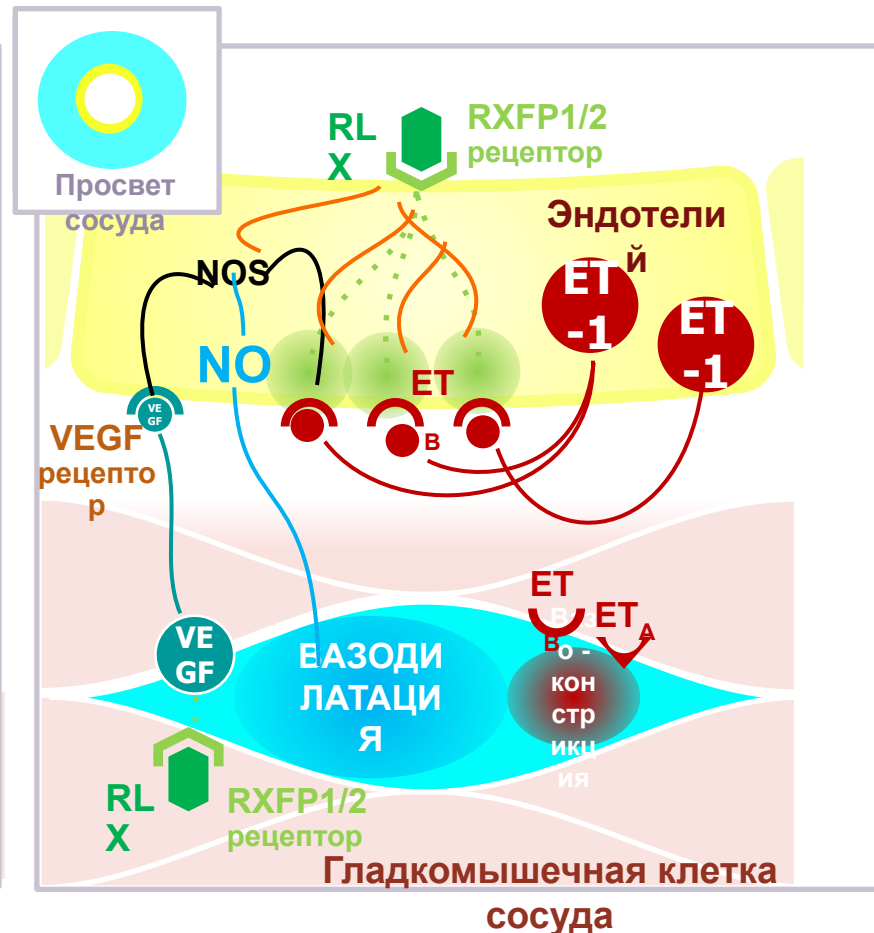
1. Kohsaka et al. *Biol Reprod* 1998;59:991-9; 2. Hsu et al. *Science* 2002;295:671-4; 3. Novak et al. *FASEB J* 2006;20:2352-62; 4. Conrad, Shroff. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:409-20; 5. Teichman et al. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:75-82; 6. Danielson et al. *Am J Physiol* 2000;279:R1298-304; 7. Dschietzig et al. *Circ Res* 2003;92:32-40; 8. McMurray et al. *Circulation* 1992;85:1374-9; 9. Goddard et al. *Circulation* 2004;109:1186-93; 10. McGuane et al. *Endocrinology* 2011;152:2786-96

