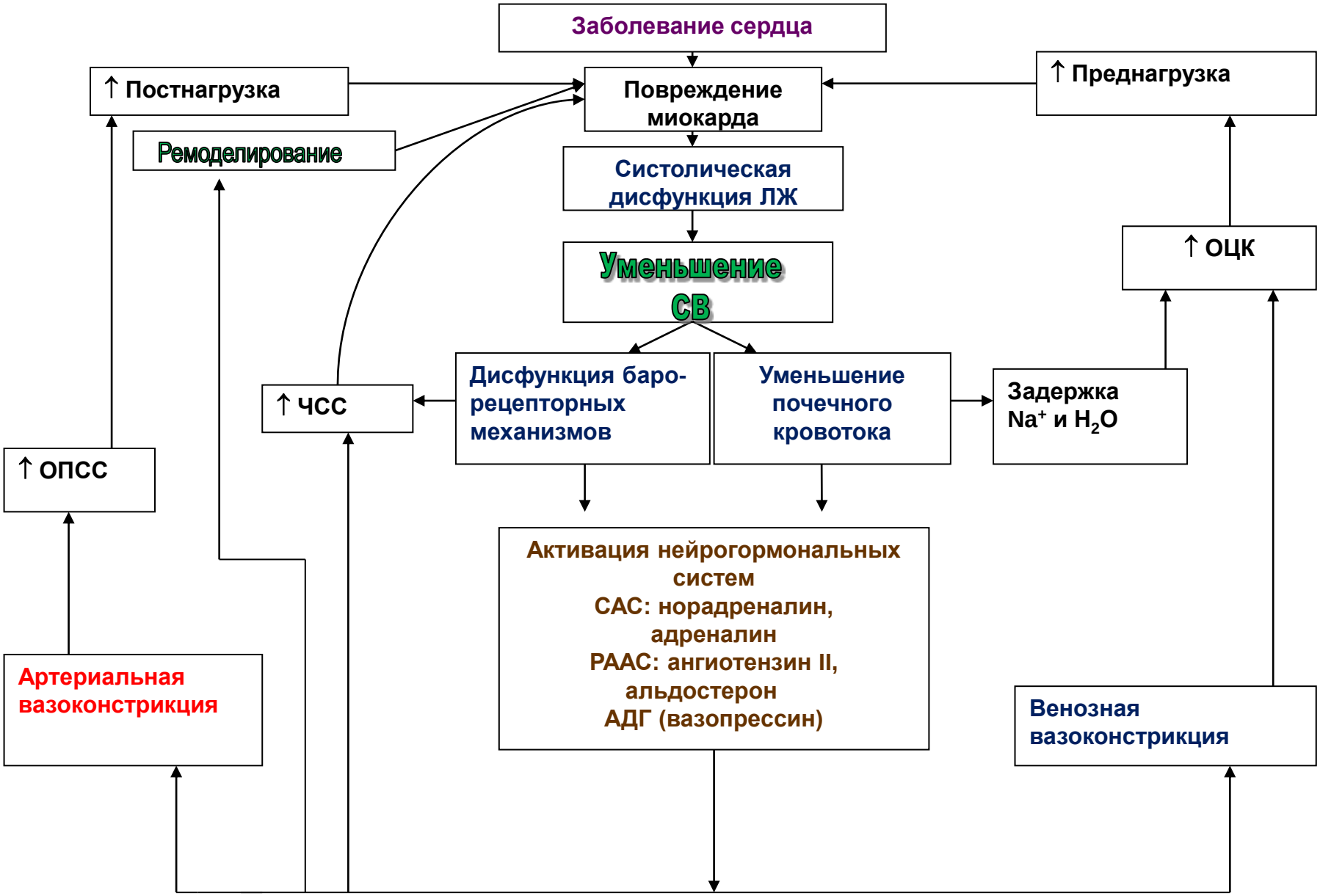
Лекарственные средства, применяемые при хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, возникающий вследствие нарушения структуры или функции сердца, характеризующийся неспособностью удовлетворять потребность организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца

Характерные симптомы ХСН:

утомляемость, одышка, мелкопузырчатые хрипы, отеки…

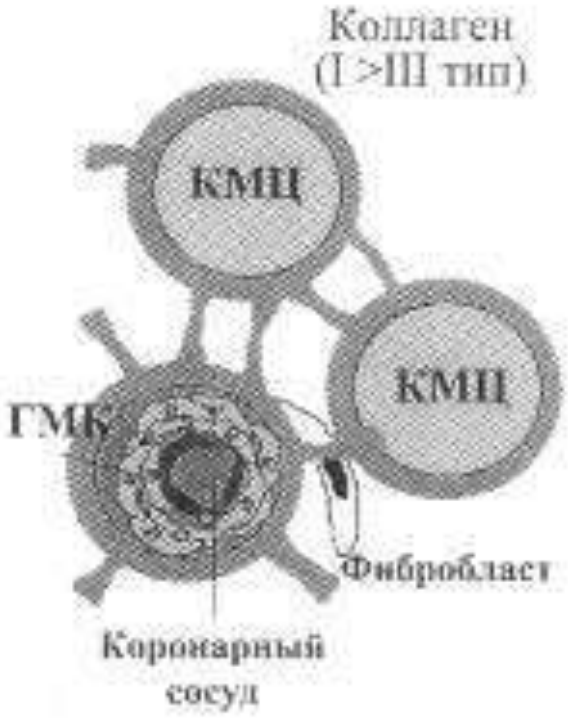
Национальные рекомендации ОССН, РКО, РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), 2013 г.


Заболевание сердца
↑ Постнагрузка
Повреждение миокарда
↑ Преднагрузка
Ремоделирование
Систолическая дисфункция ЛЖ
↑ ОЦК
Уменьшение СВ
Дисфункция баро-рецепторных механизмов
Уменьшение почечного кровотока
Задержка Na^+ и H_2O
↑ ЧСС
↑ ОПСС
Активация нейрогормональных систем
САС: норадреналин, адреналин
РААС: ангиотензин II, альдостерон
АДГ (вазопрессин)
Артериальная вазоконстрикция
Венозная вазоконстрикция

Ремоделирование сердца
(M. Pffefer в модификации Ю. Н. Беленкова)

– структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции.

