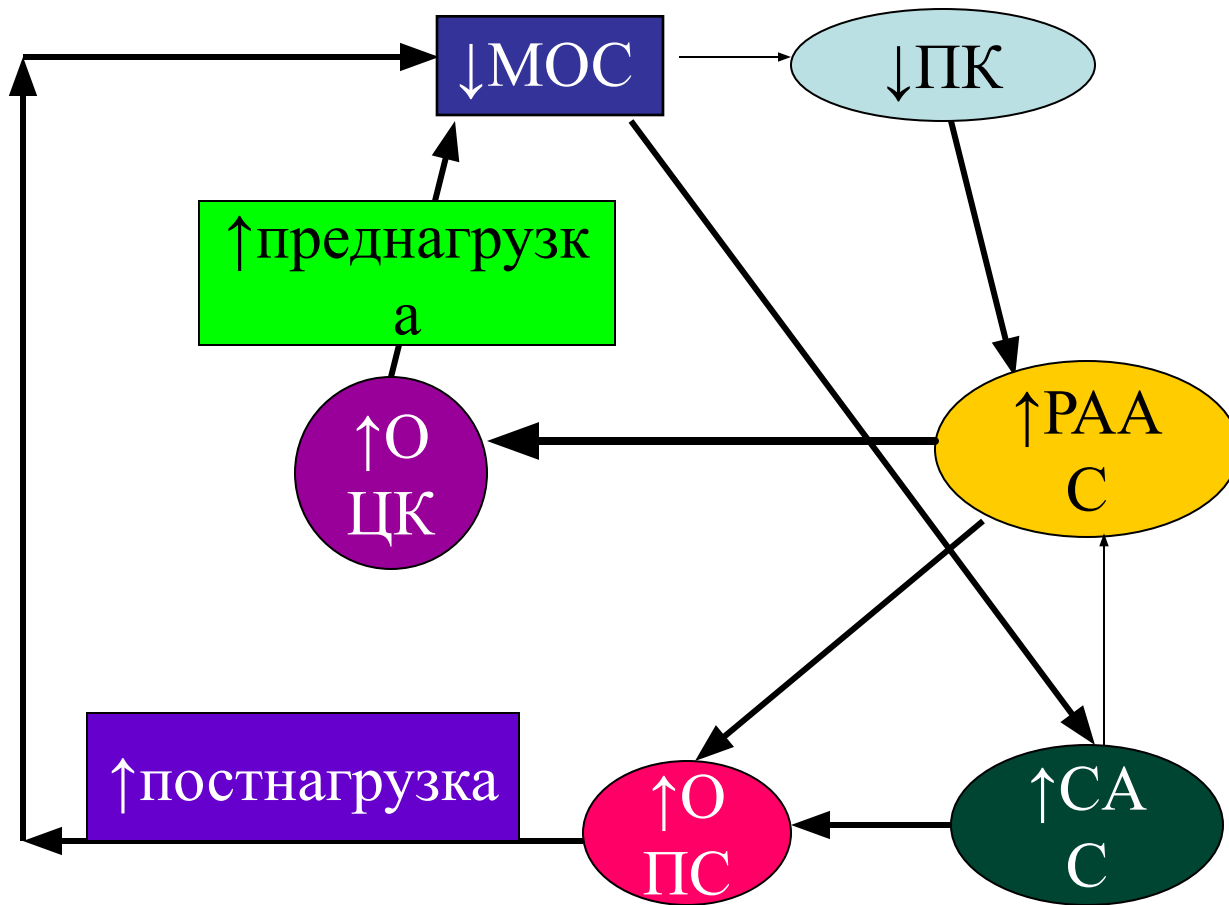


# **ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

**(ХСН)**

- **ХСН – патологическое состояние при котором сердце не обеспечивает органы и ткани необходимым количеством крови**



# Эффекты активации САС

## адренорецепторы

бета1

бета2

альфа

гипертрофия миоцитов  
усиление апоптоза, ишемии  
развитие аритмий, фиброза  
миокарда, увеличение  
потребности миокарда в  $O_2$