Реасанз восстанавливает баланс компонентов эндотелииновой системы

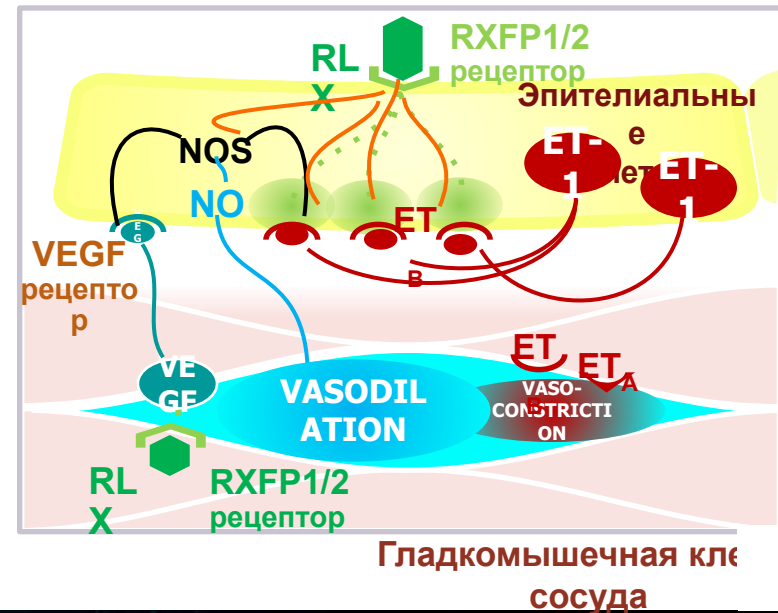
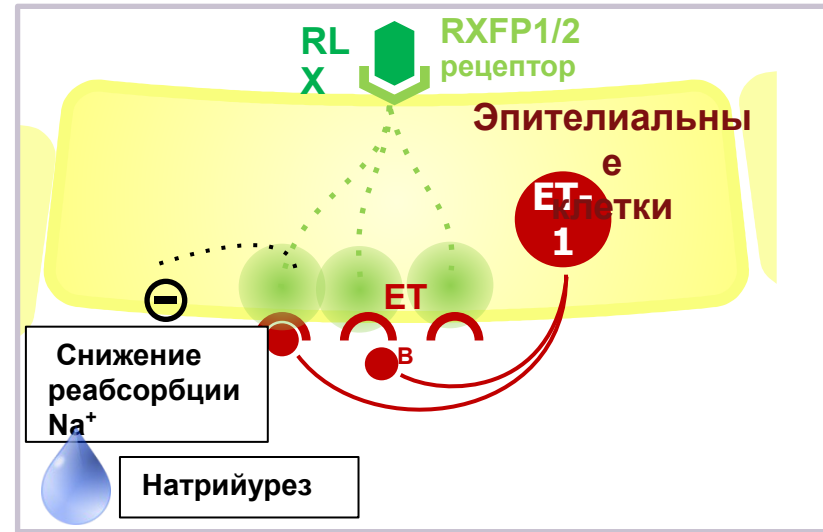
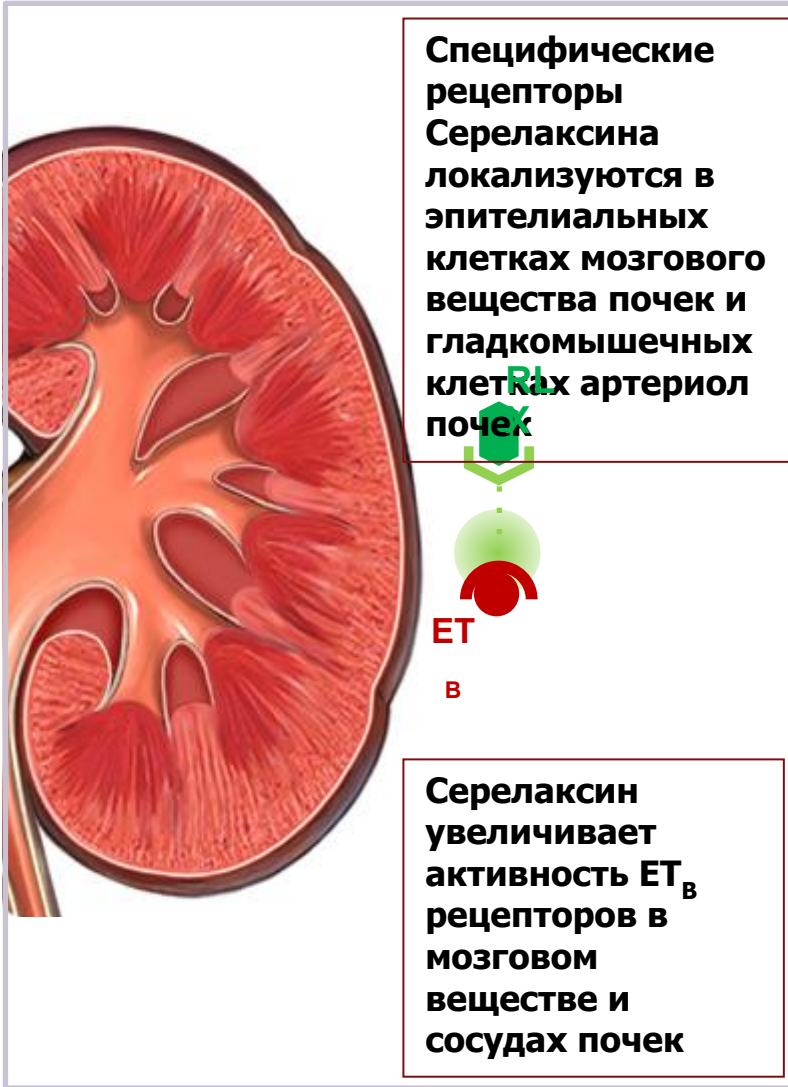
При СН, уровень ET-1 и ET_A рецепторов повышен, что приводит к системной вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости



Серелаксин стимулирует вазодилатацию, таким образом, восстанавливая баланс компонентов эндотелииновой системы



Реасанз увеличивает почечный кровоток и стимулирует нитрийурез/диурез



1. Teichman et al. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:75–82

2. Schneider et al. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:731–59

Реасанз обеспечивает значительное снижение риска ухудшения течения СН в стационаре

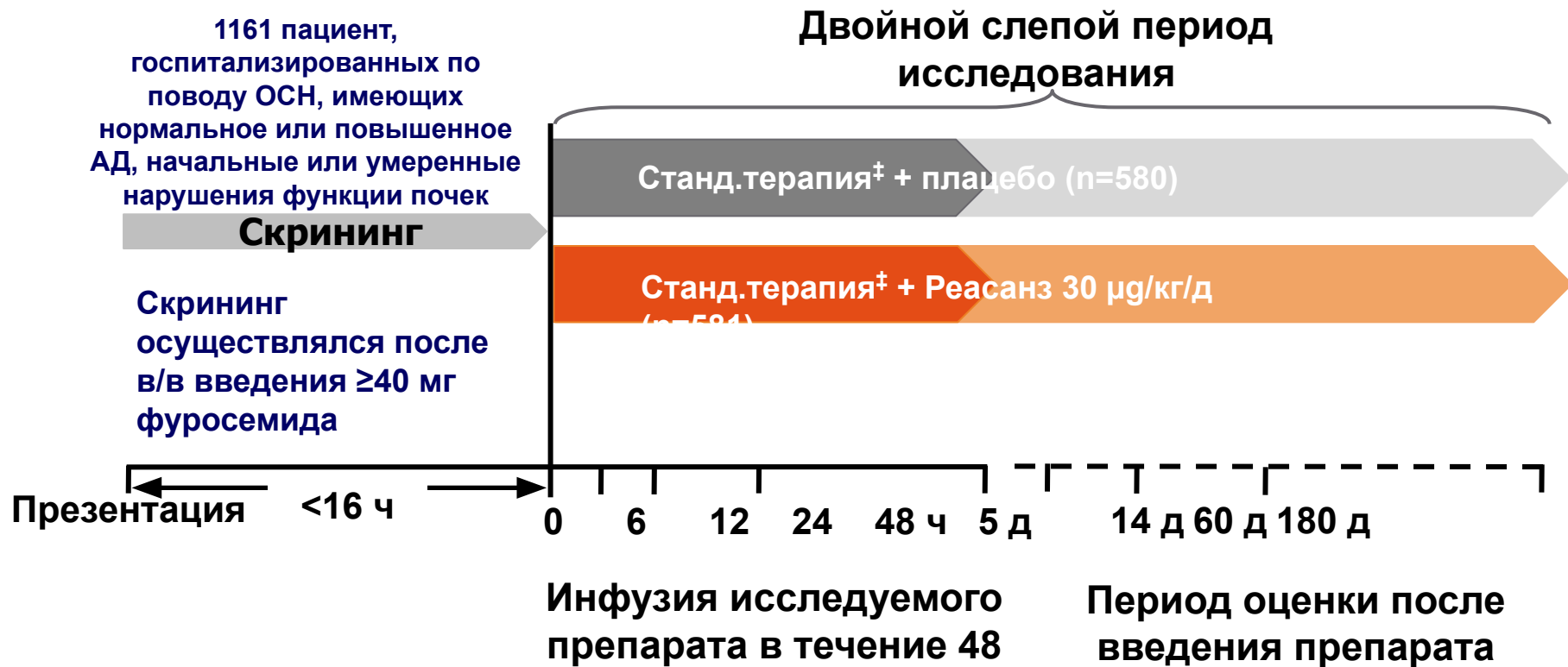
Реасанз снижает риск ухудшения течения СН в стационаре к 5 дню на 47% несмотря на существенное сокращение дозы петлевых диуретиков (161 vs 213 мг, $p=0.006$)



