



Лечение хронической сердечной недостаточности

ХСН (HF): Определение

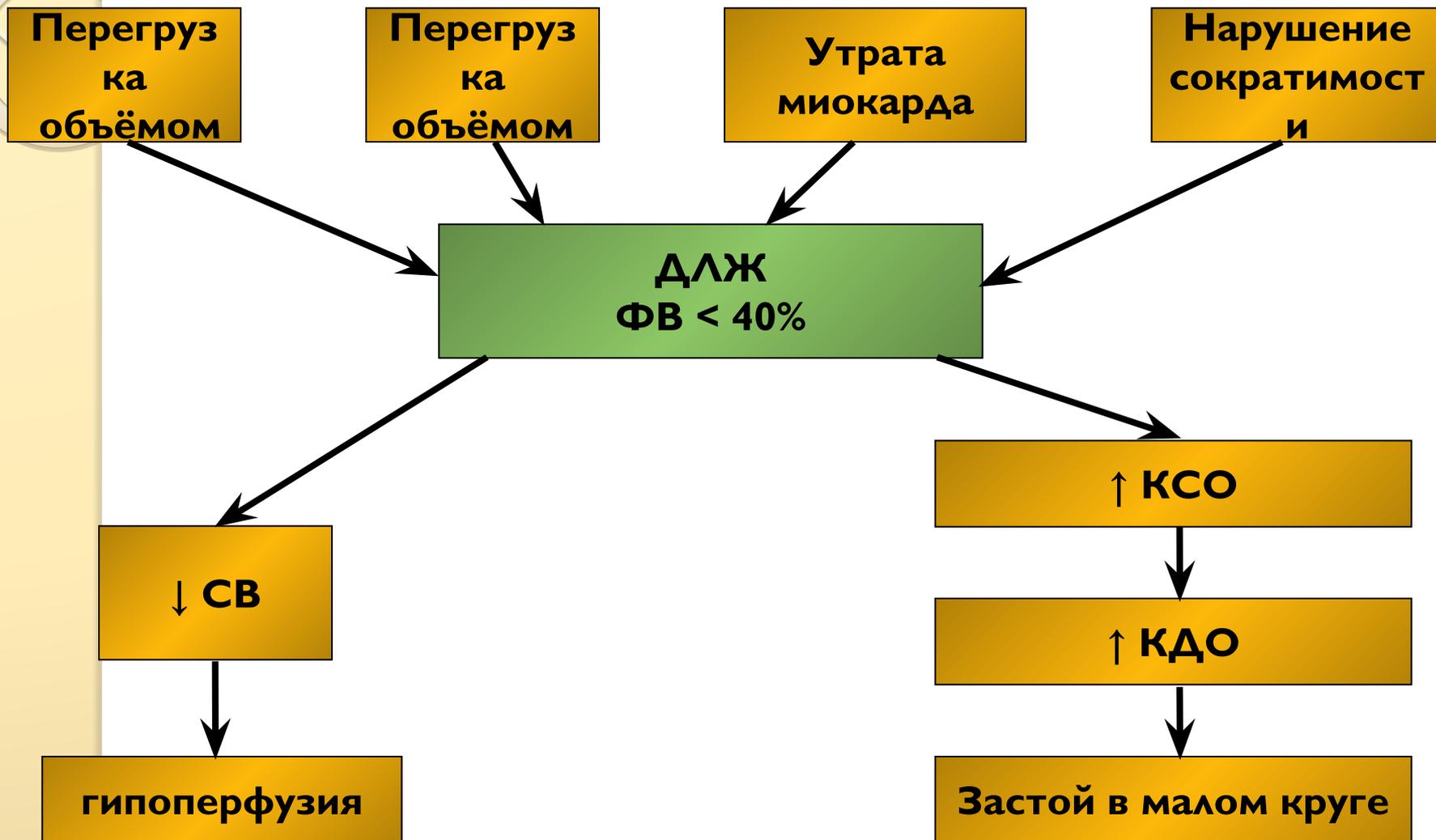
Сложный клинический синдром, при котором сердце не в состоянии поддерживать сердечный выброс в соответствии с метаболическими потребностями организма и венозным возвратом.

Этиология ХСН

Каковы причины ХСН?

- Потеря функционирующего миокарда в результате:
 - ИБС
 - АГТ
 - кардиомиопатия
 - инфекции (вирусный миокардит)
 - токсины (алкоголь и цитотоксичные препараты)
 - Клапанная патология
 - Хронические аритмии

Дисфункция левого желудочка



Компенсаторные механизмы

- механизм Frank-Starling
- Нейрогормональная активация
- Ремоделирование ЛЖ

Компенсаторные механизмы: Симпатическая нервная система

Снижение АД_{ср}



Симпатическая нервная система

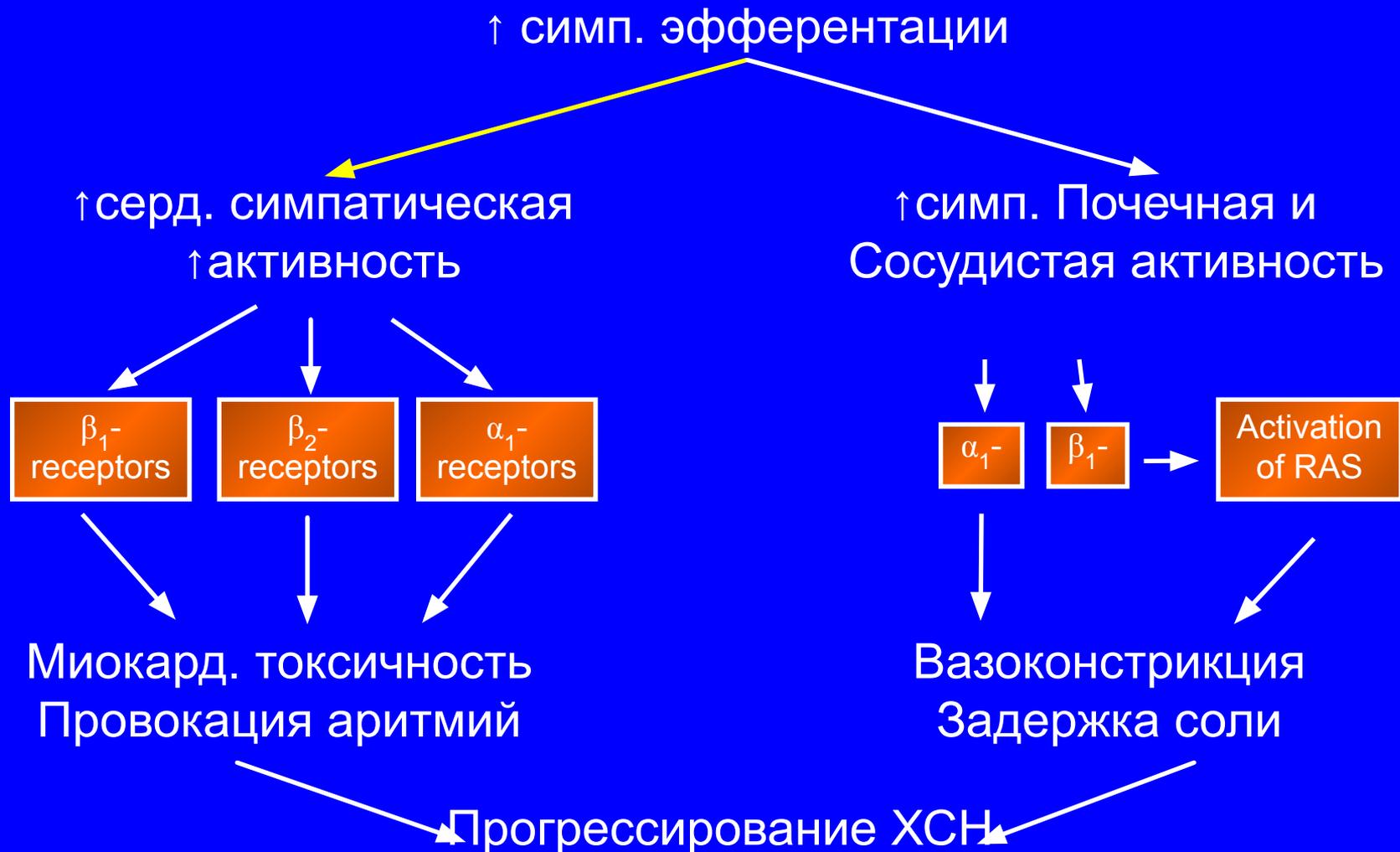
↑ сократимость

тахикардия

вазоконстрикция

$$\uparrow \text{САД} = (\uparrow \text{УО} \times \uparrow \text{ЧСС}) \times \uparrow \text{ОПСС}$$

Симпатическая активация при ХСН



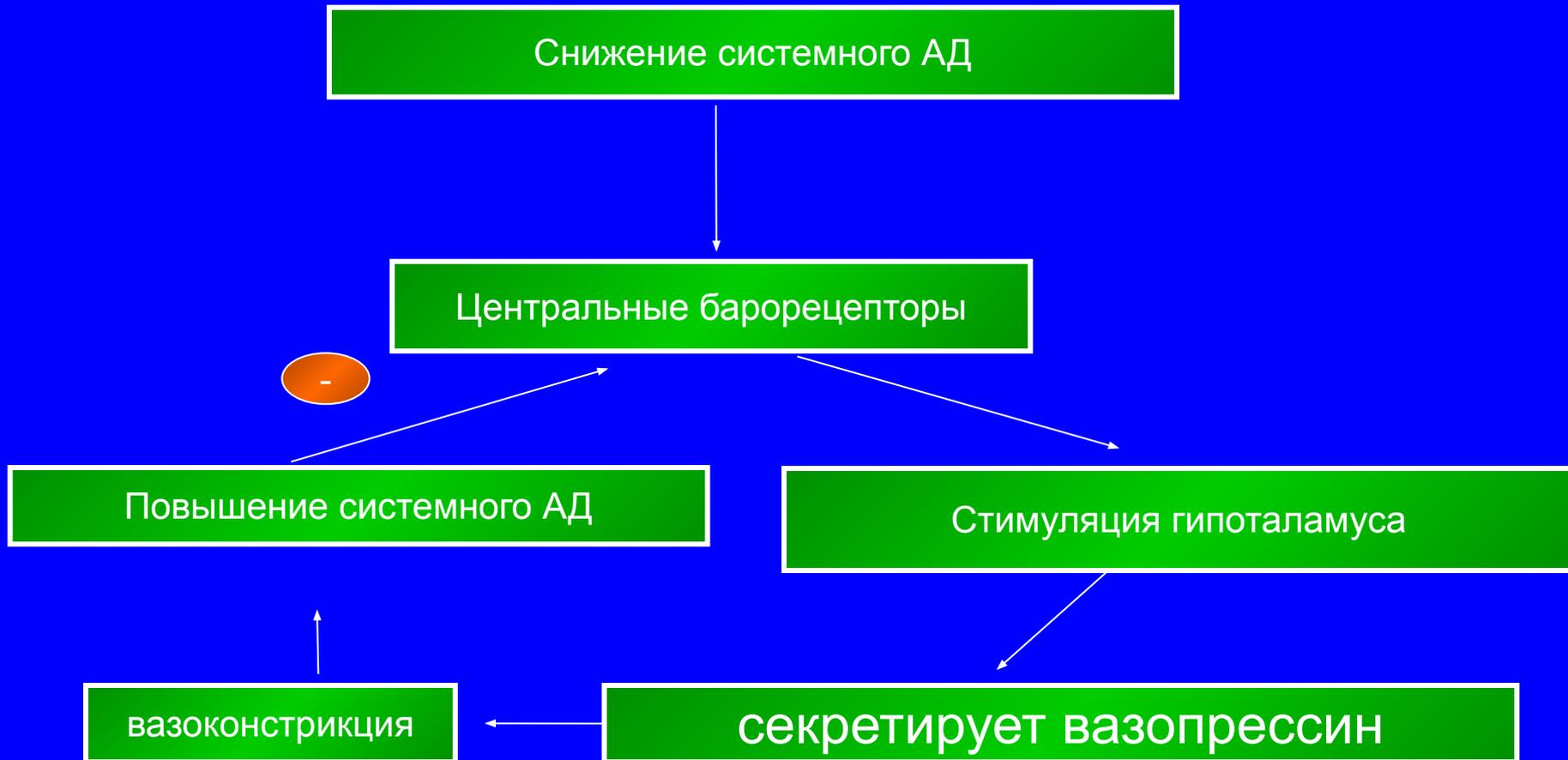
Компенсаторные механизмы: Ренин-Ангиотензин-Альдостерон (RAAS)