вазоконстрикция  
задержка натрия

# Эффекты ренина

- **Превращение ангиотензиногена в ангиотезин I**
- **Повышение высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников**
- **Стимуляция сокращения гладких мышц сосудов**

# Эффекты ангиотензина II

## Острые

- Инотропная стимуляция
- Вазоконстрикция (артерий, артериол почек)
- Высвобождение ЭРФ
- Увеличение биосинтеза ПГ в кортикальном слое почки
- Задержка Na и воды
- Секреция альдостерона
- Выработка катехоламинов
- Повышение секреции вазопрессина
- Стимуляция САС

## Хронические

- Гипертрофия кардиомиоцитов, повышенный синтез коллагена
- Гиперплазия и гипертрофия гладкомышечных клеток (ремоделирование сосудов)
- Гипертрофия надпочечников

# Эффекты альдостерона

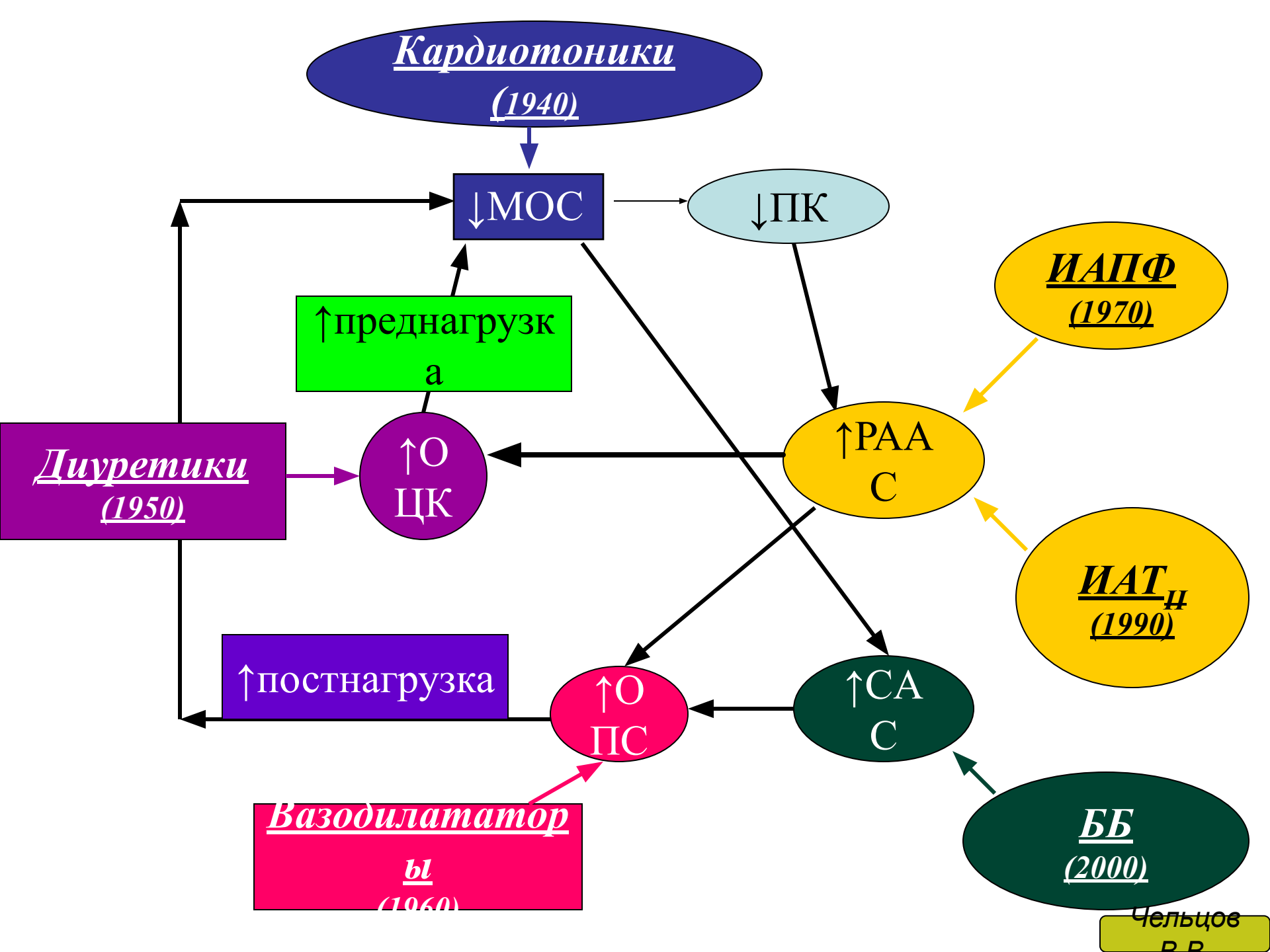
- Задержка  $\text{Na}^+$
- Экскреция  $\text{K}^+$
- Экскреция  $\text{Mg}^{2+}$