RELAX-AHF: дизайн исследования

Международное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности Серелаксина при добавлении к стандартной терапии у пациентов

Рандомизация: госпитализированных по поводу ОН



[‡] Стандартная терапия СН была основана на решении врача

ОН = острая сердечная недостаточность;

RELAX-AHF=RELAXin in Acute Heart Failure

Teerlink J. et al. Lancet 2013;381:29–39; Ponikowski et al. Am Heart J 2012;163:149–55.e1

RELAX-АНФ: основные критерии включения

- САД >125 мм рт.ст.
- Госпитализация по поводу ОСН
- Одышка в покое или при минимальной физической нагрузке
 - Рентгенологические признаки застойных явлений в легких\
 - BNP \geq 350 или NT-proBNP \geq 1400 пг/мл
- Рандомизация должна быть осуществлена в течение 16 часов с момента госпитализации
- В/в введение фуросемида (или аналога) в период между оказанием экстренной помощи (машина СМП или ЛПУ) и скринингом
- Начальные или умеренные нарушения функции почек
- рСКФ 30–75 мл/мин/1.73 м² рассчитанная по sMDRD

САД = систолическое АД; ОСН = острая сердечная недостаточность; СМП = скорая медицинская помощь;

ЛПУ = лечебно-профилактическое учреждение

рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации

sMDRD = simplified Modification of Diet in Renal Disease

Teerlink J. et al Lancet 2013;381:29–39; Ponikowski et al. Am Heart J 2012;163:149–55 e1

Эпидемиология пациентов

Место первичного осмотра	Кардиологическое ОКР/ОИТ		Пункт неотложной терапии		Догоспитальные условия	
	Euro-HF II N=3580	EFICA N=599	ADHERE N=159168	ATTEND N=1100	Дукрос Л. и др. N=207	Спорер К. А. и др. N=319
Мужчины (%)	61	59	49	59	41	47
Возраст (лет)	70	73	73	72	81	77
САД > 140 мм рт.ст. при поступлении (%)	63	60	74	71	75	77
КШ или САД < 90 мм рт.ст (%)	3,9	29	3	НП	1	3
Начальное САД	135	126	144	147	170	167

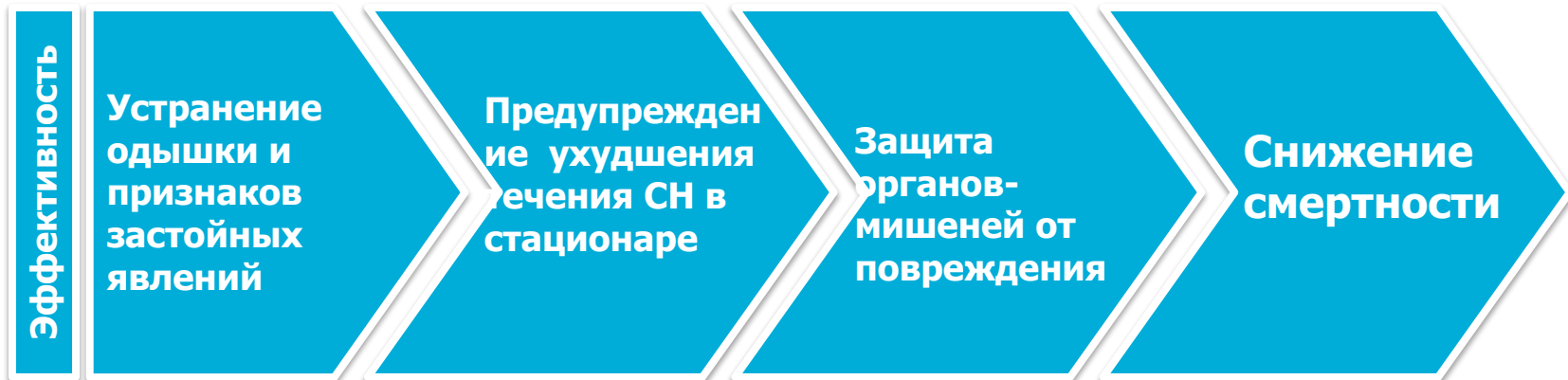
RELAX-AHF: исходные характеристики пациентов

Характеристика, n (%)	Плацебо (n=580)	Реасанз (n=581)
Артериальная гипертензия	510 (88)	496 (85)
Гиперлипидемия	313 (54)	304 (52)
Инсульт или другое цереброваскулярное событие	84 (14)	73 (13)
Курение	81 (14)	72 (12)
Заболевания периферических сосудов	82 (14)	73 (13)
Митральная регургитация	182 (31)	179 (31)
ИБС	307 (53)	296 (51)
Водитель ритма	58 (10)	63 (11)
ФП при скрининге	246 (42)	233 (40)
Астма, бронхит, или ХОБЛ	88 (15)	96 (16)
Сахарный диабет	272 (47)	279 (48)