Компенсаторные механизмы: Ренин-Ангиотензин-Альдостерон (РААС)

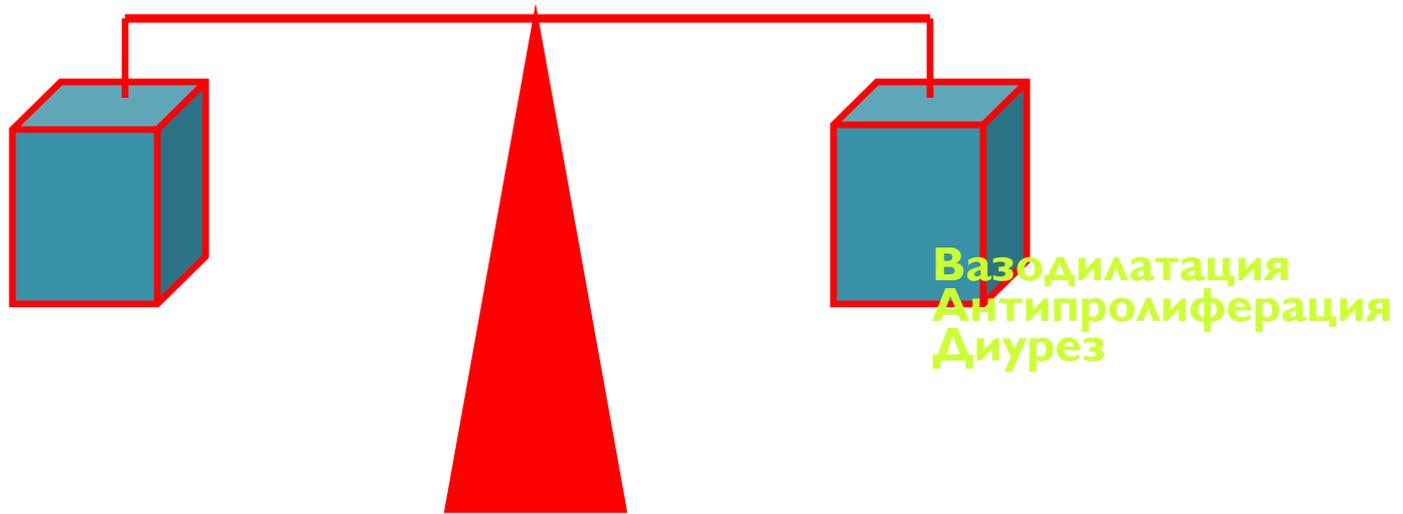


Компенсаторные механизмы: Вазопрессин (ADH)