- ↑ акт. фибробластов в миокарде
- ↑ активности САС
- Аритмии

# **РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ-**

**ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ  
ЖЕЛУДОЧКА(ОВ), СОПРОВОЖДАЮ-  
ЩЕЕСЯ УВЕЛИЧЕНИЕМ КДО, КСО,  
МАССЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЕГО  
ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ ФОРМЫ**





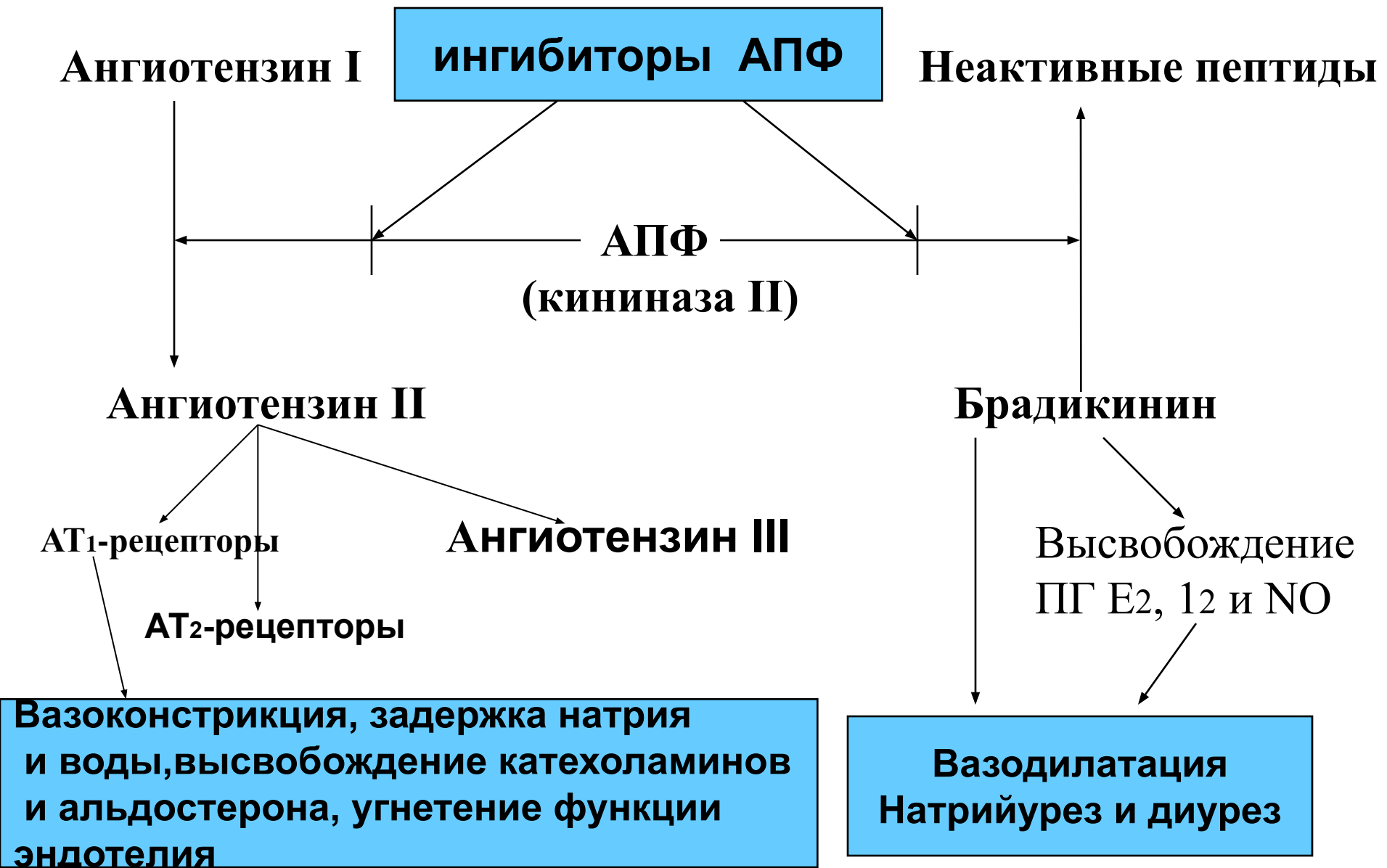
# Фармакокинетическая классификация иАПФ