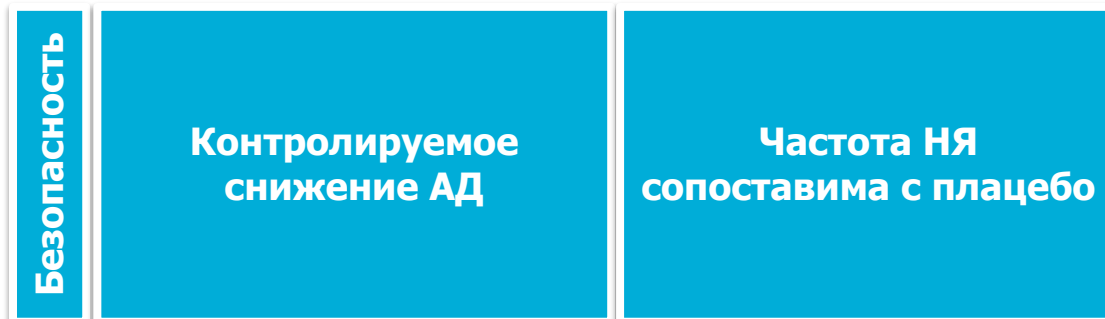
RELAX-AHF=RELAXin in Acute Heart Failure; АД = артериальное давление; ЧСС = частота сердечных сокращений; ЧДД = частота дыхательных движений; СКФ = скорость клубочковой фильтрации; [‡] СКФ рассчитана с использованием формулы sMDRD (simplified Modification of Diet in Renal Disease formula); SD=standard deviation
Teerlink J. et al. Lancet 2013;381:29–39

Реасанз: снижение выраженности симптомов/клинических признаков и улучшение прогноза у пациентов с декомпенсацией СН

- Реасанз устраняет одышку, признаки застойных явлений; снижает риск ухудшения течения СН в стационаре, уменьшает повреждение органов
- Реасанз – первый препарат, который продемонстрировал снижение риска смерти у пациентов с декомпенсацией СН