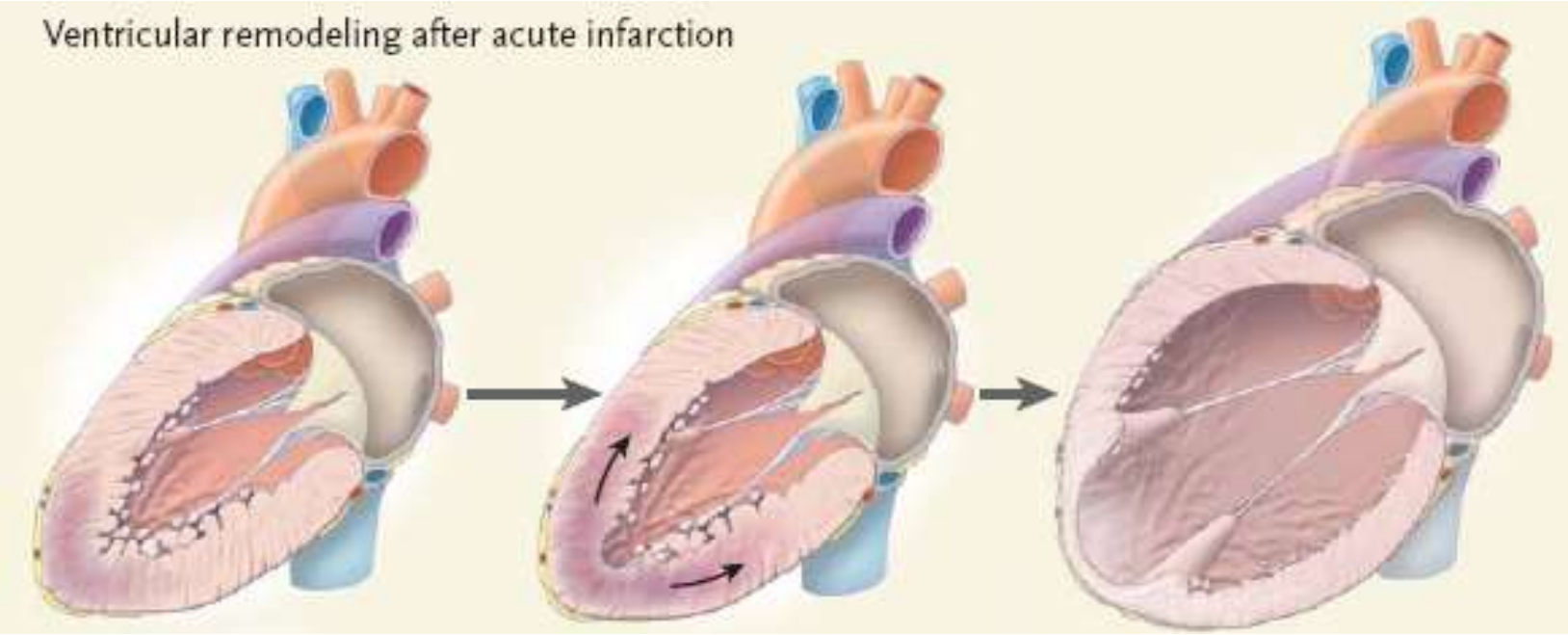
Структура миокарда в норме и при ХСН



«ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ»,

Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, 2004

Ремоделирование левого желудочка после инфаркта миокарда



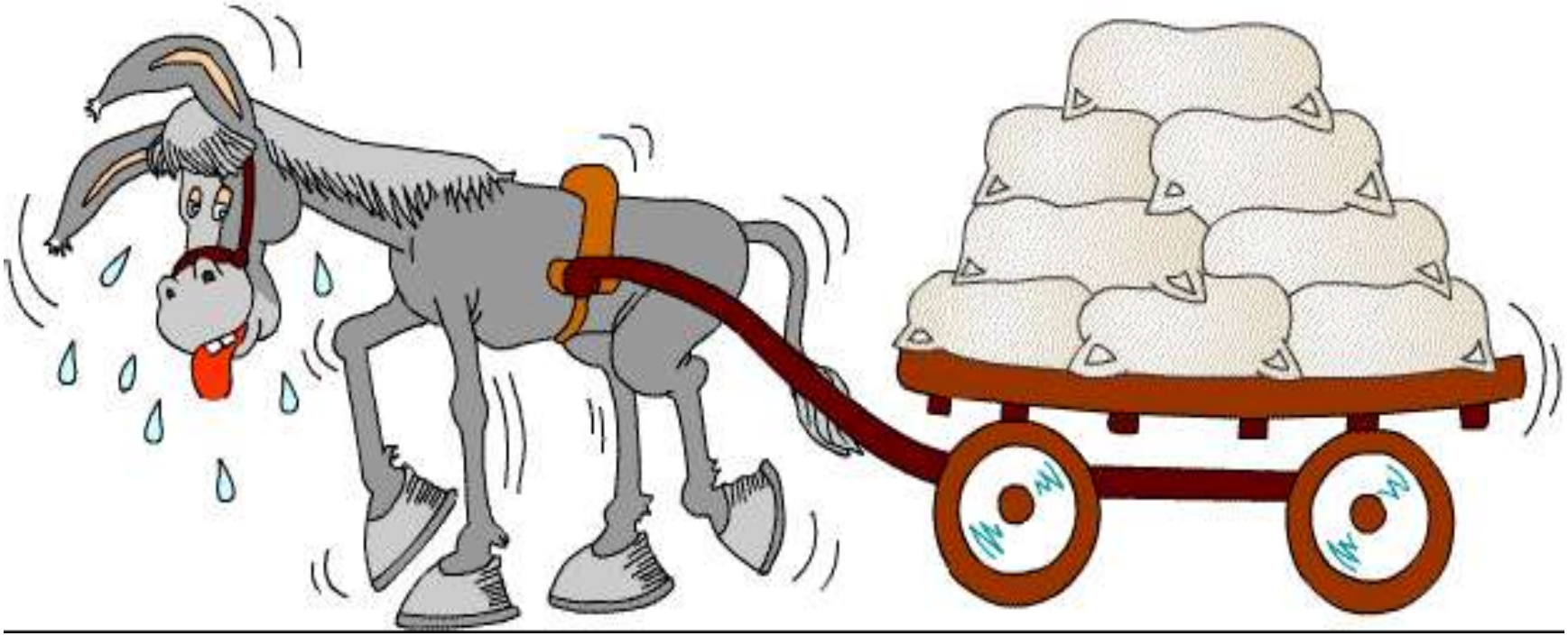
Начало инфаркта

Распространение инфаркта (часы – дни)

Глобальное ремоделирование (дни – месяцы)

N Engl J Med 2003;348:2007-18.