Роль (баланс) нейрогормонов в патогенезе ХСН

Вазоконстрикция
Антидиурез
Пролиферация

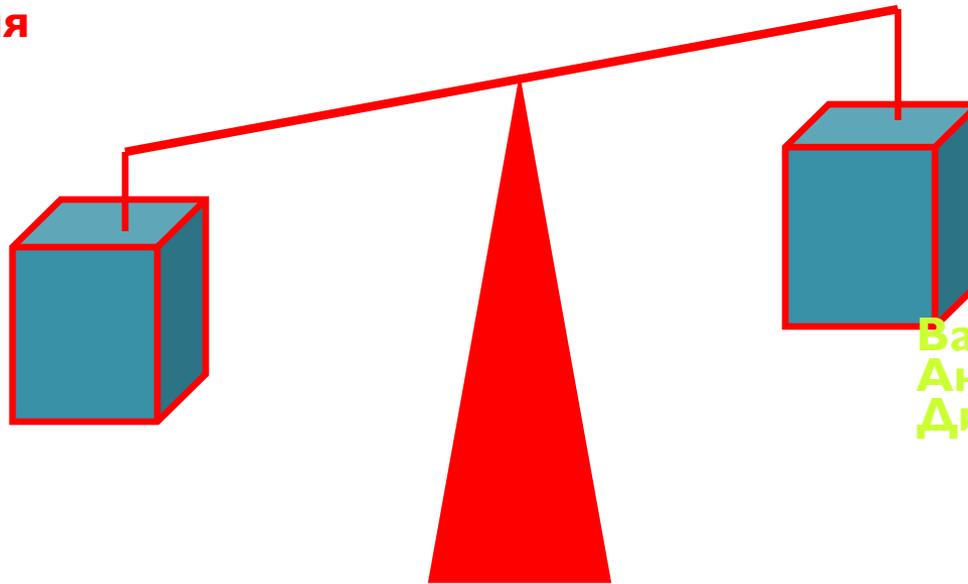


РААС
САС
Эндотелин
Вазопрессин

NO
ПНП, МНП,
ЦНП
Брадикинин
Простаглицлин

Роль (баланс) нейрогормонов в патогенезе ХСН

Вазоконстрикция
Антидиурез
Пролиферация



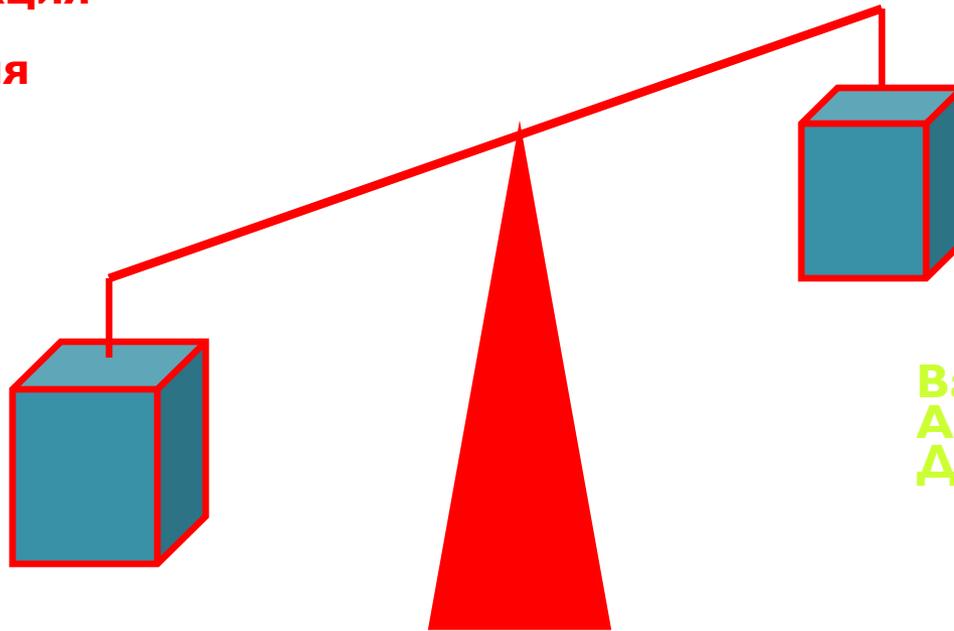
Вазодилатация
Антипролиферация
Диурез

РААС
САС
Эндотелин
Вазопрессин

NO
ПНП, МНП,
ЦНП
Брадикинин
Простаглицлин

Роль (баланс) нейрогормонов в патогенезе ХСН

Вазоконстрикция
Антидиурез
Пролиферация



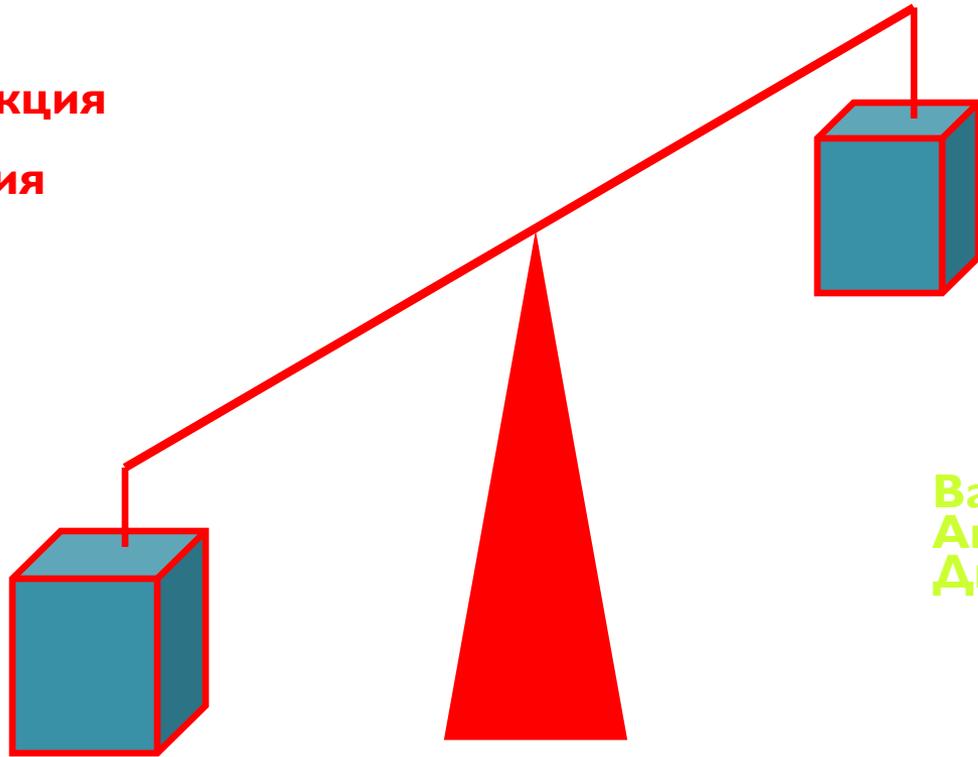
Вазодилатация
Антипролиферация
Диурез

РААС
САС
Эндотелин
Вазопрессин

NO
ПНП, МНП,
ЦНП
Брадикинин
Простаглицлин

Роль (баланс) нейрогормонов в патогенезе ХСН

Вазоконстрикция
Антидиурез
Пролиферация



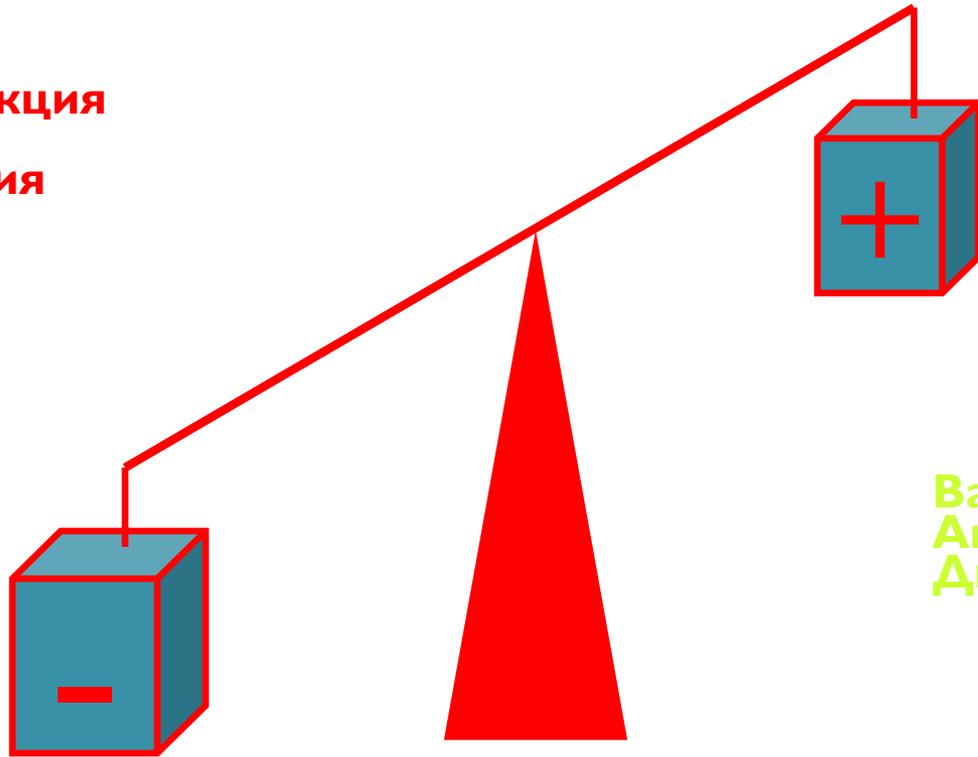
Вазодилатация
Антипролиферация
Диурез

РААС
САС
Эндотелин
Вазопрессин

NO
ПНП, МНП,
ЦНП
Брадикинин
Простаглицлин

Роль (баланс) нейрогормонов в патогенезе ХСН

Вазоконстрикция
Антидиурез
Пролиферация



Вазодилатация
Антипролиферация
Диурез

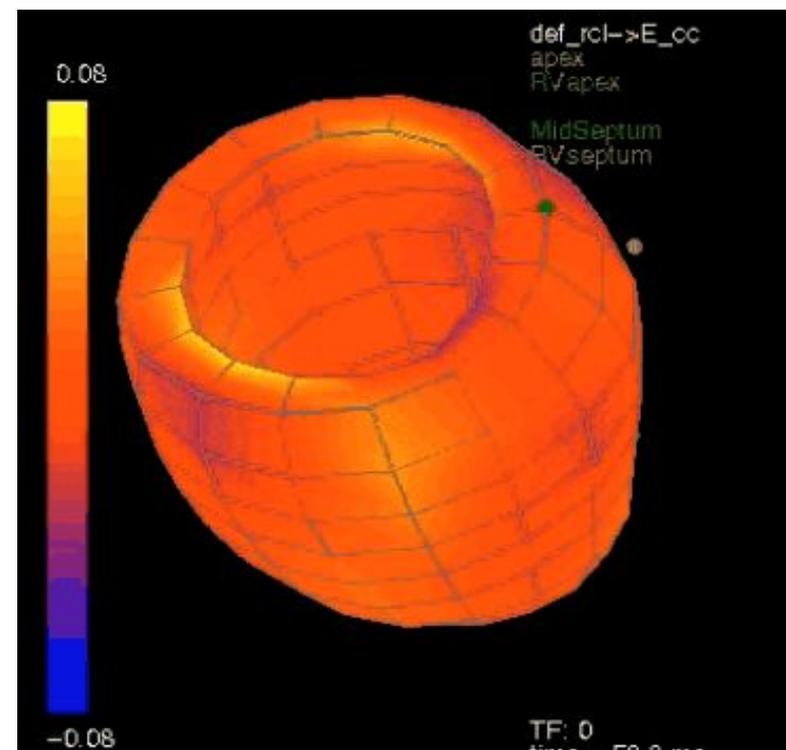
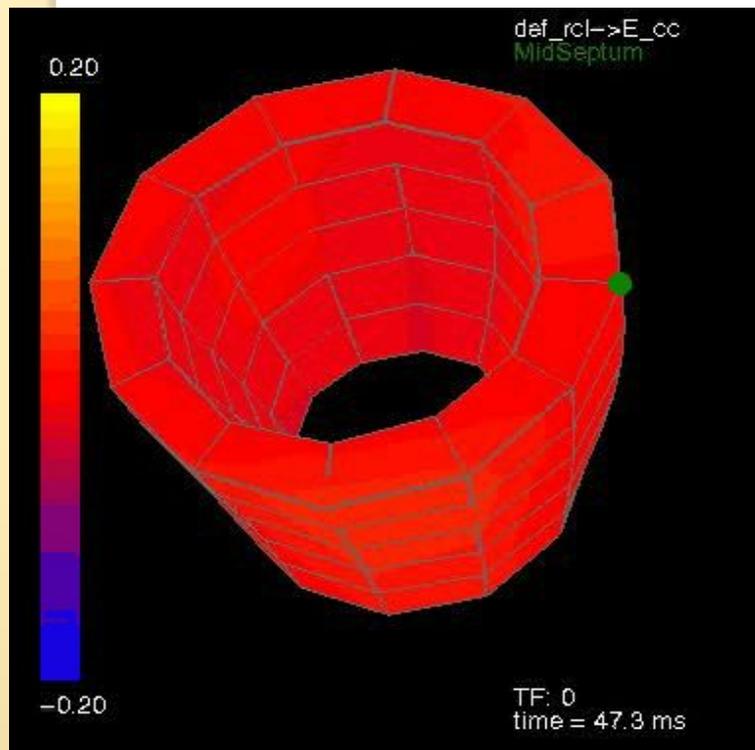
РААС
САС
Эндотелин
Вазопрессин

NO
ПНП, МНП,
ЦНП
Брадикинин
Простаглицлин

Компенсаторные механизмы

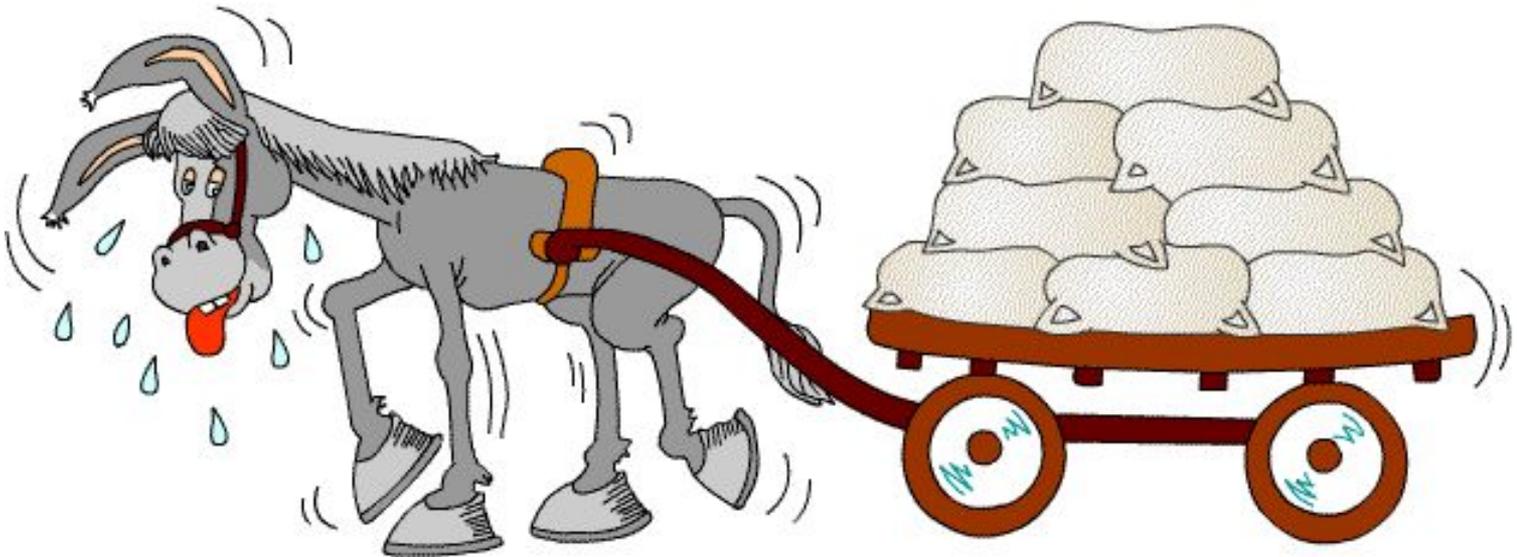
Желудочковое ремоделирование

Изменения сердечных размеров, формы, структуры и функции в результате хронического гемодинамического стресса



Аналогия с осликом

Желудочковая активность ограничивает возможность выполнения привычных нагрузок в жизни...





ЛЕЧЕНИЕ ХСН

6 направлений в тактике лечения больных ХСН

- ★ Диета
- ★ Режим физической активности
- ★ Психологическая реабилитация, организация врачебного контроля, школ для б-х с ХСН
- ★ **Медикаментозная терапия**
- ★ Электрофизиологические методы лечения
- ★ Хирургические и механические методы лечения

Диета больных с ХСН

1. Ограничение поваренной соли

I ФК - не употреблять соленой пищи (до 3 г NaCl);

II ФК - плюс не досаливать пищу (до 1.5 г NaCl)

III ФК – плюс продукты с уменьшенным содержанием соли и приготовление без соли (< 1.0 г NaCl)

2. Умеренное употребление жидкости (до 1,5-2 л/сут)

3. Пища калорийная, легко усвояемая, с достаточным содержанием витаминов, белка

Физическая реабилитация больных с ХСН

Показания:

ФК ХСН I – IV больные со стабильным течением ХСН

Модификация образа жизни:

- Снижение веса
- Отказ от курения
- Отказ от алкоголя
- Физ. активность

Лечение ХСН (рекомендации ОССН)

ОСНОВНЫЕ
Их эффект на клинику, КЖ и прогноз доказан и сомнений не вызывает

1. иАПФ
2. БАБ
3. Диуретики
4. Гликозиды
5. Ант
Альдостерона
6. ДРА

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ
Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения

1. Статины
2. Антикоагулянты (при мерц.аритмии)

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ
Влияние на прогноз неизвестно, применение диктуется клиникой

1. ПВД
2. БМКК
3. Антиаритмики
4. Аспирин
5. Негликозидные инотропные средства

Лечение ХСН (рекомендации ОССН)

ОСНОВНЫЕ

Их эффект на клинику, КЖ и прогноз доказан и сомнений не вызывает

1. иАПФ

2. БАБ

3. Диуретики

4. Гликозиды

5. Ант Альдостерона

6. АРА (кандесартан)

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения

1. Статины

2. Антикоагулянты
(при мерц.аритмии)

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ

Влияние на прогноз неизвестно, применение диктуется клиникой

1. ПВД

2. БМКК

3. Антиаритмики

4. Аспирин

5. Негликозидные
инотропные средства

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

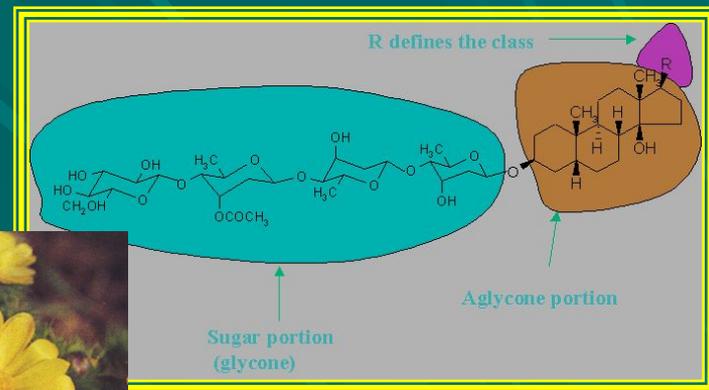
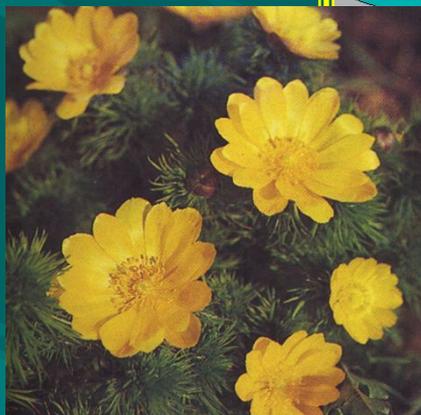
Сердечные гликозиды

лекарственные средства, преимущественно растительного происхождения, которые обладают позитивным инотропным действием на миокард, а также существенно влияют на сердечный ритм и проводимость

Структура сердечных гликозидов

Растения, содержащие сердечные гликозиды:

- различные виды наперстянки,
- горюцвет,
- ландыш,
- строфант



Все сердечные гликозиды включают в себя:

- **агликон (генин)** - состоит из стероидного ядра с ненасыщенным лактоновым кольцом:

Химическая структура агликонов сходна со структурой желчных кислот и стероидов.