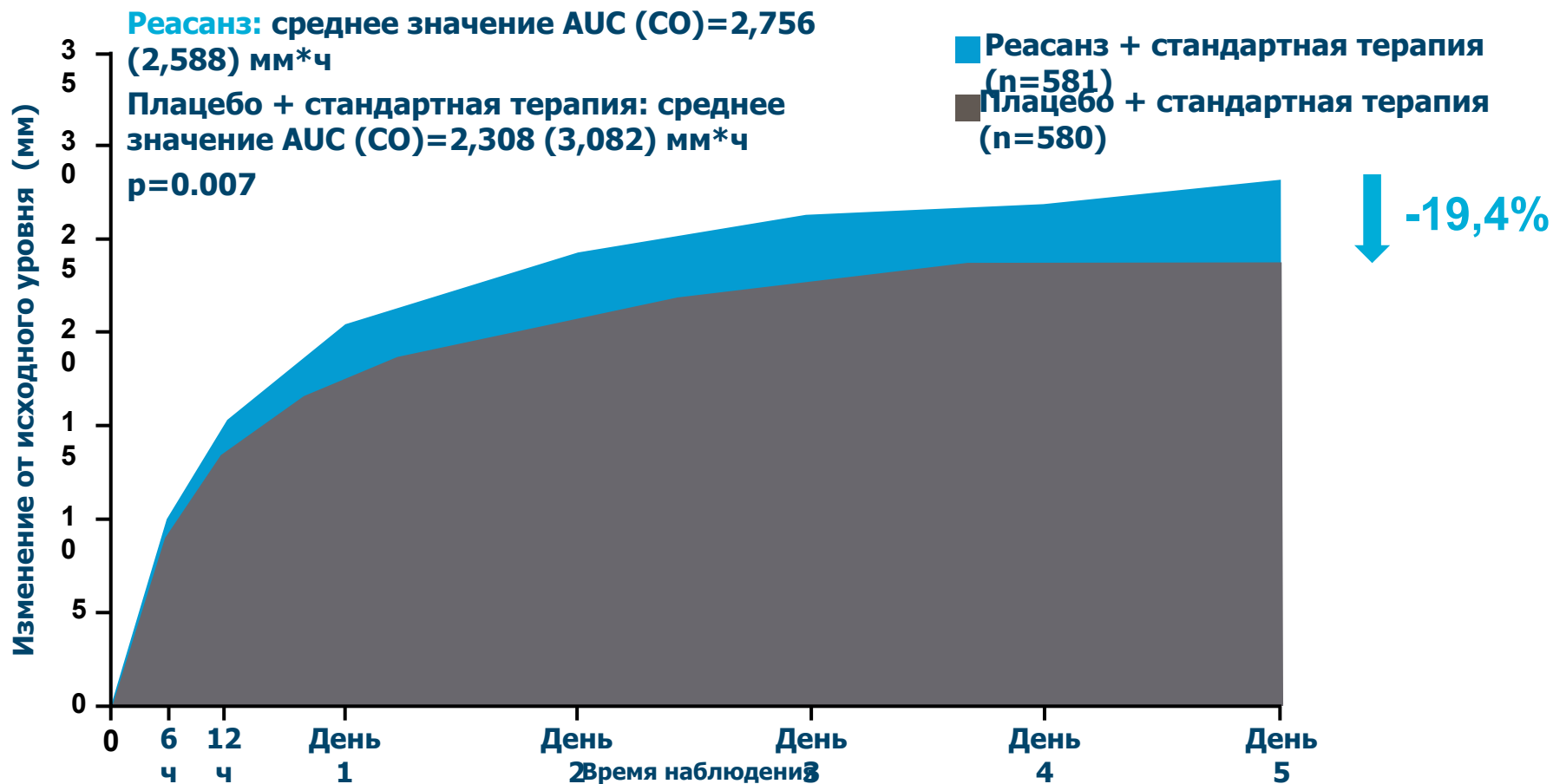


- Реасанз обладает хорошей безопасностью и переносимостью



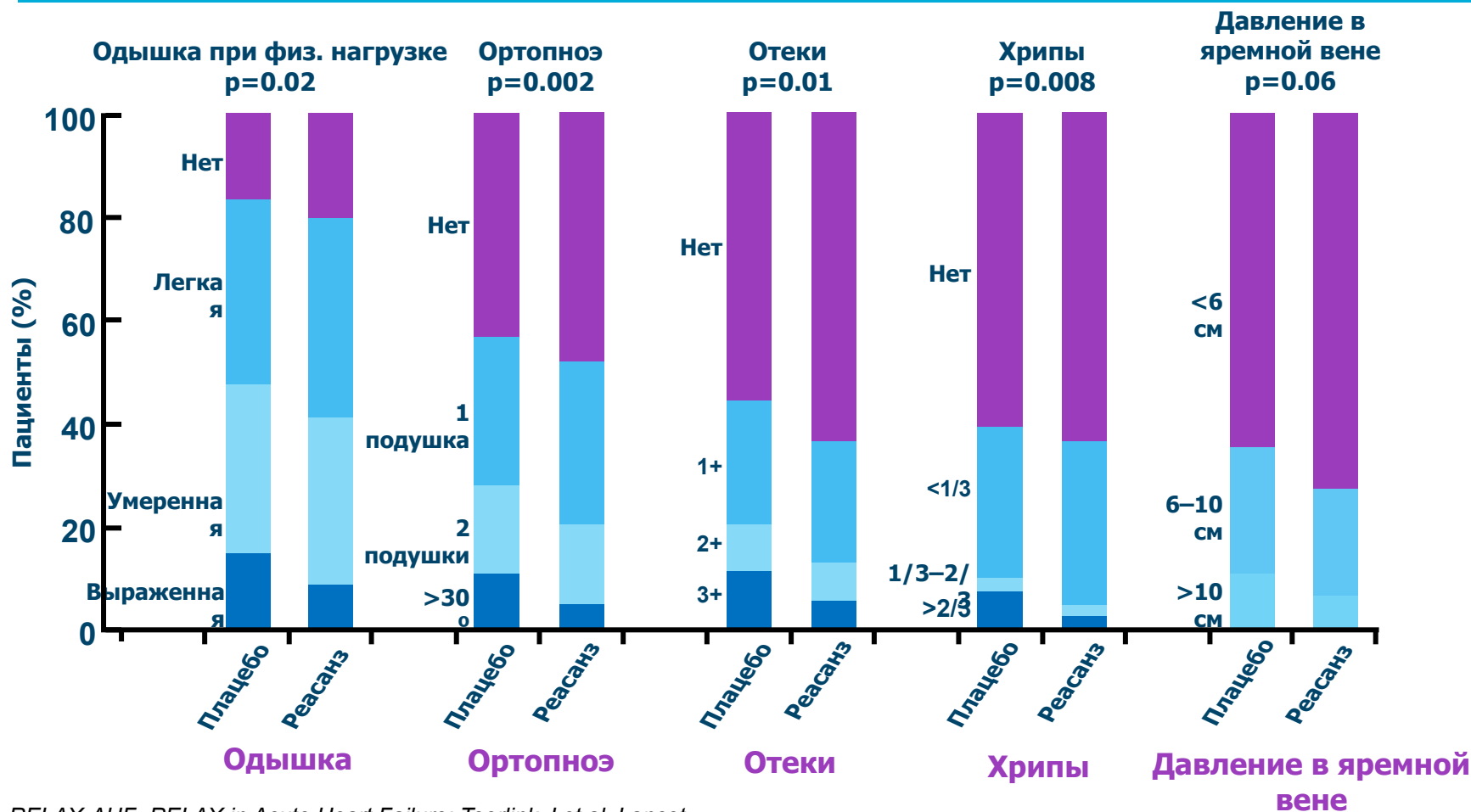
Выраженное и длительное снижение одышки в течение всего периода наблюдения

На фоне инфузии препарата Реасанз отмечалось снижение выраженности одышки уже через 6 часов от начала лечения, и к 5 дню разница со стандартной терапией составила **19,4%**.

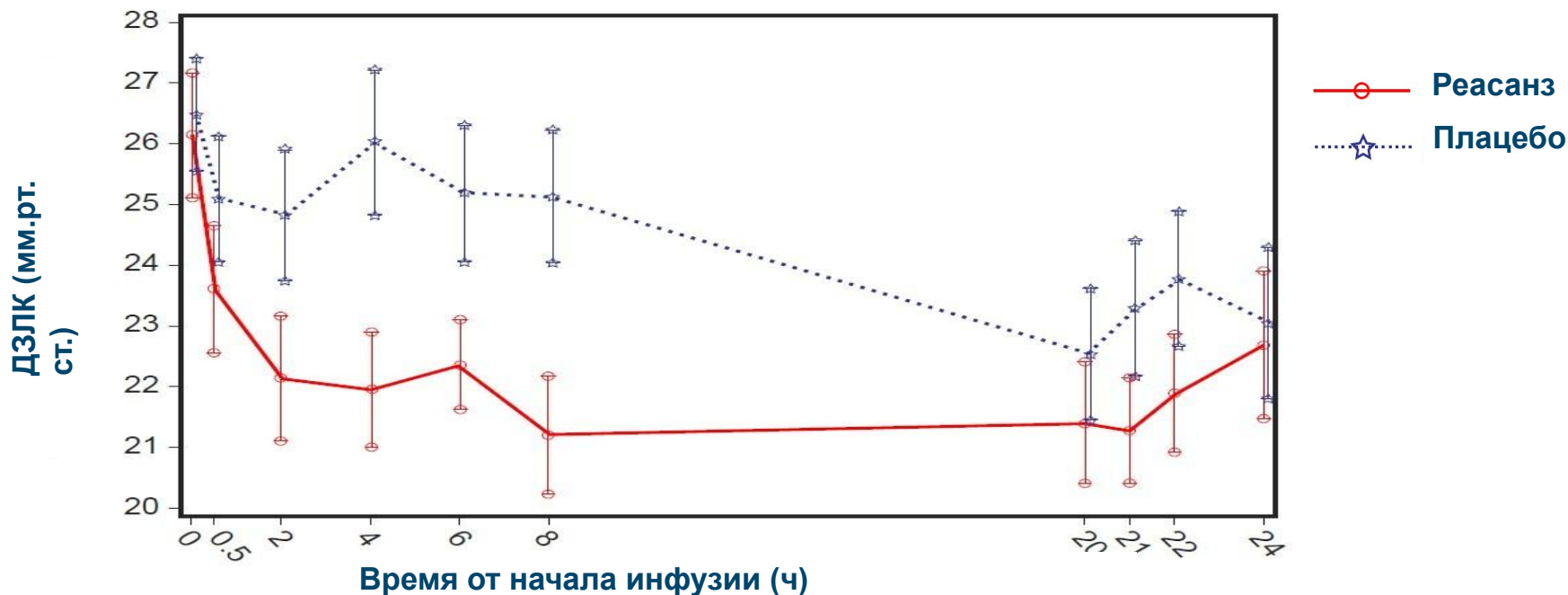


Значительное снижение выраженности клинических признаков застойных явлений уже на 2 день инфузии препарата Реасанз