Левожелудочковая дисфункция ограничивает способность пациента выполнять обычные ежедневные нагрузки



Цели лечения при ХСН:

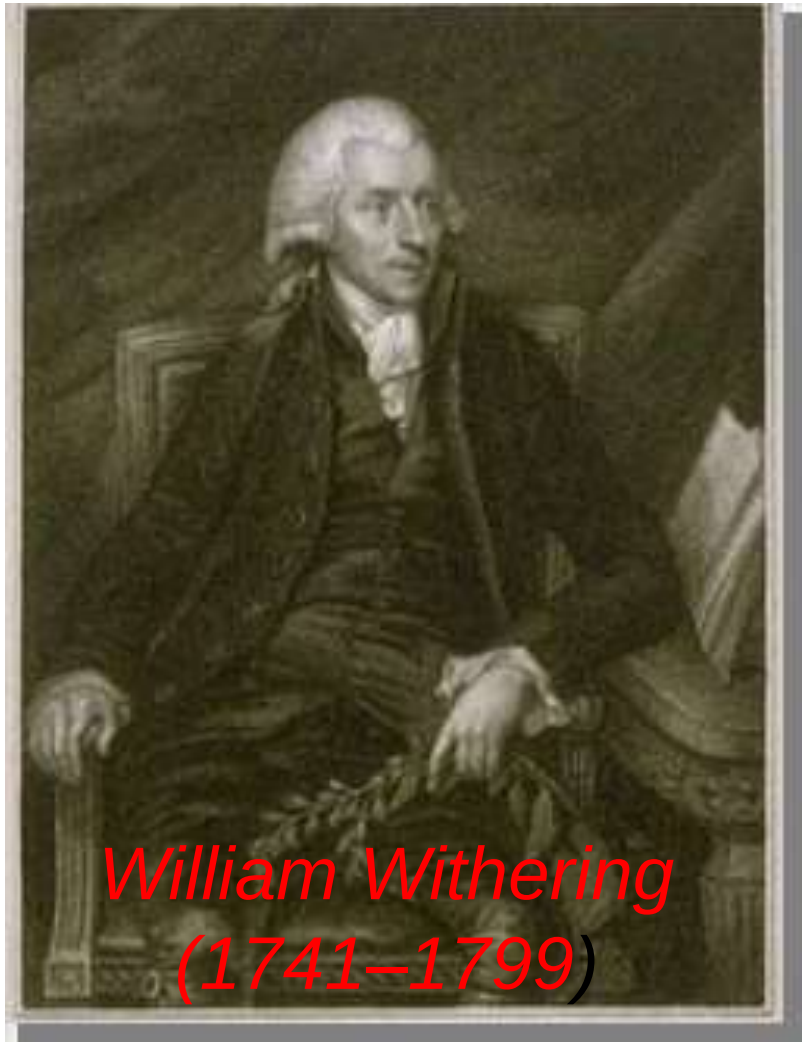
- Предотвращение и устранение симптомов.
- Замедление прогрессирования болезни: защита сердца и других органов–мишеней (мозг, почки, сосуды).
- Улучшение качества жизни.
- Уменьшение числа госпитализаций.
- Улучшение прогноза (продление жизни).

Лечение ХСН
Инотропная стимуляция
Разгрузка сердца
Кардиотоники
Объемная
Гемодина-мическая
Нейро-гормональная
Миокардиаль-ная
Диуретики
Вазодилата-торы
ИАПФ
АРА II
Антагонисты
Минералокорт-х рецепторов
Бета-адрено-блокаторы

Кардиотонические лекарственные средства

- Сердечные гликозиды
- Бипиридины (ингибиторы ФДЭ)
- β1-адреномиметики и дофамин
- Кальциевые сенситайзеры (левосимендан)

Сердечные гликозиды



Сердечные гликозиды

- ***Digitalis pupurea***

(W. Withering, 1785)