- **1-2 молекулы гликона (сахаристого остатка):**
 - влияние на всасывание в ЖКТ
 - влияние на элиминацию и длительность действия сердечных гликозидов

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩИЕ СЕРДЕЧНЫЕ
ГЛИКОЗИДЫ



Полярность и фармакокинетические свойства сердечных гликозидов

Полярность сердечных гликозидов зависит от количества свободных гидроксильных групп в молекуле агликона, чем их больше, тем больше выражена полярность препарата



**Полярные
(гидрофильные)**

растворимы в воде,
не растворяются в
липидах,
плохо всасываются
в ЖКТ,
выделяются почками,
Выводятся в
течение 24 часов

- строфантин
- коргликон
(парентерально)

**Относительно
полярные**

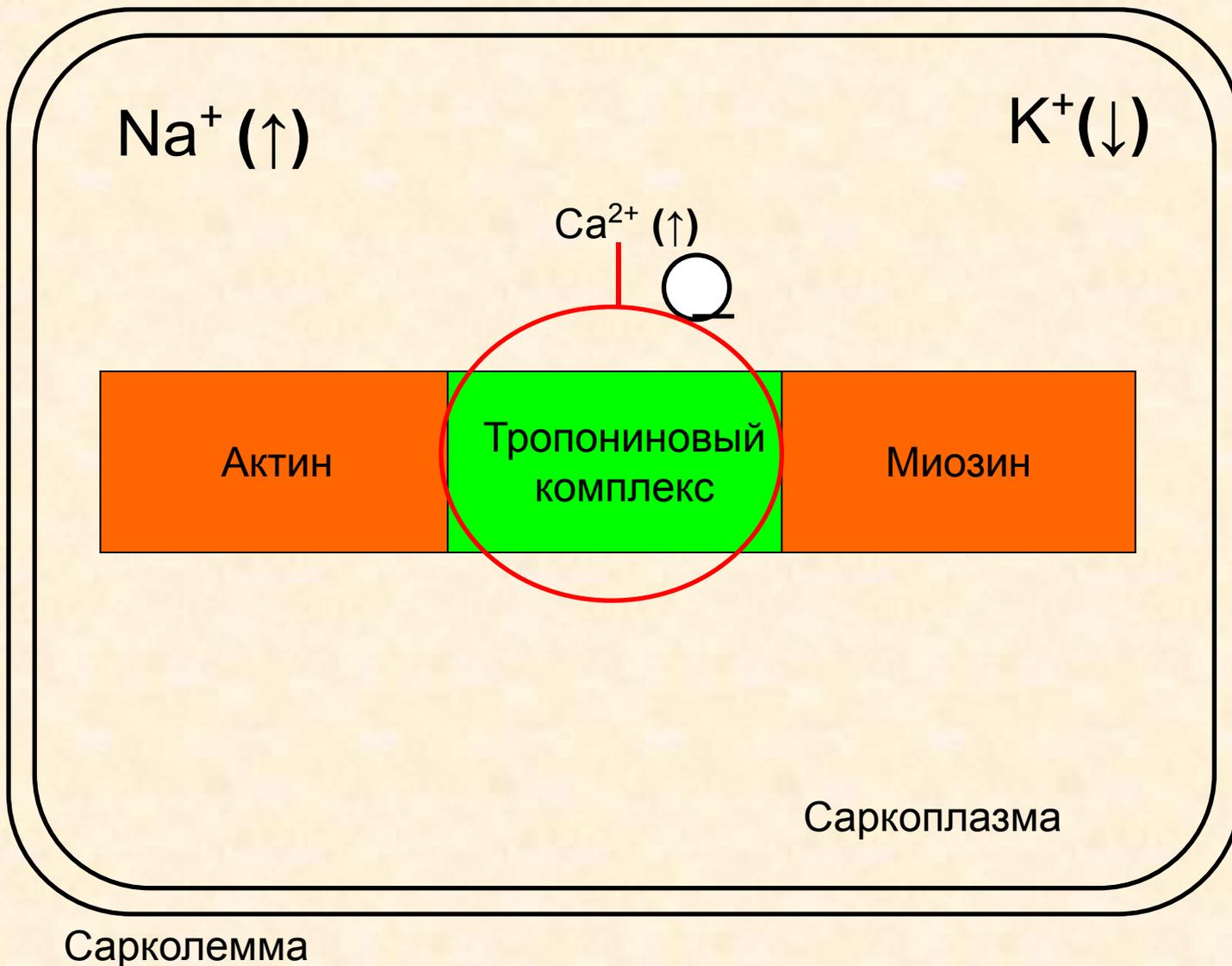
частично растворимы
в воде,
частично растворимы
в липидах,
всасываются в ЖКТ
от 40 до 80 %,
частично выделяются
почками,
частично
метаболизируются
в печени
T_{1/2} – 36-48 ч.

дигоксин,
ланатозид С,
β-метилдигоксин
(парентерально
и перорально)

**Неполярные
(липофильные)**

Растворимы
в липидах,
Всасываются
в ЖКТ,
экскретируются с
желчью,
T_{1/2} – 7 суток,
длительность
действия
после
прекращения приема
– 21 день

-
ацетилдигитоксин
- дигитоксин
(перорально)



$Na^+ (\uparrow)$

$K^+ (\downarrow)$

$Ca^{2+} (\uparrow)$

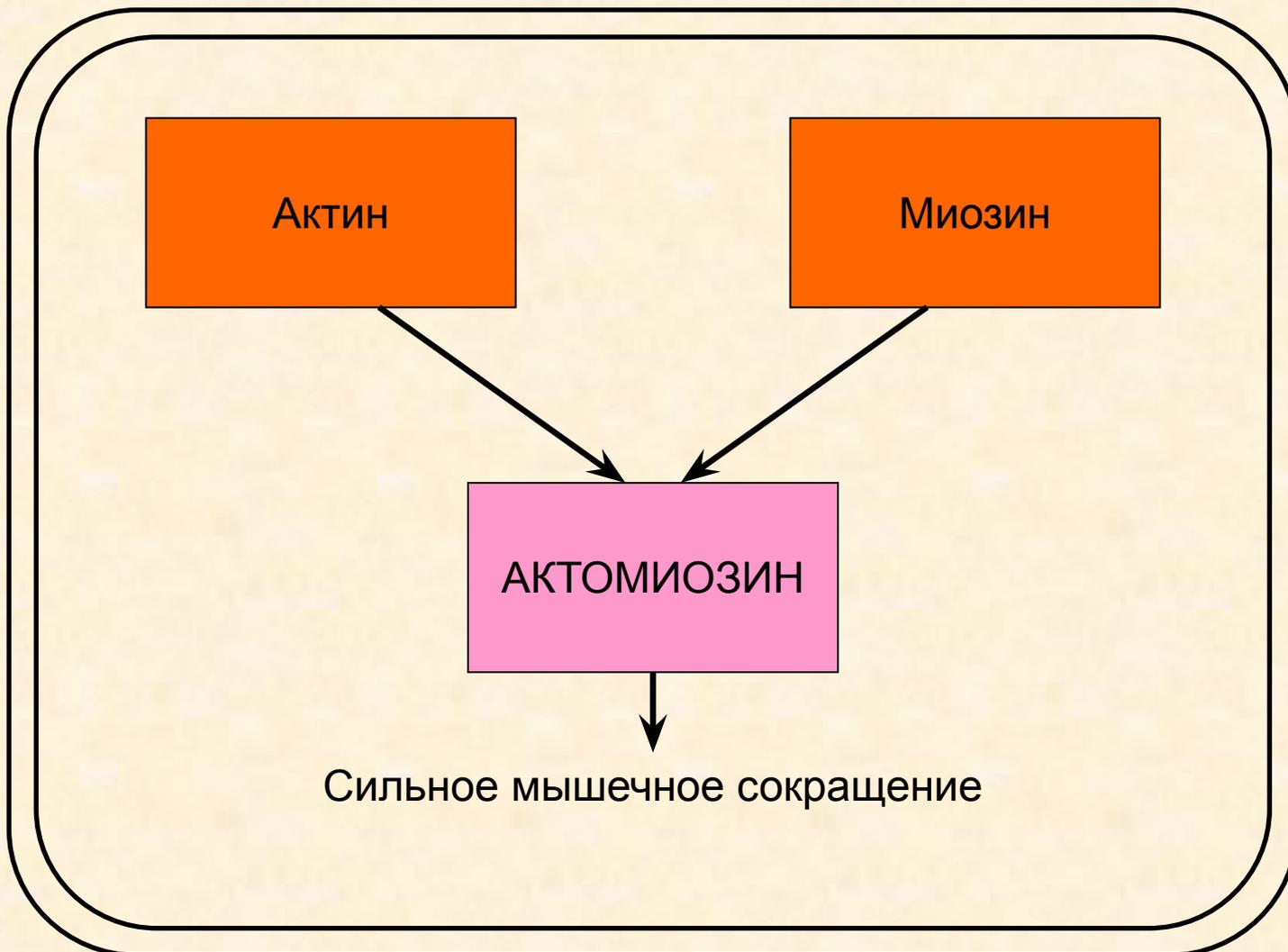
Актин

Тропоновый
комплекс

Миозин

Саркоплазма

Сарколемма



Актин

Миозин

АКТОМИОЗИН

Сильное мышечное сокращение

Кардиальные эффекты сердечных гликозидов (фармакодинамика)

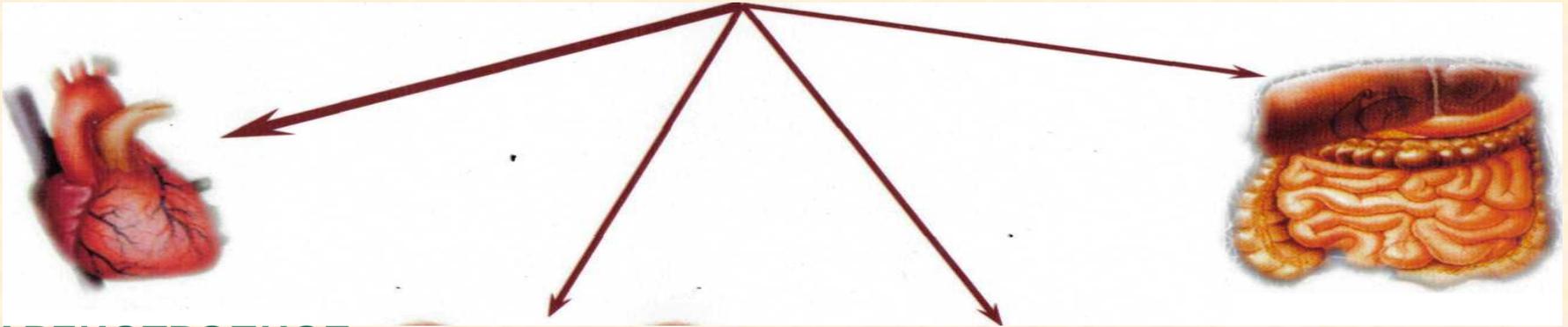
- положительный инотропный эффект (\uparrow сократительной способности миокарда), связан с прямым влиянием на метаболизм миокарда, угнетением Na^+ - K^+ -АТФ-азы и повышением концентрации внутриклеточного кальция
- отрицательный хронотропный эффект (\downarrow ЧСС), вследствие угнетения спонтанной диастолической деполяризации клеток синусового узла и рефлекторного ваготропного влияния
- отрицательный дромотропный эффект - угнетение атриовентрикулярной проводимости
- положительный батмотропный эффект - повышение возбудимости миокарда (является причиной аритмогенных эффектов сердечных гликозидов)

ДИГОКСИН

Подобно морковке перед носом ослика

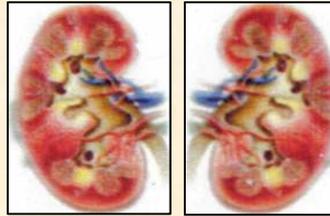


ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ПРЕПАРАТОВ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ



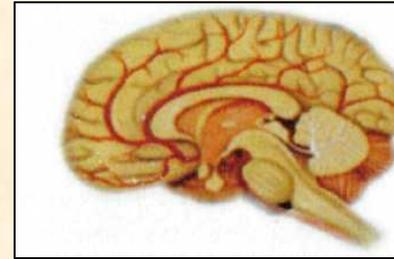
КАРДИОТРОПНОЕ нормализующее

- ✓ ↑ систолы
- ✓ удлинение диастолы
- ✓ уменьшение размеров сердца
- ✓ ↑ минутного объема
- ✓ Уменьшение ЧСС
- ✓ Нормализация кровоснабжения сердца



МОЧЕГОННОЕ

- ✓ Повышение мочеотделения
- ✓ Снижение ОЦК



↑ секрецию и моторику ЖКТ
(опосредовано через *n. vagus*)

Экстракардиальные эффекты сердечных гликозидов:

- Констрикция периферических вен и артерий, вследствие прямого миотропного влияния и стимуляции альфа-адренорецепторов гладкой мускулатуры;
- Повышение АД и увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС);
- Влияние на ЦНС (седативное и тормозящее действие);
- Усиление свертывающей способности крови;
- Снижение давления в легочной артерии;
- Угнетение реабсорбции натрия и увеличение диуреза;
- Уменьшение объема крови в печени и системе портальной вены.