Реасанз значительно снижал выраженность симптомов и клинических признаков застойных явлений несмотря на существенное сокращение дозы петлевых диуретиков (161 vs. 213 мг, $p=0.006$)



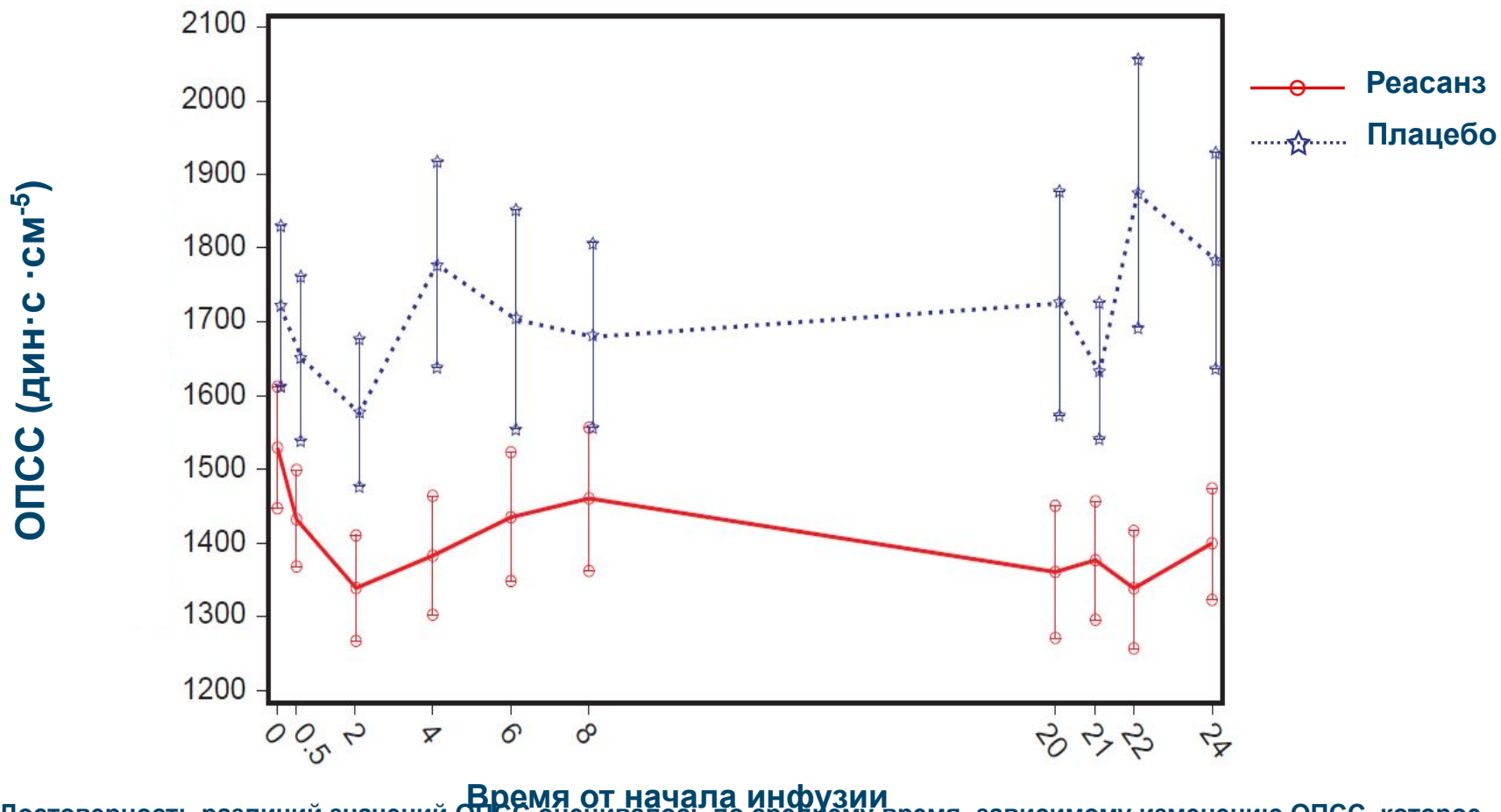
Реасанз быстро и на длительный срок снижает уровень давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК)*



Среднее время-зависимое изменение ДЗЛК от исходного значения	Реасанз (n=32)	Плацебо (n=31)	Разница значений (95% ДИ)	p
0–8 ч	-3.79 (0.50)	-1.08 (0.51)	-2.70 (-4.10,-1.31)	0.0001
8–20 ч	-4.90 (0.73)	-2.67 (0.74)	-2.24 (-4.28,-0.19)	0.0322
20–24 ч	-4.41 (0.83)	-3.11 (0.85)	-1.30 (-3.63,1.03)	0.2733