- ***Strophantus gratus, S. kombe***

Строфантин

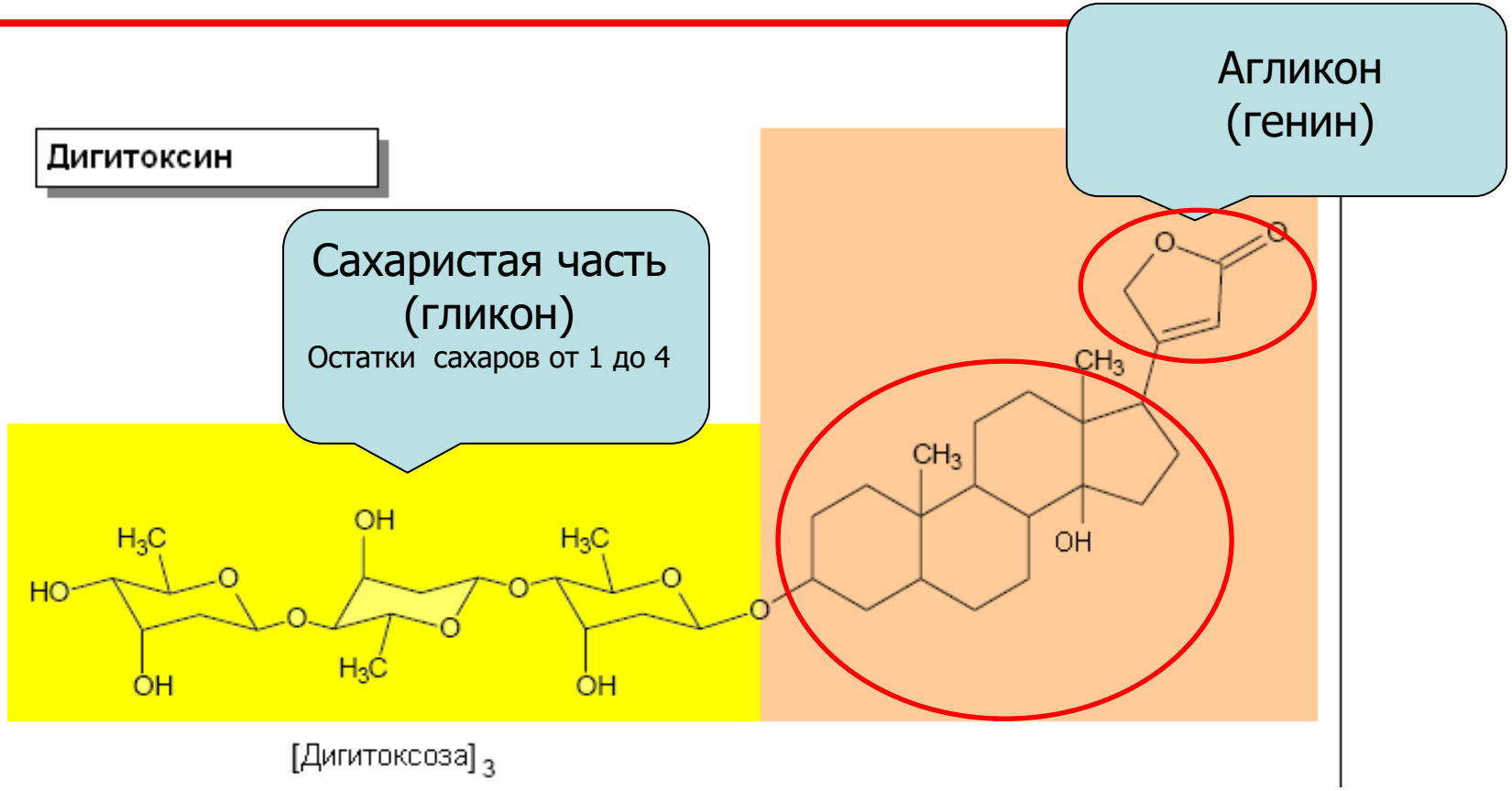
- ***Digitalis lanata***

Дигоксин

- ***Convallaria***

Коргликон

Сердечные гликозиды



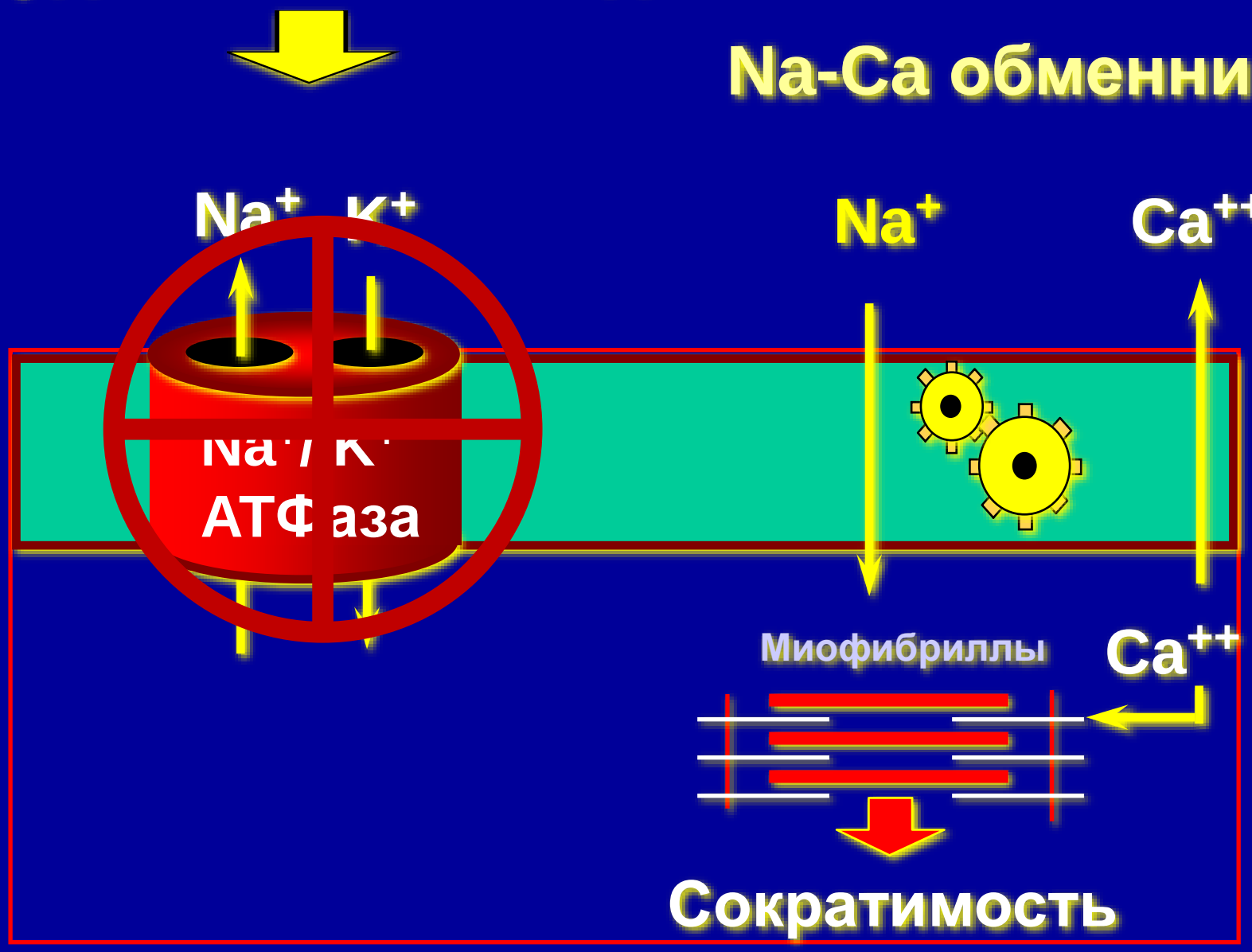
Фармакокинетика

Фармакодинамика

Сердечные гликозиды: фармакокинетика

	Дигитоксин	**Дигоксин**	**Строфантин Коргликон**
Липофильность	Высокая	Умеренная	Низкая
Абсорбция, %	95-97	60-80	5-7
Путь введения	**Внутрь**	**Внутрь, в/в**	**В/в**
Связь с белками, %	97	25	нет
Начало действия	1,5-2 ч.	30 мин.	5-10 мин.
Показания	**ХСН**	**ОСН, ХСН**	**ОСН**
Биотрансформация в печени	80	<40	нет
Экскреция	Печень	Почки (80%)	Почки (70%)
Коэффициент элиминации, %	7-10	20-35	40-50
$t_{1/2}$, сут.	7	1,5	1
Кумуляция	+++	++	+