Сердечные гликозиды при ХСН

- Улучшают клиническую симптоматику,
- Снижают заболеваемость (число госпитализаций в связи с обострением ХСН)
- Не влияют на прогноз больных.

Показания к применению сердечных гликозидов

- ХСН и фибрилляция предсердий (тахисистолическая форма)
- ХСН III и IV функционального класса:
 - а) если симптомы ХСН сохраняются, несмотря на терапию диуретиками и ИАПФ;
 - б) если пациент больше 1 раза в год госпитализируется в связи с декомпенсацией ХСН;
 - в) если фракция выброса левого желудочка менее 25% или сохраняется кардиомегалия (кардиоторакальный индекс больше 0,55 по данным рентгенографии)

Противопоказания к применению сердечных гликозидов

Абсолютные

- Гипертрофическая обструктивная КМП;
- Гиперчувствительность к гликозидам, склонность к гликозидной интоксикации (нарушение функции почек);
- Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
- Брадикардия менее 50 уд/мин, АВ-блокада II-III степени
- Наличие в анамнезе приступов Морганьи-Адамса-Стокса
- Синдром слабости синусового узла
- Острый инфаркт миокарда
- Желудочковая пароксизмальная тахикардия
- Легочное сердце, стеноз клапана легочной артерии

Относительные

- Почечная недостаточность (возможна интоксикация)
- Комбинация с бета-адреноблокаторами и недигидропиридиновыми антагонистами Ca, кордароном (синергичное действие на проводимость).
- Тяжелое течение миокардита (риск аритмий)
- Кардиоверсия (риск аритмий после процедуры)
- Гипокалиемия

Минимальные поддерживающие дозы сердечных гликозидов

Применение малых доз препарата, т.к. более высокие дозы увеличивают риск развития желудочковых и наджелудочковых аритмий и приводят к гликозидной интоксикации

- Дигоксин, поддерживающая доза 0,125-0,25 мг (1/2 - 1 таблетка).
- При ежедневном приеме 0,25 мг дигоксина доза насыщения (0,75 мг) достигается на 11 сутки лечения
- Эта доза достаточная для получения терапевтического эффекта.

Минимальные поддерживающие дозы сердечных гликозидов (продолжение)

При необходимости внутривенного введения
сердечных гликозидов

(декомпенсация ХСН, ↓ ФВ ЛЖ) назначают:

- **дигоксин** - не более 0,25–0,5 мг в сутки или
- **строфантин** - не более 0,25–0,5 мг (0,5–1,0 мл 0,05% р-ра) 2 раза в сутки или
- **коргликон** - не более 0,6 мг (1,0 мл 0,06% р-ра) 2 раза в сутки.

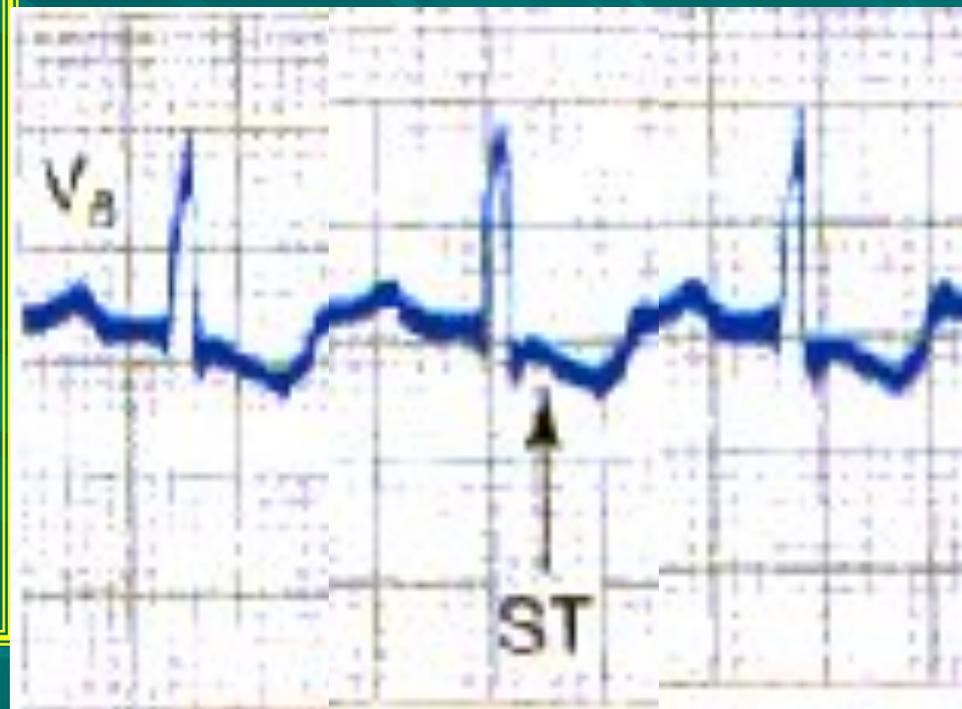
Контроль за эффективностью сердечных гликозидов

Клиническое улучшение:

- А. Уменьшение ЧСС (до 60-70 уд/мин)
- Б. Уменьшение отеков
- В. Уменьшение печени
- Г. Уменьшение одышки
- Д. Нарастание диуреза
- Е. Положительные ЭКГ-изменения
- Ж. Адекватная реакция больных на физические нагрузки
(по результатам пробы с физ. нагрузкой)
- З. Увеличение фракции выброса левого желудочка
(по данным УЗИ)

ЭКГ признаки терапевтического действия сердечных гликозидов

- Увеличение интервала R-R (уменьшение ЧСС).
- Удлинение интервала P-Q (замедление АВ проводимости).
- Снижение сегмента ST.
- Укорочение периода электрической систолы (укрочение интервала Q-T).
- Снижение амплитуды зубца T.



Симптомы интоксикации сердечными гликозидами:

кардиальные

- брадикардия
- узловые и предсердные экстрасистолы
- предсердная тахикардия
- атриовентрикулярная блокада
- возобновление сердечной и появление признаков коронарной недостаточности

диспепсические

- анорексия
- тошнота
- рвота
- диарея
- боли в животе

неврологические:

- **устомление**
 - **головная боль**
 - **мышечная слабость**
 - **расстройство зрения**
 - **нарушение цветоощущения**
- появление ореолов желтого
или желто-зеленоватого цветов
пятен в поле зрения(ксантоксия)
- **страх**
 - **бред**
 - **галлюцинации**
 - **судороги**

редко встречающиеся симптомы:

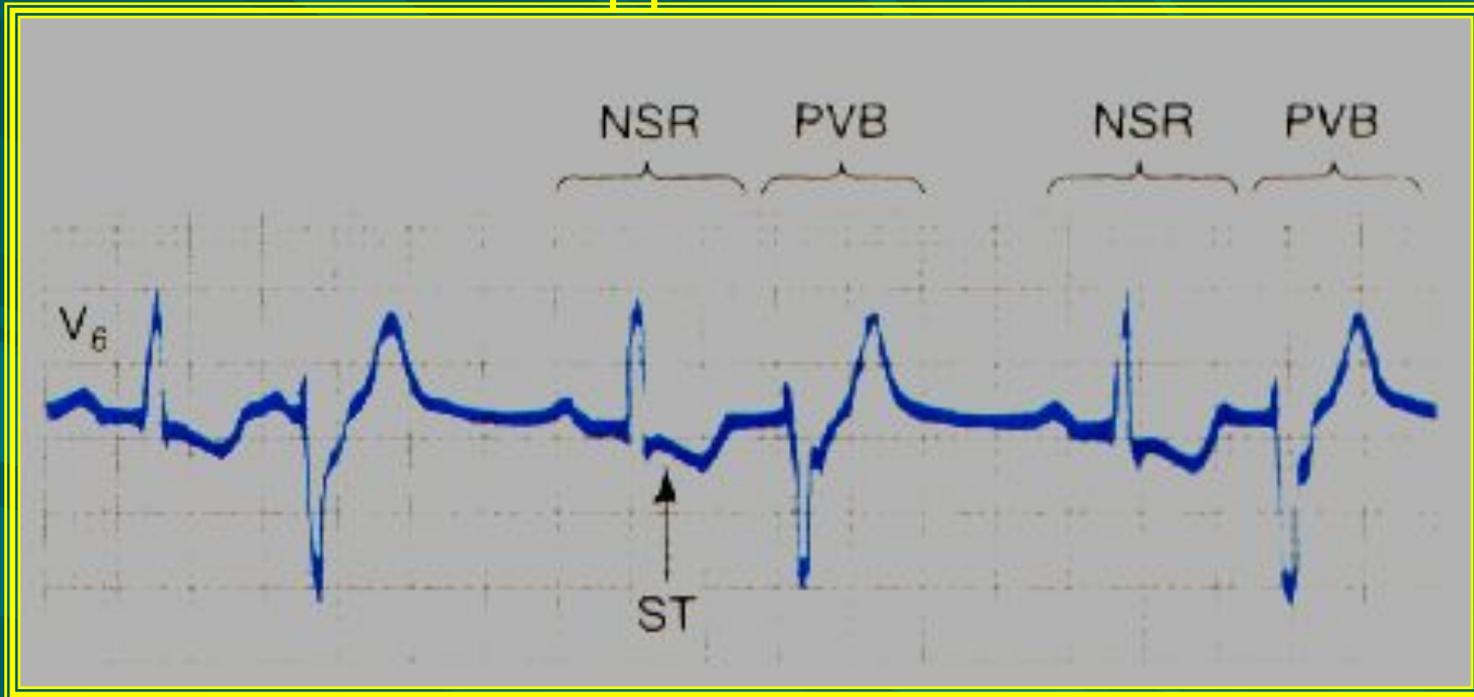
- **аллергический васкулит,**
- **тромбоцитопения,**
- **гинекомастия,**
- **бронхоспазм**

ЭКГ изменения при интоксикации сердечными гликозидами

“Корытообразное”
снижение сегмента ST
ниже изолинии с
формированием
двухфазного или
негативного зубца T,
укорочение интервала
интервала QT



Индукцированная сердечными гликозидами бигеминия



NSR – нормальный синусовый ритм
Снижение сегмента ST ниже изолинии
Отрицательный зубец T
PVB – преждевременное сокращение

Терапия интоксикации сердечными гликозидами:

1. Отмена сердечного гликозида

2. При гипокалиемии: в/в капельно 200 мл 2% р-ра калия хлорида 200 мл 5% р-ра глюкозы + 1-4 ЕД инсулина или перорально: 10% р-р калия хлорида по 1 ст. ложке 3–4 раза в день или панангин по 5-10 мл в/в 2-3 раза в день;
Калия хлорид вводится при уровне калия в крови ниже 4 ммоль/л, а при АВ-блокаде I ст. – выше 3,5 ммоль/л (при АВ-блокаде II ст. и препараты калия не применяются из-за риска возникновения полной АВ-блокады).

Терапия интоксикации сердечными гликозидами (продолжение):

3. Лечение аритмий:

Дифенин (улучшает АВ-проведение) в/в медленно 100-150 мг, повторно через 10 мин, или внутрь по 100-200 мг (1-2 табл.) 4 раза в день до купирования аритмии или появления побочных эффектов дифенина (возбуждение, повышение температуры тела, затруднение дыхания). После купирования аритмии перорально поддерживающую дозу 400–600 мг в сутки).