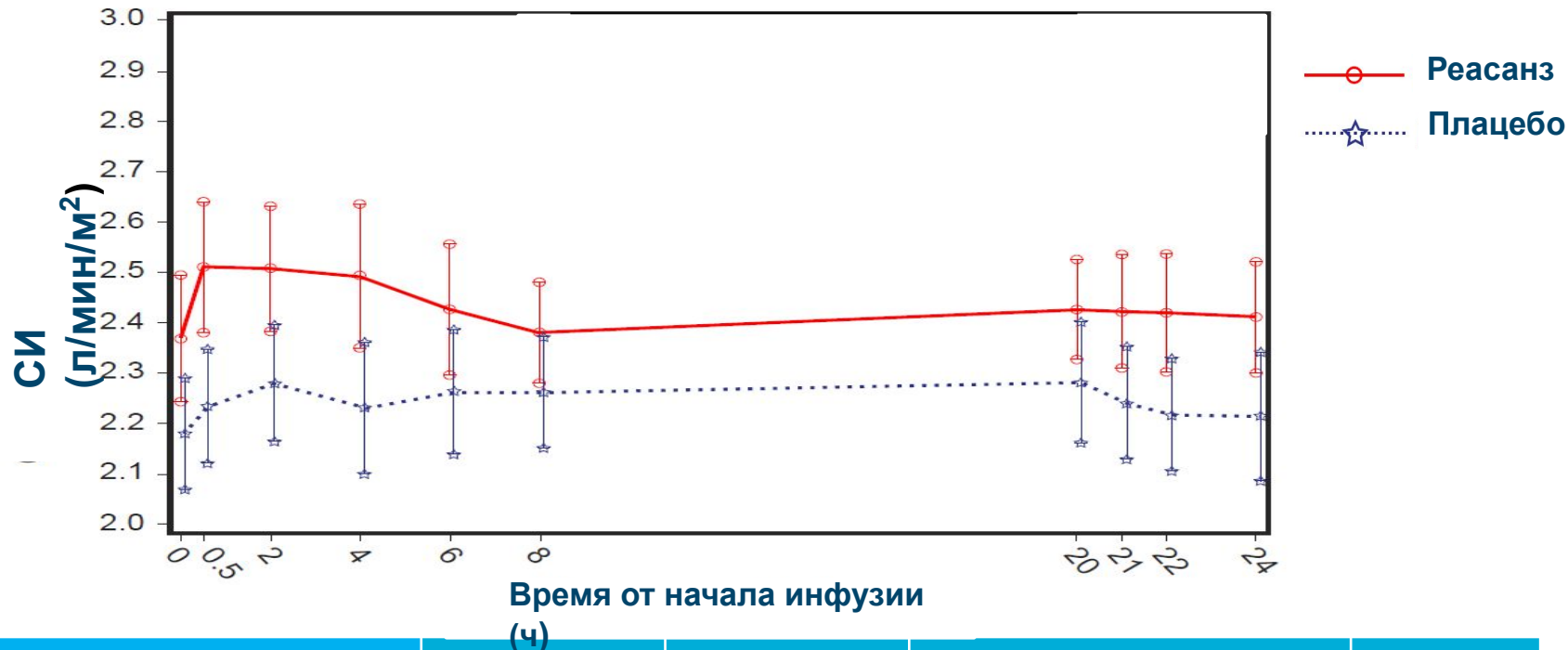
Среднее время-зависимое изменение ДЗЛК оценивали как площадь под кривой для изучаемого временного интервала.

Реасанз значительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС)*



*Достоверность различий значений ОПСС оценивалось по среднему время-зависимому изменению ОПСС, которое рассчитывалось как площадь под кривой для изучаемого временного интервала, деленное на время от начала инфузии

Реасанз не оказывает влияния на сердечный индекс



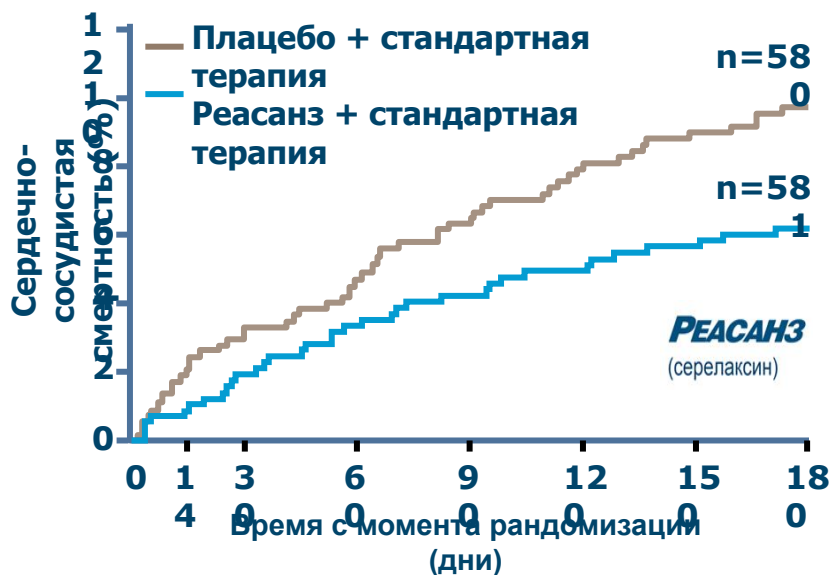
Среднее время- зависимое изменение СИ от исходного значения	Реасанз (n=32)	Плацебо (n=31)	Разница значений (95% ДИ)	p
0–8 ч	0.12 (0.04)	0.07 (0.04)	0.04 (-0.07,0.15)	0.48
8–20 ч	0.05 (0.05)	0.07 (0.05)	-0.02 (-0.15,0.12)	0.80
20–24 ч	0.08 (0.05)	0.03 (0.05)	0.05 (-0.09,0.20)	0.46

Данные указаны в л/мин/м²; в формате среднее значение ± стандартное отклонение. Среднее время- зависимое изменение СИ оценивали как площадь под кривой для изучаемого временного интервала.

Достоверное снижение уровня сердечно-сосудистой и общей смертности на фоне терапии препаратом Реасанз

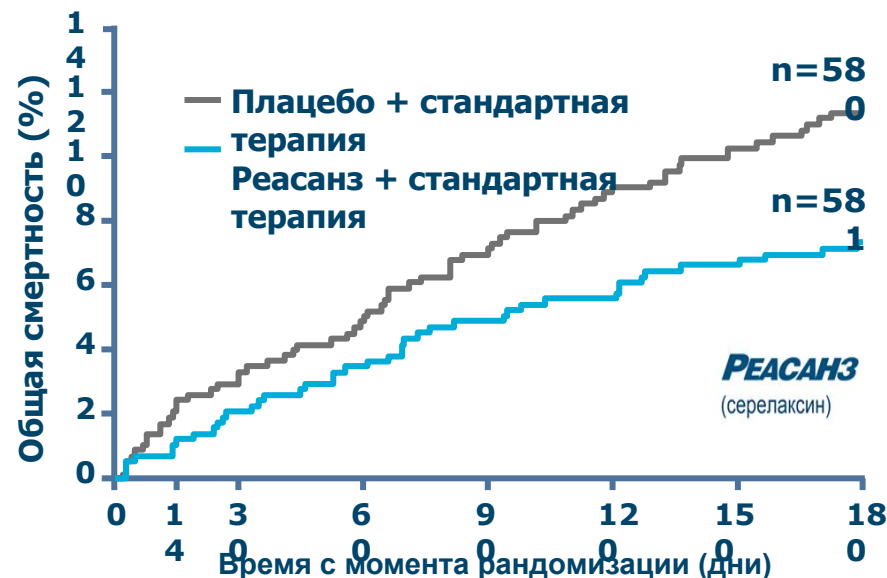
Расхождение кривых Каплана – Майера наблюдалось уже на 5й день и сохранялось в течение всего периода наблюдения (180 дней)