Сердечные гликозиды



Сердечные гликозиды: фармакологические эффекты

1. Положительное инотропное действие
   - мощная короткая систола $\Rightarrow \uparrow$ УО $\Rightarrow \downarrow$ КДО
2. Отрицательное хронотропное действие
   - «диастолическое» действие: мощная короткая систола $\rightarrow \uparrow$ УО $\rightarrow \uparrow$ барорецепторы дуги аорты и синокаротидного синуса $\Rightarrow \uparrow$ n. vagus
3. Отрицательное дромотропное действие
   - $\downarrow$ проводимость в предсердиях и АВ-узле
4. Положительное батмотропное действие
   - $\uparrow$ возбудимость гетеротопных очагов миокарда желудочков (м.б. причиной экстрасистолии)

Сердечные гликозиды

(+) инотропное действие:

Строфантин, Коргликон > Дигоксин > Дигитоксин

(–) хронотропное действие:

Дигитоксин > Дигоксин > Строфантин, Коргликон

Сердечные гликозиды: экстракардиальные эффекты

- ЦНС
  - в терапевтических дозах – успокаивающее действие
- Дыхательный центр
  - ↓ возбудимости
- Гладкая мускулатура
  - ↑ тонуса (бронхи, матка)
- Почки
  - ↑ диурез

Сердечные гликозиды: интоксикация (1)

СГ отличает малая широта терапевтического действия!

- ССС
  - резкая брадикардия, АВ-блокада, экстрасистолия;
  - редко: тахиаритмия (↑ автоматизм, возбудимость, проводимость в токсических дозах);
  - декомпенсация сердечной недостаточности.
- ЦНС
  - быстрая утомляемость, бессонница, головная боль, головокружение;
  - психозы («дигиталисный) делирий у стариков.

Сердечные гликозиды: интоксикация (2)

- Зрительный анализатор
  - нарушение цветового зрения.
- ЖКТ
  - анорексия, тошнота, рвота.
- Почки
  - ↓ диурез.

Сердечные гликозиды: лечение интоксикации

- Отмена СГ
- Специфическая терапия
  - специфические антитела к дигоксину
- Неспецифическая терапия
  - активированный уголь
- Препараты калия и магния
  - противопоказаны при АВ-блокаде и гиперкалиемии → риск развития полной АВ-блокады
- Атропин
  - при резкой брадикардии и АВ-блокаде

Сердечные гликозиды: профилактика интоксикации

- Факторы повышающие чувствительность к СГ
  - пожилые и старики (масса тела, нарушение функции печени и почек)
  - ишемия, ОИМ
  - гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия (диуретики)
  - миокардит
- Отказ от использования схем быстрой и умеренной дигитализации

Сердечные гликозиды: показания

- Сердечная недостаточность
- Суправентрикулярные аритмии (фибрилляция предсердий, суправентрикулярная аритмия, трепетание предсердий)

Сердечные гликозиды: противопоказания

- Интоксикация сердечными гликозидами
- АВ-блокада
- Приступы МЭС
- Желудочковые пароксизмальные тахикардии

Сердечные гликозиды

Использование низких доз дигоксина (до 0,9 нг/мл) позволяет достоверно снижать риск смерти больных ХСН с синусовым ритмом на 6% и риск обострений ХСН на 30%.

Однако при концентрации 0,9 –1,1 нг/мл дигоксин не оказывает влияния на прогноз.

При концентрациях выше 1,1 нг/мл может провоцировать развитие нарушений ритма сердца и увеличение риска смерти

Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003;289 (7):871–878.

Сердечные гликозиды (Дигоксин)

- Дигоксин – наиболее приемлемый на сегодняшний день препарат с положительным инотропным действием для лечения ХСН.
- В низких дозах оказывает действие на активность нейрогормональных систем (↓ катехоламины, ренин и альдостерон).
- При лечении ХСН, протекающей с мерцательной аритмией, остаётся препаратом выбора.
- Наиболее эффективен у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (<40%).

Сердечные гликозиды: современная тактика назначения

- Использование только низких доз.

- Дигоксин должен назначаться всем больным ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% при фибрилляции предсердий с целью урежения и упорядочения ритма, возможного улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций

- При ХСН с ФВ ЛЖ < 40% и синусовым ритмом применение дигоксина ДОЛЖНО быть рассмотрено при недостаточной эффективности основных средств лечения декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций.

Диуретики

Диуретики

Положительные эффекты при ХСН:

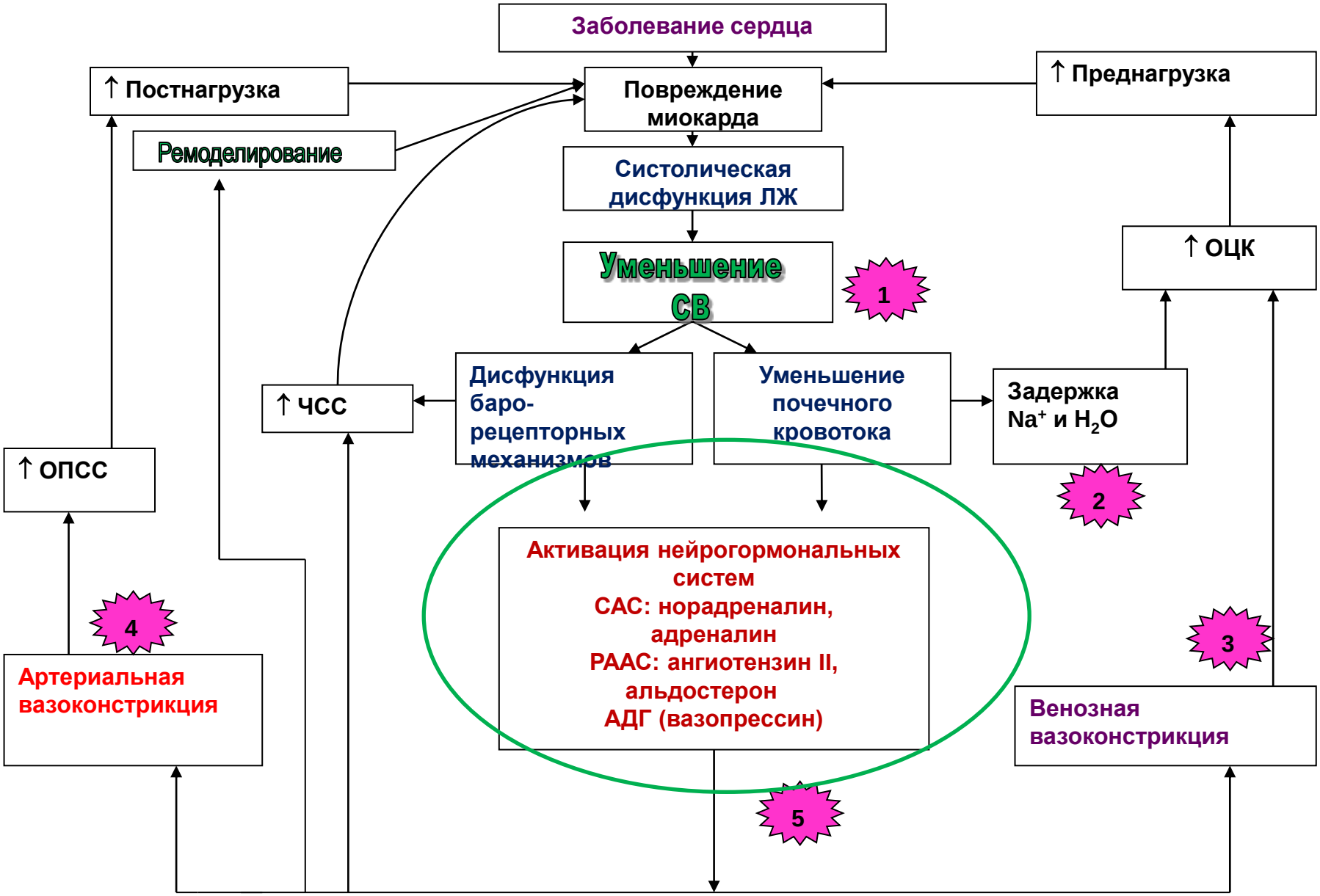
- Уменьшают ОЦК и снижают пред- и постнагрузку на сердце.
- Уменьшают симптомы ХСН (одышка, периферические отеки).

Отрицательные эффекты при ХСН:

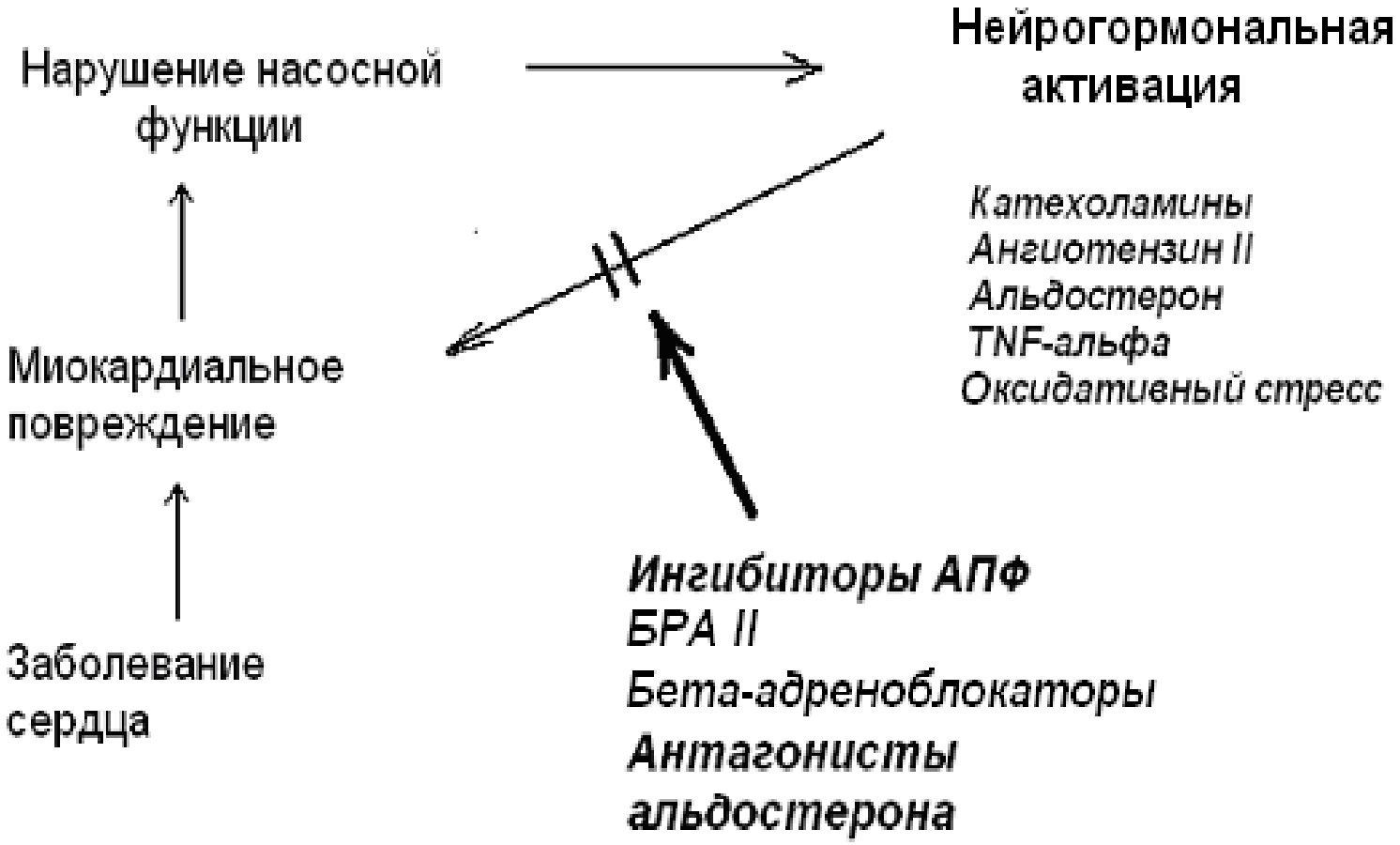
- а) активация РААС

  $\Rightarrow$ усиление вторичного гиперальдостеронизма, толерантность;
- б) электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия) $\Rightarrow$ нарушения ритма сердца.