Лидокаин (при желудочковых аритмиях) в/в болюсом 50 -100 мг каждые 3–5 мин. до купирования аритмии с последующим в/в капельным введением со скоростью 1-2 мг/мин.

β-адреноблокаторы (при наджелудочковых аритмиях, не применять при АВ-блокаде) Лакардия медленно в/в струйно 4 мл (5 мг/мл).

Антагонисты кальция (при суправентрикулярной тахикардии) финоптин (изоптин) по 5-10 мг в/в капельно.

Терапия интоксикации сердечными гликозидами (продолжение):

4. Лечение АВ- блокады:

М-холинолитики: атропин 0,1 % р-р по 1 мл в/в медленно (под контролем пульса), затем по 0,5-1 мл в/м 2-3 раза в сутки.

при отсутствии эффекта - временный ЭКС

5. Купирование тошноты и рвоты:

церукал по 20 мг 2-3 раза в день.

6. Мочегонные: лазикс 20-40 мг в/в 1 раз в день.

Терапия интоксикации сердечными гликозидами (продолжение):

7. Донаторы сульфгидрильных групп, связывающих гликозиды:

- **унитиол** 5 % по 5-10 мл (1 мл на 10 кг массы тела): в 1-е сутки 3-4 раза в день, во 2-е сутки 2-3 раза в день, на 3-и сутки 1-2 раза в день в/м или в/в. Курс 3-6 дней.

- **комплексон** (динатриевая соль этилендиамина тетрацетата) - по 2-4 г на 200 мл 5 % р-ра глюкозы в/в капельно 1 раз в день.

- **специфические фрагменты антител к дигоксину (Fab fragments)** для связывания гликозидов. Эти антитела способны вытеснять гликозиды из миокарда.

Дигибид - 40 мг (1 амп.) связывает 0,6 мг дигоксина или дигитоксина. Растворяют в стерильной воде (4 мл на 1 флакон), всю дозу вводят в течение 30 мин в/в. Через 20-40 мин. у 50% больных гликозидная интоксикация купируется полностью.

Взаимодействие сердечных гликозидов с другими препаратами

- Усиливают инотропное действие гликозидов (изопреналин, норадреналин, адреналин).
- Снижение всасывания гликозидов (антациды) и гиполипидемические препараты (холестирамин);
- Увеличение всасывания гликозидов (антихолинергические средства);
- Нарастание брадикардии (β -адреноблокаторы, резерпин, хинидин, верапамил);
- Усиление аритмогенных свойств (диуретики, бета-адреномиметики, клонидин).

Сердечные Гликозиды у женщин

- У женщин при применении СГ чаще возникают интоксикации и смертельные осложнения
- При приеме одинаковых доз у женщин в сравнении с мужчинами более высокие концентрации препаратов в крови
- Женщинам рекомендуют более низкие дозы СГ



Новое!

Лечение ХСН (рекомендации ОССН, 2006)

ОСНОВНЫЕ

Их эффект на клинику, КЖ и прогноз доказан и сомнений не вызывает

1. иАПФ

2. БАБ

3. **Диуретики**

4. Гликозиды

5. Ант Альдостерона

6. БРА

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения

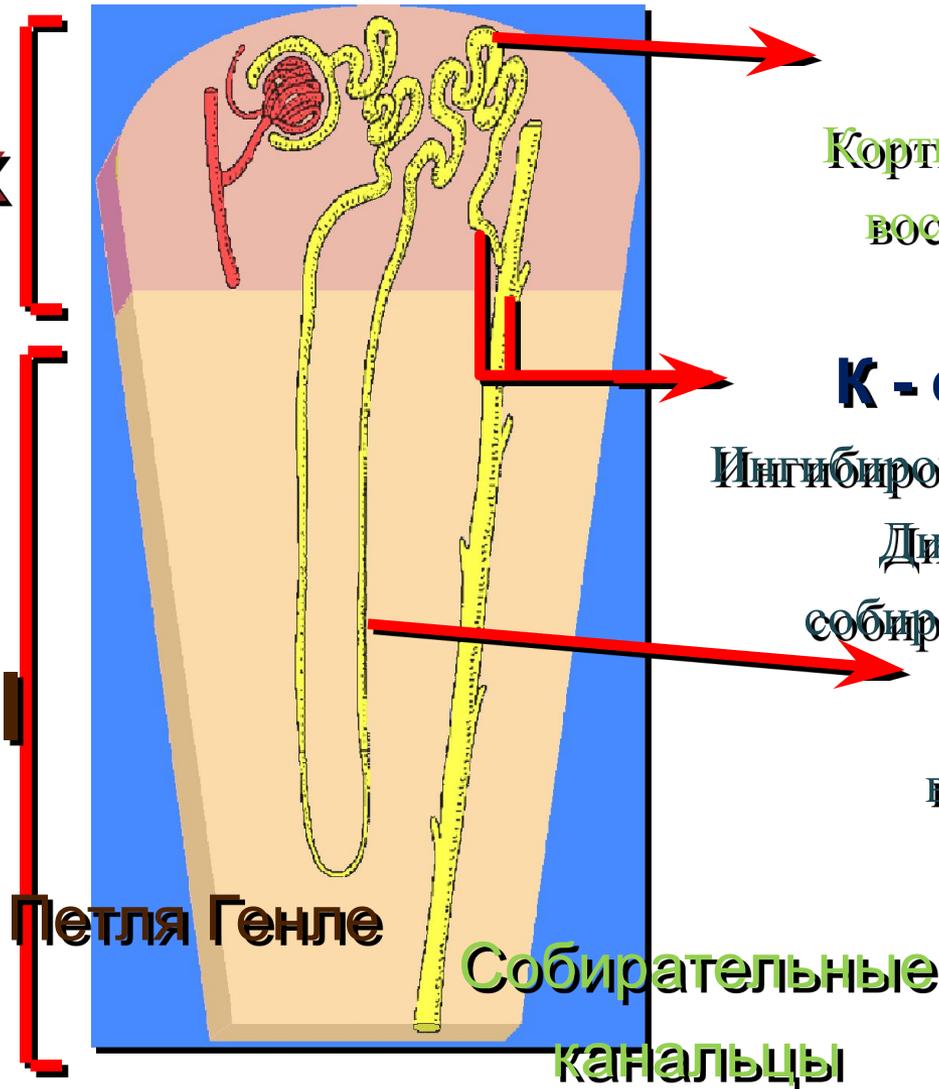
1. Статины

2. Антикоагулянты
(при мерц.аритмии)

Диуретики

Cortex

Medulla
a



Тиазиды

Кортикальный сегмент
восходящего отдела
петли Генле

К - сберегающие

Ингибирование реабсорбции Na в
Дистальном отделе
собирательных каналов

Петлевые

тонкий сегмент
восходящего отдела
петли Генле

Диуретики

Показания:

Симптомная ХСН

● Симптомы



● Толерантность к ФН



● Качество жизни

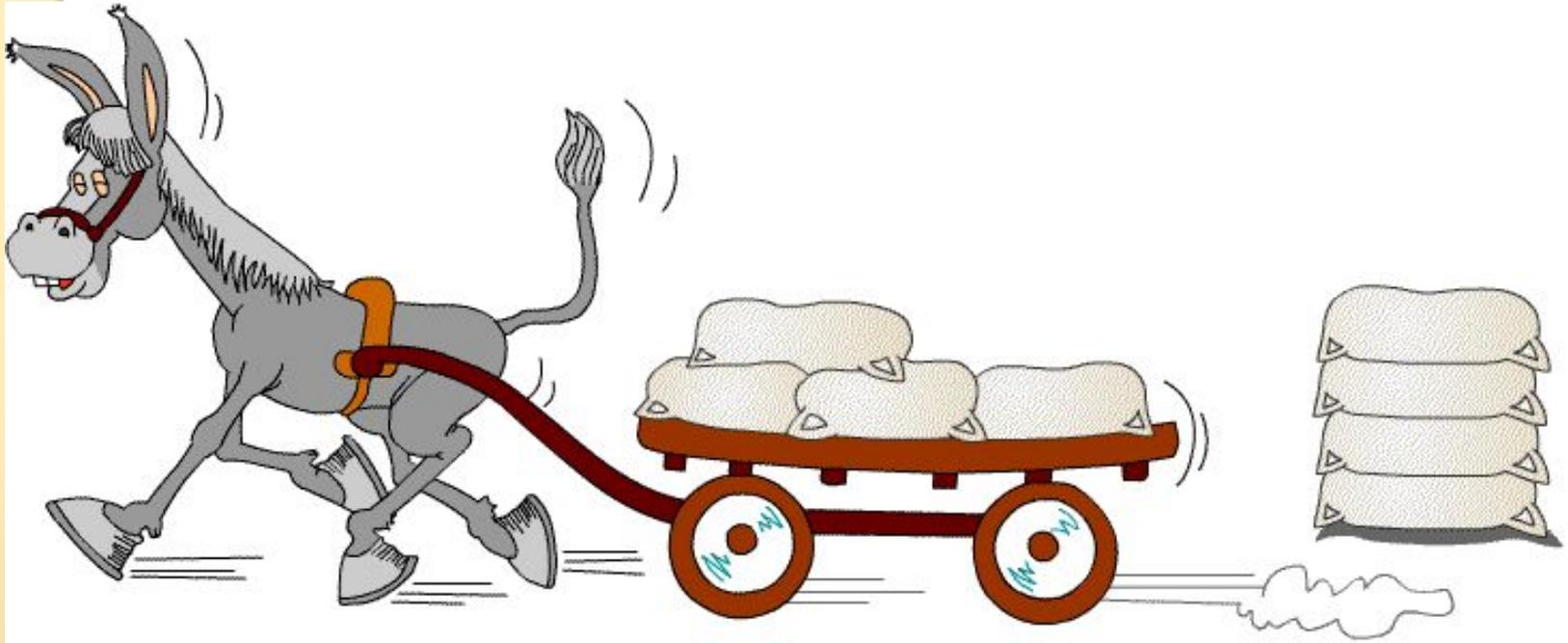


● Прогноз

???

Диуретики

Уменьшают число мешков в повозке



Диуретики для приема внутрь. Дозы и побочные явления

Препараты	Начальная доза, мг	Максимальная рекомендуемая суточная доза, мг	Основные побочные явления
Петлевые диуретики			
Фуросемид	20-40	250-500	Гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия
Урегит	25-50	200	
Буметанид	0.5-2	10	
Торасемид	5-10	40	
Тиазидные			
Гидрохлортиазид	25	75 - 100	Гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия
Антагонисты альдостерона / Калийсберегающие диуретики			
Спиронолактон	25	300	Гиперкалиемия, гинекомастия
Триамтерен	50-150	300	

- Диуретики не замедляют прогрессирования ХСН
- не улучшают прогноза больных.
- влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3–4–5–7 дней) может быть негативным.

Торасемид (Диувер)

- Не вызывает частых мочеиспусканий
- Мощный диурез на протяжении суток в физиологическом ритме
- Блокирует эффекты альдостерона, обладает калий сберегающим эффектом

Торасемид (Диувер)

- Самый эффективный и безопасный петлевой диуретик
 - В сравнении с фуросемидом лучше влияет на прогноз больных ХСН (выживаемость, частота госпитализаций)
 - Средство основного выбора при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации
- Новое!

Ингибитор карбоангидразы – ацетоазоламид (ДИАКАРБ)

- Подкисляет среду, что восстанавливает диуретическую активность тиазидовых и петлевых диуретиков, при длительном применении которых часто развивается алкалоз
- Назначается 0,25 мг 3 раза 3-4 дня с перерывом 2 недели

Основные негативные свойства диуретиков

- Активируют нейрогормоны, способствующие прогрессированию ХСН (РААС),
- Вызывают электролитные нарушения, чреватые развитием нарушений ритма сердца.