Сердечно-сосудистая смертность



- Терапия препаратом Реасанз сопровождалась снижением риска сердечно-сосудистой смертности на 37 % ($p=0.028$, NNT = 29)

Общая смертность



- Терапия препаратом Реасанз сопровождалась снижением риска общей смертности на 37 % ($p=0.02$; NNT=25)

Показания и противопоказания к применению препарата Реасанз

Показания к применению

Острая сердечная недостаточность у пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением **одновременно со стандартной терапией острой сердечной недостаточности, в том числе «петлевыми» диуретиками.**

Противопоказания

- Шок различной этиологии;
- Повышенная чувствительность к серелаксину или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (в т. ч. аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия);

Способ применения и дозы препарата Реасанз



- Препарат предназначен только для **внутривенного введения**
- Реасанз следует разводить **непосредственно перед применением**
- Перед инфузией препарата Реасанз пациенту, следует стабилизировать САД на уровне **125 мм рт.ст. и выше**
- Рекомендуемая доза составляет **30 мкг/кг в сутки**. Следует проводить две последовательные внутривенные инфузии по **24 часа** каждая при постоянной скорости введения **10 мл/ч**.

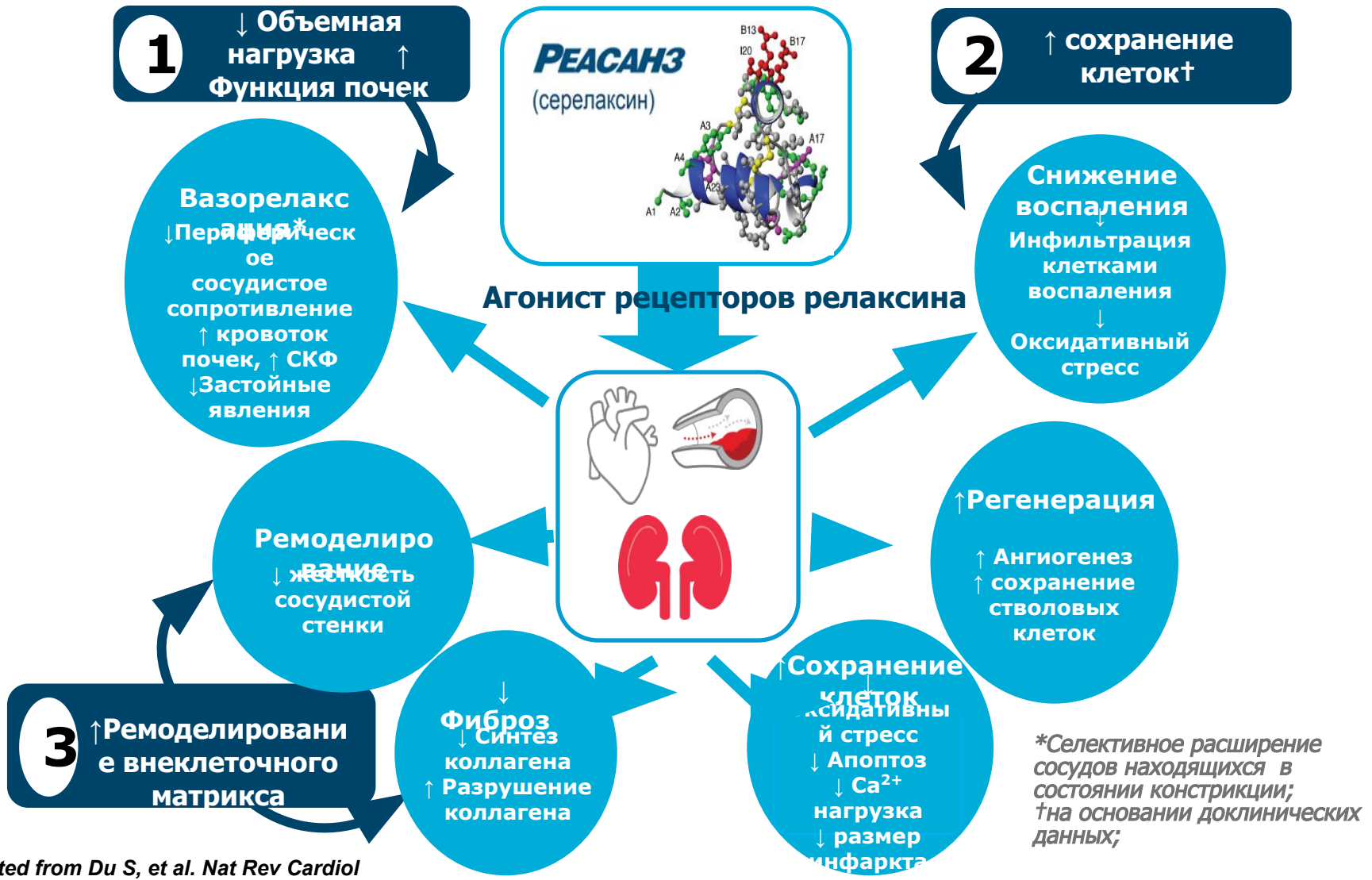
Расчет дозы препарата Реасанз исходя из массы тела пациента

Масса тела пациента (кг)	Объем препарата Реасанз для 24-часовой инфузии (полный курс лечения предполагает 48-часовую инфузию)
40-59 кг	2,0 мл
60-74 кг	3,0 мл
75-114 кг	3,5 мл
115-160 кг	5,5 мл (требуется 2 флакона)

Контроль артериального давления пациента при инфузии препарата Реасанз



Реасанз – агонист рецепторов релаксина, влияющий на основные патофизиологические механизмы развития декомпенсации СН



Adapted from Du S, et al. Nat Rev Cardiol 2010;7:48–58.