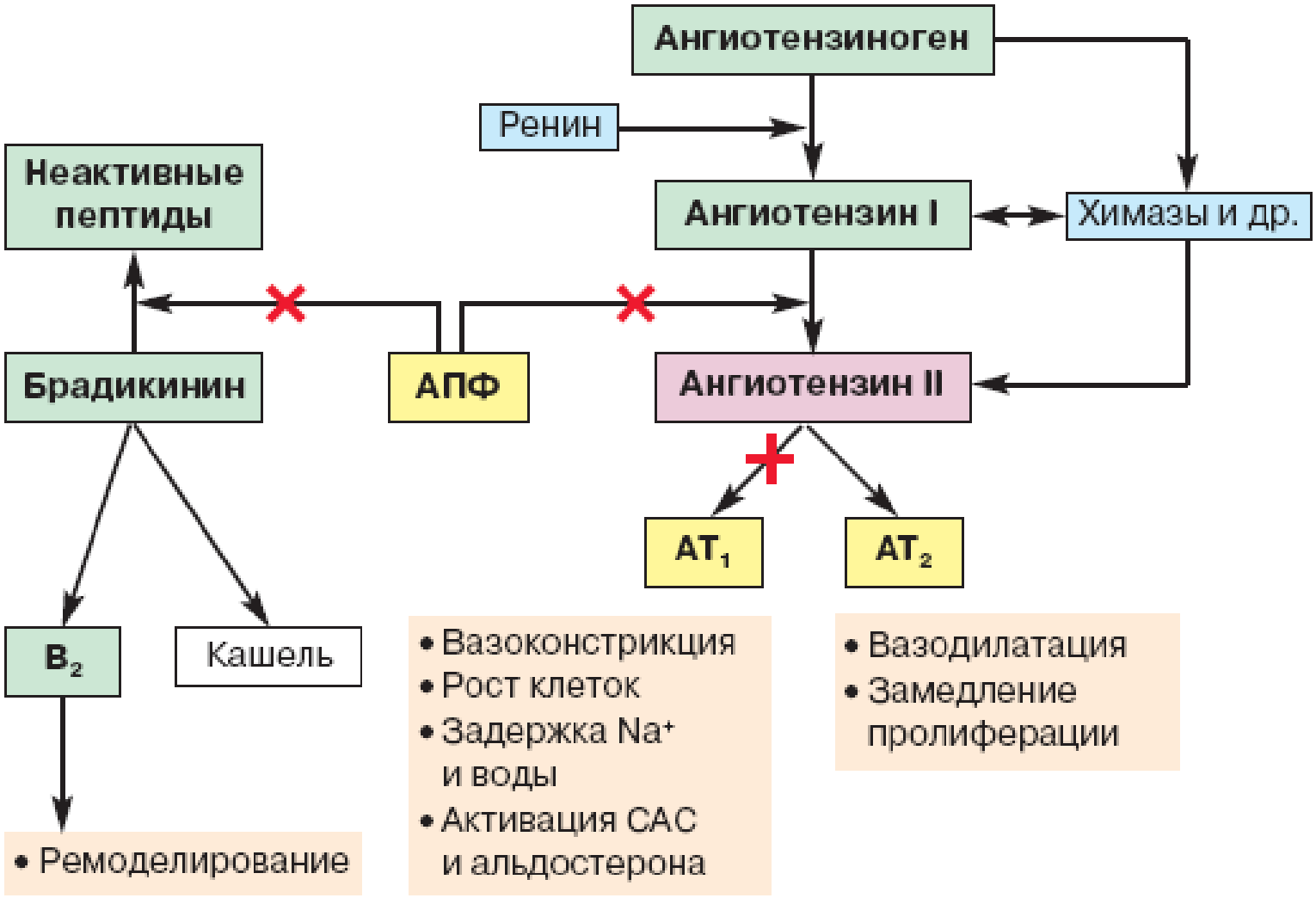
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)


Заболевание сердца
↑ Постнагрузка
Повреждение миокарда
↑ Преднагрузка
Ремоделирование
Систолическая дисфункция ЛЖ
↑ ОЦК
Уменьшение СВ
1
↑ ЧСС
Дисфункция баро-рецепторных механизмов
Уменьшение почечного кровотока
Задержка Na^+ и H_2O
2
↑ ОПСС
Активация нейрогормональных систем
САС: норадреналин, адреналин
РААС: ангиотензин II, альдостерон
АДГ (вазопрессин)
4
3
Артериальная вазоконстрикция
Венозная вазоконстрикция
5

Нейрогормональная модель патогенеза сердечной недостаточности



Современные представления о РААС и способы ее блокады



Ингибиторы АПФ

Эналаприл, Каптоприл

Показаны всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации.

- уменьшение образования ангиотензина II, альдостерона, норадреналина;

- артериальная и венозная вазодилатация $\Rightarrow \downarrow$ пред- и постнагрузки на сердце;

- подавление и обратное развитие гипертрофии, фиброза миокарда и стенки артерий (кардио-, ангиопротекция) $\Rightarrow \downarrow$ ремоделирования левого желудочка