Принципы терапии диуретиками

- Комбинировать с иАПФ, для снижения дозы мочегонных средств при одинаковом клиническом эффекте;
- назначать слабейший из эффективных диуретиков
- назначать ежедневно в минимальной дозе с достижением положительного баланса жидкости по диурезу:
 - в фазу терапии декомпенсации ХСН - 800-1000 мл;
 - поддерживающей терапии - 200 мл под контролем массы тела

Алгоритм назначения диуретиков в зависимости от тяжести ХСН

- I ФК – не лечить мочегонными
- II ФК (без застоя) – не лечить мочегонными
- II ФК (застой) – тиазидные диуретики
- III ФК (декомпенсация) – петлевые (тиазидные) + антагонисты альдостерона, в больших дозах
- III ФК (поддерживающее лечение) – тиазидные (петлевые) + альдактон (малые дозы)

Алгоритм назначения диуретиков в зависимости от тяжести ХСН

- IV ФК – петлевые + тиазидные + антагонисты альдостерона + ингибиторы карбоангидразы (диакарб по 0,5 г 3 раза/сут в течение 2–3 дней, раз в 3 недели, для подкисления среды и повышения чувствительности к активным диуретикам).

Лечение ХСН (рекомендации ОССН, 2006)

ОСНОВНЫЕ

Их эффект на клинику, КЖ и прогноз доказан и сомнений не вызывает

1. иАПФ

2. БАБ

3. Диуретики

4. Гликозиды

5. Ант Альдостерона

6. БРА

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения

1. Статины

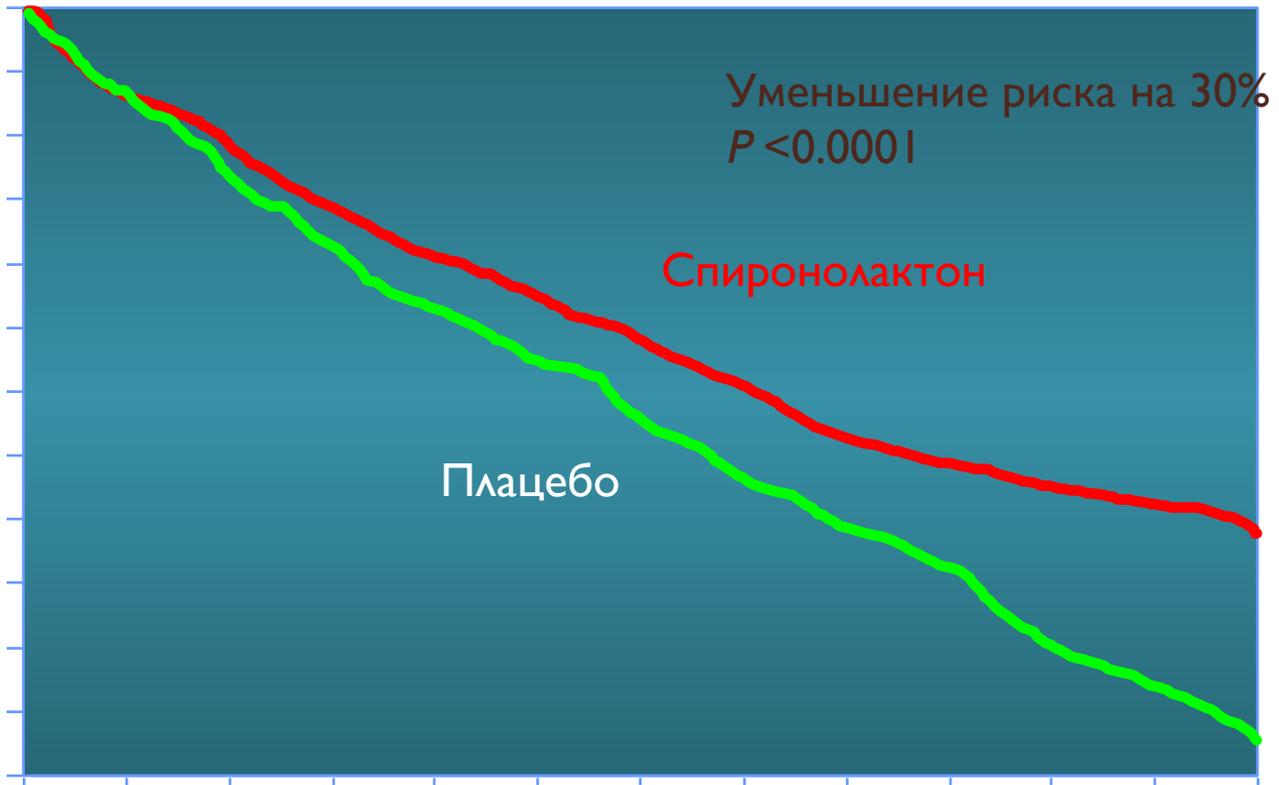
2. Антикоагулянты
(при мерц.аритмии)

Антагонисты альдостерона

- Хорошо переносятся
- Уменьшают риск смерти, связанный с ХСН
- Обычно откладываются для пациентов с ФК III-IV
- Поб. эффекты включают гиперкалиемию и гинекомастию. Нужно тщательно мониторировать уровень калия и креатинина сыворотки



Комбинация ИАПФ и Спиронолактон 25 mg/день уменьшает смертность. RALES



Лечение ХСН (рекомендации ОССН)

ОСНОВНЫЕ

Их эффект на клинику, КЖ и прогноз доказан и сомнений не вызывает

1. иАПФ

2. БАБ
3. Диуретики
4. Гликозиды
5. Ант Альдостерона
6. АРА (кандесартан)

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения

1. Статины
2. Антикоагулянты (при мерц.аритмии)

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ

Влияние на прогноз неизвестно, применение диктуется клиникой

1. ПВД
2. БМКК
3. Антиаритмики
4. Аспирин
5. Негликозидные инотропные средства



Ингибиторы АПФ

Главные механизмы действия ИАПФ при ХСН:

- ослабление нейрогуморальных вазоконстрикторного и антидиуретического звеньев и усиление вазодилатирующего компонентов ХСН;
- расширение периферических сосудов, снижение пред- и постнагрузки на сердце;
- снижение АД и урежение ЧСС;
- уменьшение дилатации камер сердца, регресс гипертрофии миокарда (замедление процесса ремоделирования);
- увеличение сократительной способности миокарда и сердечного выброса, улучшение диастолического наполнения желудочков сердца;
- диуретическое и нефропротекторное действие, снижение клубочковой гипертензии;
- предотвращение электролитного дисбаланса и антиаритмический эффект;
- улучшение функции эндотелия и антиишемический эффект.

Механизм действия ингибиторов АПФ

АНГИОТЕНЗИНОГЕН

Ренин 

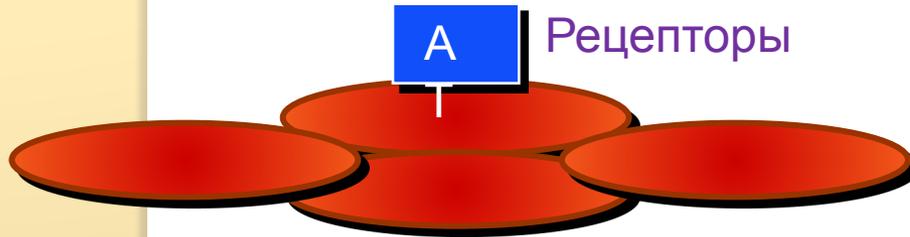
Ангиотензин I

Ангиотензин

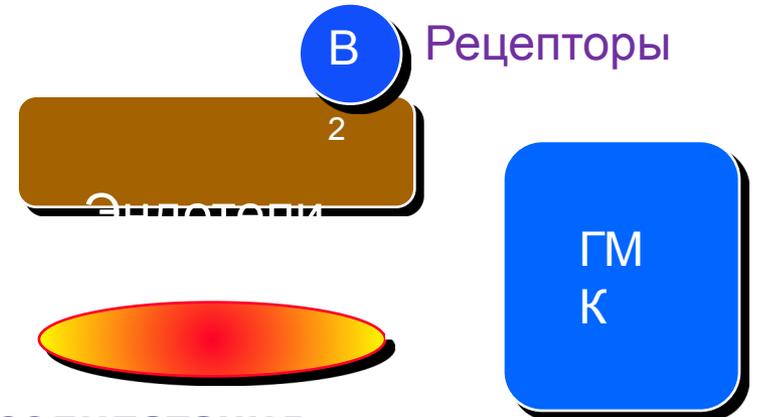
КИНИНОГЕН

 Калликреин

Брадикин



Вазоконстрикция
Пролиферация клеток



Вазодилатация
Торможение пролиферации

Основные позиции по применению иАПФ в лечении ХСН

- иАПФ показаны всем больным с ХСН любой этиологии и любой стадии процесса
- иАПФ улучшают:
 - клиническую симптоматику,
 - качество жизни,
 - замедляют прогрессирование болезни,
 - снижают заболеваемость
 - улучшают прогноз больных с ХСН,

Уровни эффектов ИАПФ

- Немедленный: блокада **циркулирующих** нейрогормонов
- Отсроченный: постепенная блокада локальных (**тканевых**) нейрогормонов

Плазменная РААС
(Кратковременные эффекты)

Тканевая РААС
(Долговременные эффекты)

+ Хронотропный и
Аритмогенный эффект

Задержка натрия и
воды

Вазоконстрикция

АII

Гипертрофия миокарда и
ремоделирование

Гипертрофия и
гибель клубочков

Гипертрофия ГМК,
ремоделирование

Фармакологические эффекты ИАПФ

1. Сосудистые:

Вазодилатация

- системная артериальная вазодилатация (↓ постнагрузки)
- венозная вазодилатация (↓ преднагрузки)
- коронарная вазодилатация
- профилактика сосудистого спазма

Вазопротекция

- восстановление функции эндотелия сосудов
- снижение агрегации тромбоцитов
- снижение уровня фибриногена
- обратное развитие гипертрофии стенок артерий и артериол

2. Органопротективные:

- Кардиопротекция - уменьшение гипертрофии миокарда с увеличением соотношения миоциты / коллаген
- Нефропротекция



Расчеты затрат на лечение СН капотеном, определение коэффициента "затраты-эффективность", проведенные в зарубежных исследованиях, показали экономическую обоснованность его применения в сравнении с плацебо, лечением сердечными гликозидами и мочегонными

- Применение у больных с СН приводит к уменьшению клинических проявлений СН (одышки, отеков и др.), увеличению фракции выброса ЛЖ, толерантности к нагрузке и, как следствие, уменьшению функционального класса, увеличению **ВЫЖИВАЕМОСТИ**

Классификация ингибиторов АПФ (50, в РФ-32)

1. Сульфгидрильные (SH-) - с начала 1970-х гг.

Каптоприл^{*+}, Алтиоприл^{**}, Метиоприл^{**},
Алацеприл^{**}, Зофеноприл^{**}

2. Карбоксильные (C=O)

Лизиноприл^{+*}, Эналаприл^{**+}, Хинаприл^{**},
Квинаприл^{**}, Рамиприл^{**}, Беназеприл^{**},
Периндоприл^{**}, Спираприл^{**}, Трандолаприл^{**},
Цилазаприл^{**+}, Моэксиприл^{**}

3. Фосфонильные (-PO₂-)

Фозиноприл^{**+}

4. Гидроксаминовые (NH₂-)

Индраприл^{**}

* - препараты прямого действия

** - пролекарства - в печени метаболизируются в «-аты» (-COOH)

ИАПФ

Уменьшают число мешков в повозке



ИАПФ

Показания к применению :

АГ^В

Хроническая сердечная недостаточность I-III степени^А (в комплексной терапии)

Нарушения функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда при клинически стабильном состоянии^А

Диабетическая нефропатия

диабетическая ретинопатия^В

комплексная терапия инфаркта миокарда^А с 7-14^В дня после инфаркта - длительно

профилактика коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией левого желудочка^В

Таблетки принимают внутрь 2 раза в сутки за 1 час до еды.

Максимальная суточная доза - 40 мг

Побочные реакции при лечении ИАПФ

- Кашель (2 - 3%)
- Азотемия (1 - 2%), Протеинурия - у 1% ,
- Артериальная гипотония (3 - 4%)
- Головная боль,
- диарея,
- слабость, головокружение,
- нарушение вкуса (синдром «обожженного языка»), тошнота, боли в животе,
- ангионевротический отек (отек нижней губы),
- Задержка калия (нельзя с верошпироном)

ИАПФ

Относительные противопоказания (с осторожн.):

Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантац. почки, заболевания почек в анамнезе (риск протеинурии),

Печеночная недостаточность,

Тяжелые аутоиммунные заболевания (СКВ, склеродермия),

Угнетение костномозгового кроветворения,

Кардиогенный шок, артериальная гипотензия, тахикардия, выраженный аортальный или митральный стеноз, ишемия мозга.

Ангионевротический отек в анамнезе.

Первичный гиперальдостеронизм, азотемия, гиперкалиемия.

Беременность, кормление грудью.

ИАПФ

Клинически значимые взаимодействия:

Алкоголь, диуретики, средства, снижающие АД - усиление гипотензивного эффекта

НПВП (особенно индометацин), эстрогены, симпа-томиметики - ослабление гипотензивного эффекта

Циклоспорин, калийсберегающие диуретики, калийсодержащие препараты, заменители соли - гиперкалиемия (требуется частое определение в сыворотке).

Препараты лития - гиперлитиемия.

Сульфаниламочевинные - усиление гипогликемии

Средства, угнетающие костный мозг - повышение риска нейтропении и/или агранулоцитоза

Блокаторы рецепторов ангиотензина

- Блокируют рецепторы AT_1 , которые связывают циркулирующий $AT-II$
- Примеры: valsartan, candesartan, losartan
- Не равнозначны и не превосходят ИАПФ
- В клинической практике необходимо использовать при рефрактерности к ИАПФ или при развитии на их фоне упорного кашля или ангиоотёков



2. Бета- адреноблокаторы

Лечение ХСН (рекомендации ОССН, 2006)

ОСНОВНЫЕ

Их эффект на клинику, КЖ и прогноз доказан и сомнений не вызывает

1. иАПФ

2. БАБ

3. Диуретики

4. Гликозиды

5. Ант Альдостерона

6. БРА

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения

1. Статины

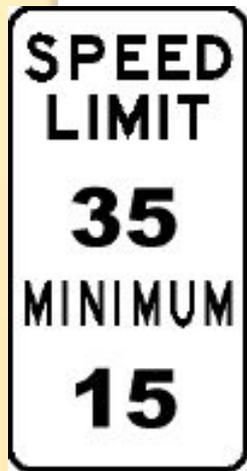
2. Антикоагулянты
(при мерц.аритмии)

Механизм действия

- Уменьшение ЧСС и СВ
- Снижение сократимости миокарда
- Блокада секреции ренина
- Центральное угнетение симпатического тонуса
- Блокада постсинаптических периферических бета-адренорецепторов
- Конкурентный антагонизм с катехоламинами за рецепторное связывание
- Повышение уровня простагландинов в крови
- Повышение барорецепторной чувствительности

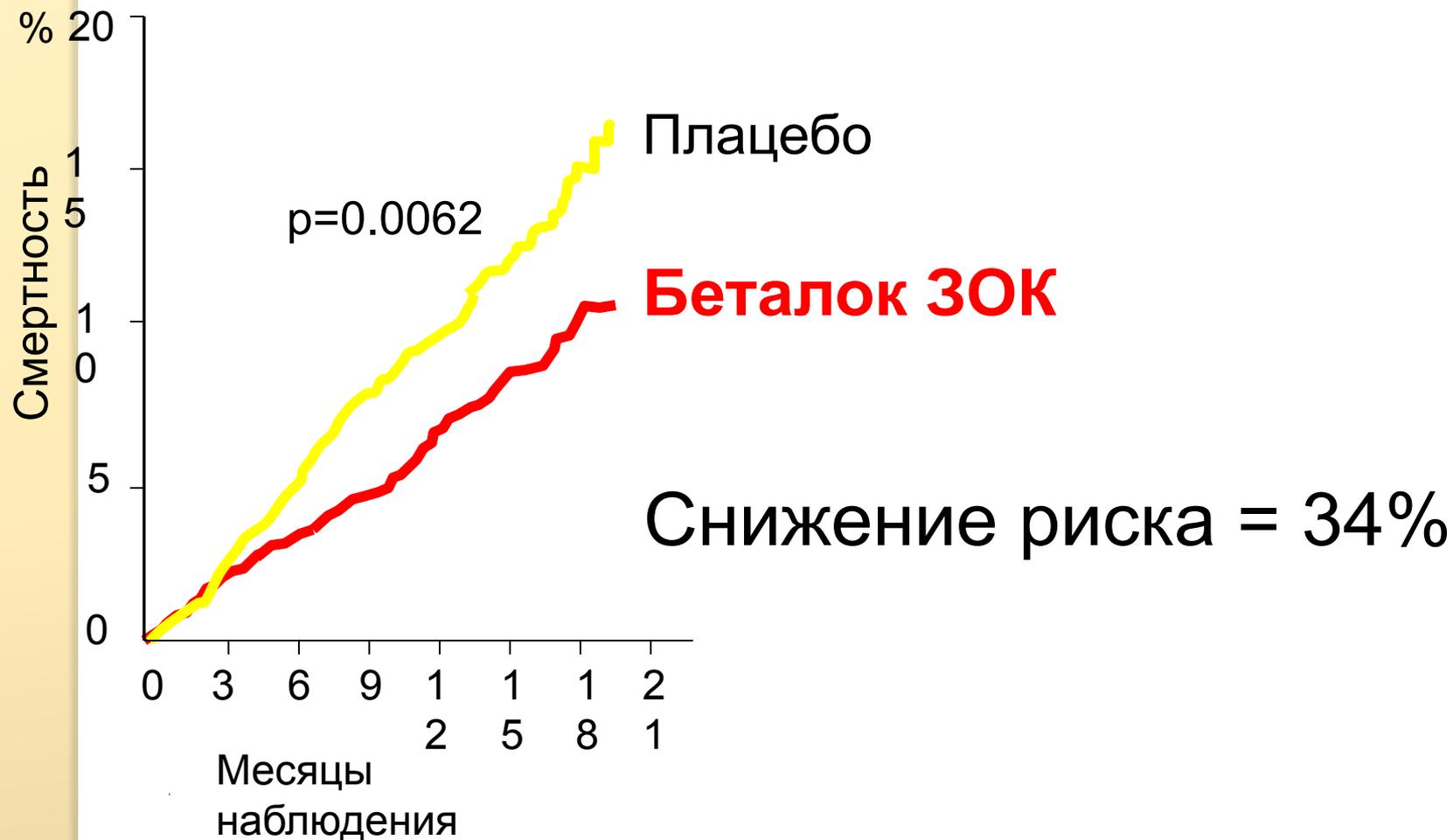
Бета-блокаторы

Ограничивает скорость ослика, чем сберегает силы



Результаты исследования MERIT-HF

Снижение общей смертности
у больных ХСН в исследовании MERIT-HF

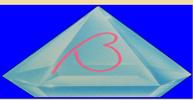
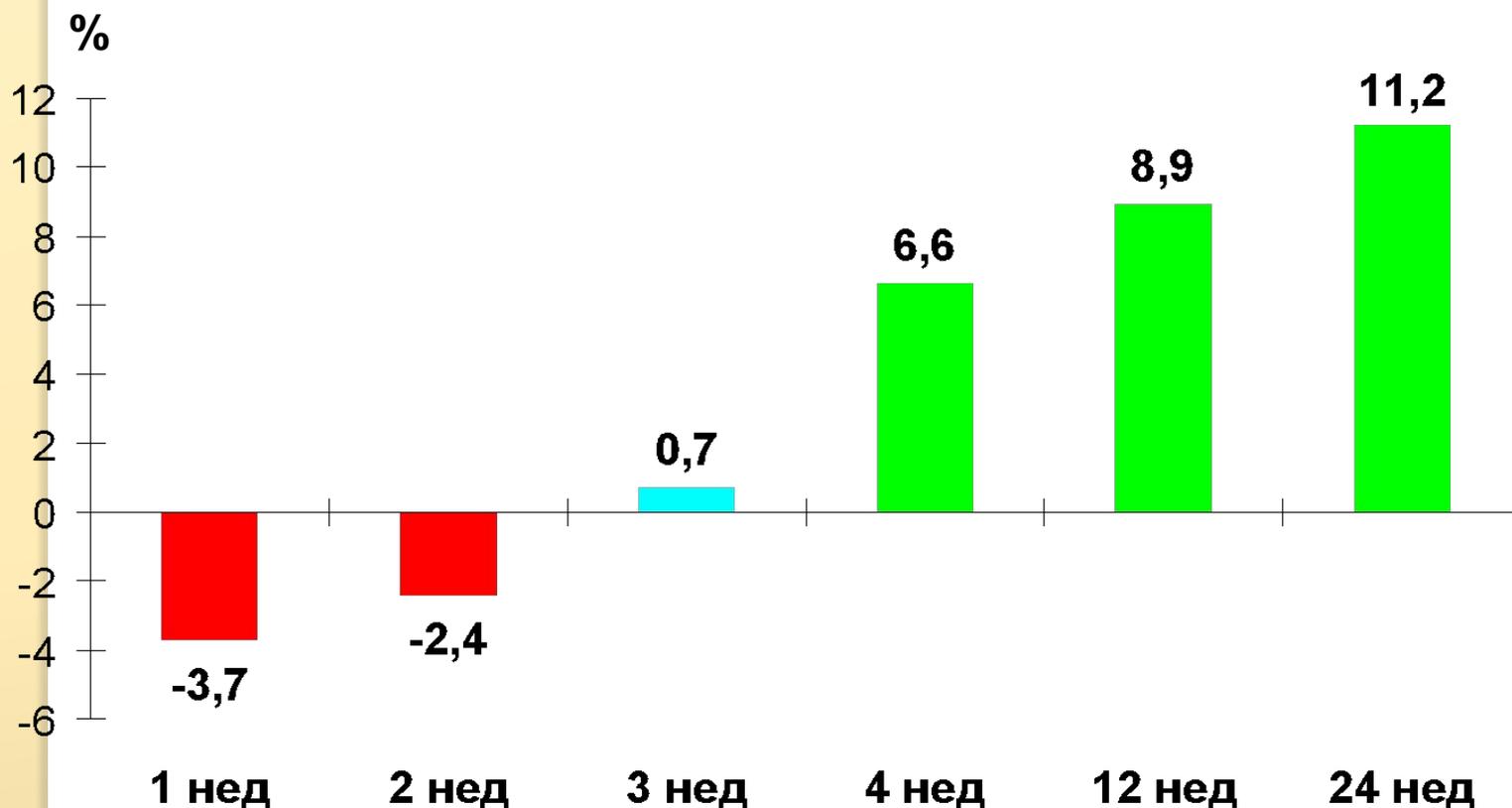


Бета блокаторы при ХСН.

ESC Guidelines for Diagnostic and Treatment of CHF - 2005

- Бета-адреноблокаторы рекомендованы для лечения всех пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью в качестве стандартной терапии, включающей также иАПФ и диуретики.
- Могут быть использованы только **бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат (БЕТАЛОК ЗОК) и небиволол.**
- Метопролола тартрат не может быть использован для лечения ХСН

Динамика ФВ у больных с ХСН при лечении Беталоком ЗОК в дозах 12,5 – 100 мг



Основные принципы лечения БАБ больных с ХСН:

- начало терапии с 1/8 средней терапевтической дозы;
- медленное повышение дозировок (удвоение доз не чаще чем через 2 нед);
- опасность гипотонии требует особого контроля в первые 2 недели лечения;
- в первые 2 недели терапии возможны задержка жидкости и прогрессирование симптомов ХСН, (коррекция доз мочегонных);

Осложнения при лечении β -адреноблокаторами больных с ХСН:

- Симптомная гипотония;
- Обострение ХСН, требующее усиления мочегонной терапии;
- Брадикардия
- Атриовентрикулярные блокады.

Противопоказания к назначению БАБ при ХСН

- Бронхиальная астма и тяжелая патология бронхов
- Симптомная брадикардия (менее 50 уд./мин.)
- Симптомная гипотония (менее 85 мм рт ст)
- Блокады II и более степени
- Тяжелый облитерирующий эндартериит

Комплексная терапия ХСН

Повышает эффект работы