Ингибиторы АПФ

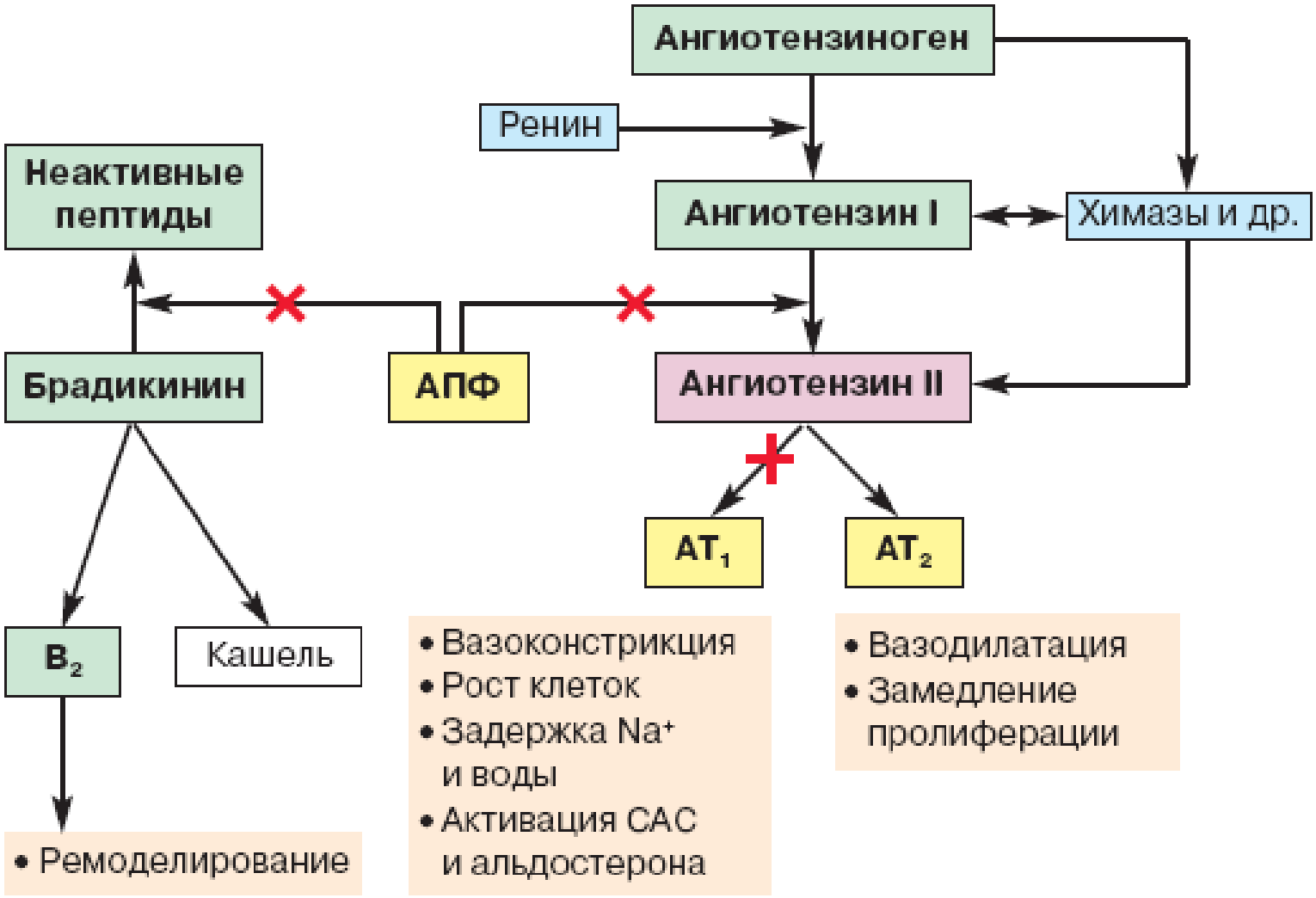
- Применяются у всех больных ХСН I–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния;
- при II–IV ФК вместе с β-АБ и антагонистами минералокортикоидных рецепторов

Ингибиторы АПФ

- ✓ показаны всем больным ХСН со сниженной ФВ ЛЖ;
- ✓ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз, предотвращают наступление декомпенсации (позволяют решить все задачи лечения ХСН);
- ✓ эффективны от начальных стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до поздних стадий декомпенсации;
- ✓ чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов;
- ✓ неназначение иАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)

Современные представления о РААС и способы ее блокады



Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II)

Кандесартан, Валсартан, Лосартан

Непосредственная блокада рецепторов ангиотензина II на клетках ⇒ эффекты аналогичные ИАПФ.

Достоинства: **лучшая переносимость.**

Недостатки: **противоречивые данные об эффективности.**

Показания:

- ***непереносимость ИАПФ (кашель, ангионевротический отек на ИАПФ);***
- ***ускользание эффекта при длительном применении ИАПФ***

Антагонисты рецепторов АТII

- Применяются у больных ХСН I–IV ФК для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за ХСН при непереносимости ингибиторов АПФ

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Ангиотензин II
Калий плазмы
АКТГ
Эндотелин
Катехоламины
Вазопрессин

↓

Альдостерон

↓

Почки:

↑ задержка натрия и воды;
↑ выведение калия

Сердце:

↑синтез коллагена ⇒ фиброз;

гипертрофия миокарда ЛЖ

Сосуды:

Гипертрофия сосудистой стенки и нарушение ее податливости

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

- Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ < 40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с иАПФ (АРА) и β-АБ

ИАПФ,

БРА-II,

Антагонисты альдостерона

β-адреноблокаторы (БАБ)

Механизмы кардиотоксического действия катехоламинов

β-адреноблокаторы при ХСН

β_1-адреноблокаторы:

Бисопролол, Метопролол

$\beta_{1,2}$-адреноблокатор + α-адреноблокатор:

Карведилол

Основные механизмы действия бета-адреноблокаторов при ХСН

Гемодинамические влияния

Быстрые негативные эффекты (в первые 2 недели):

↓МО и СВ (↓β_1)

↑ ОПСС (↓β_2)

Длительное действие:

↓ ремоделирование миокарда
↑ фракция выброса
↑ минутный объем

Основные механизмы действия бета-адреноблокаторов при ХСН

Действие на миокард

↓ перегрузка Ca^{++}

↓ ЧСС

↓ ишемия миокарда

↓ гибель кардиомиоцитов путем некроза и апоптоза

↑ жизнеспособность кардиомиоцитов и чувствительность β-рецепторов

Нейрогормональные эффекты

↓ активность РААС (уменьшение синтеза ренина, ангиотензина II, альдостерона)

↓ выраженность застойных явлений

β-адреноблокаторы при ХСН способны

- ✓ уменьшать дисфункцию и смерть кардиомиоцитов;
- ✓ уменьшать число гибернирующих (находящихся в «спячке») кардиомиоцитов; при длительном применении за счет увеличения зон сокращающегося миокарда улучшать показатели гемодинамики;
- ✓ повышать плотность и аффинность β-рецепторов, к-рые снижены при ХСН;
- ✓ снижать ЧСС («зеркало» успешного применения β-АБ: уменьшение ЧСС минимум на 15 % от исходной величины характеризует правильное лечение больных ХСН;
- ✓ уменьшать степень ишемии миокарда в покое и особенно при физической активности;
- ✓ уменьшать гипертрофию миокарда;
- ✓ уменьшать частоту желудочковых аритмий;
- ✓ оказывать антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти.

β-адреноблокаторы

- Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти и повторных госпитализаций и вместе с иАПФ (АРА) и антагонистами минералокортикоидных рецепторов.

Спасибо за внимание!