- **Тип 1** – липофильные каптоприлоподобные соединения – являются активными веществами (алацеприл, альтиоприл, фентиоприл)
- **Тип 2** – липофильные пролекарства – после всасывания из ЖКТ гидролизуются в активные метаболиты (цилазаприл, эналаприл, фозиноприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл, беназеприл, трандолаприл)
- **Тип 3** - неметаболизирующиеся гидрофильные лекарства – циркулируют вне связи с белками. Выводятся в неизменённом виде (лизиноприл, церонаприл)

# Ингибиторы АПФ

Препарат	Пролекарство
<i>Каптоприл</i>	-
<i>Эналаприл</i>	+
<i>Лизиноприл</i>	-
<i>Рамиприл</i>	+
<i>Фозиноприл</i>	+
<i>Периндоприл</i>	+

# Схема действия ингибиторов АПФ



# Фармакодинамические эффекты иАПФ

- ***Сердечно-сосудистые эффекты***

- Снижение постнагрузки за счёт системной артериальной вазодилатации (снижение АД, уменьшение ОПСС)
- Снижение преднагрузки (венозная вазодилатация)
- Кардиопротективный эффект
- Вазопротективный эффект

- ***Почечные эффекты иАПФ***

- Увеличение натрийуреза и диуреза, калийсберегающий эффект
- Ренопротективный эффект
- Увеличение кровотока в мозговом слое почек
- Уменьшение проницаемости клубочкового фильтра за счёт сокращения мезангиальных клеток
- Торможение миграции макрофагов в почечных клубочках

- **Нейрогуморальные эффекты**

- Уменьшение образования АТ II
- Уменьшение синтеза и секреции альдостерона
- Снижение активности симпато-адреналовой системы
- Повышение тонуса блуждающего нерва
- Нормализация барорефлекторных механизмов
- Активация калликреин-кининовой системы
- Повышение высвобождения оксида азота, простаглицлина и простаглицдина Е2 в головном мозге, сосудистой стенке, почках
- Повышение фибринолитической активности крови за счёт увеличения высвобождения ТАП и уменьшения синтеза ингибитора ТАП типа I
- Уменьшение секреции эндотелина-1
- Повышение концентрации предсердного натрийуретического фактора в крови и миокарде

- **Метаболические эффекты иАПФ**

- Улучшение метаболизма глюкозы за счёт повышения чувствительности периферических тканей к инсулину
- Антиатерогенные эффекты
- Противовоспалительные эффекты

# Показания к назначению иАПФ

- Сердечная недостаточность
- Дисфункция ЛЖ
- Перенесённый инфаркт миокарда
- Диабетическая нефропатия
- Почечная недостаточность \*

\* - возможные показания к назначению иАПФ

# Побочные эффекты иАПФ

- **Эффект первой дозы**
- **Ухудшение функции почек**
- **Гиперкалиемия**
- **Кашель**
- **Ангioneвротический отек**



# Противопоказания к назначению иАПФ

- Беременность
- Гиперкалиемиия
- Двусторонний стеноз почечных артерий

# Блокаторы АТ<sub>1</sub> рецепторов

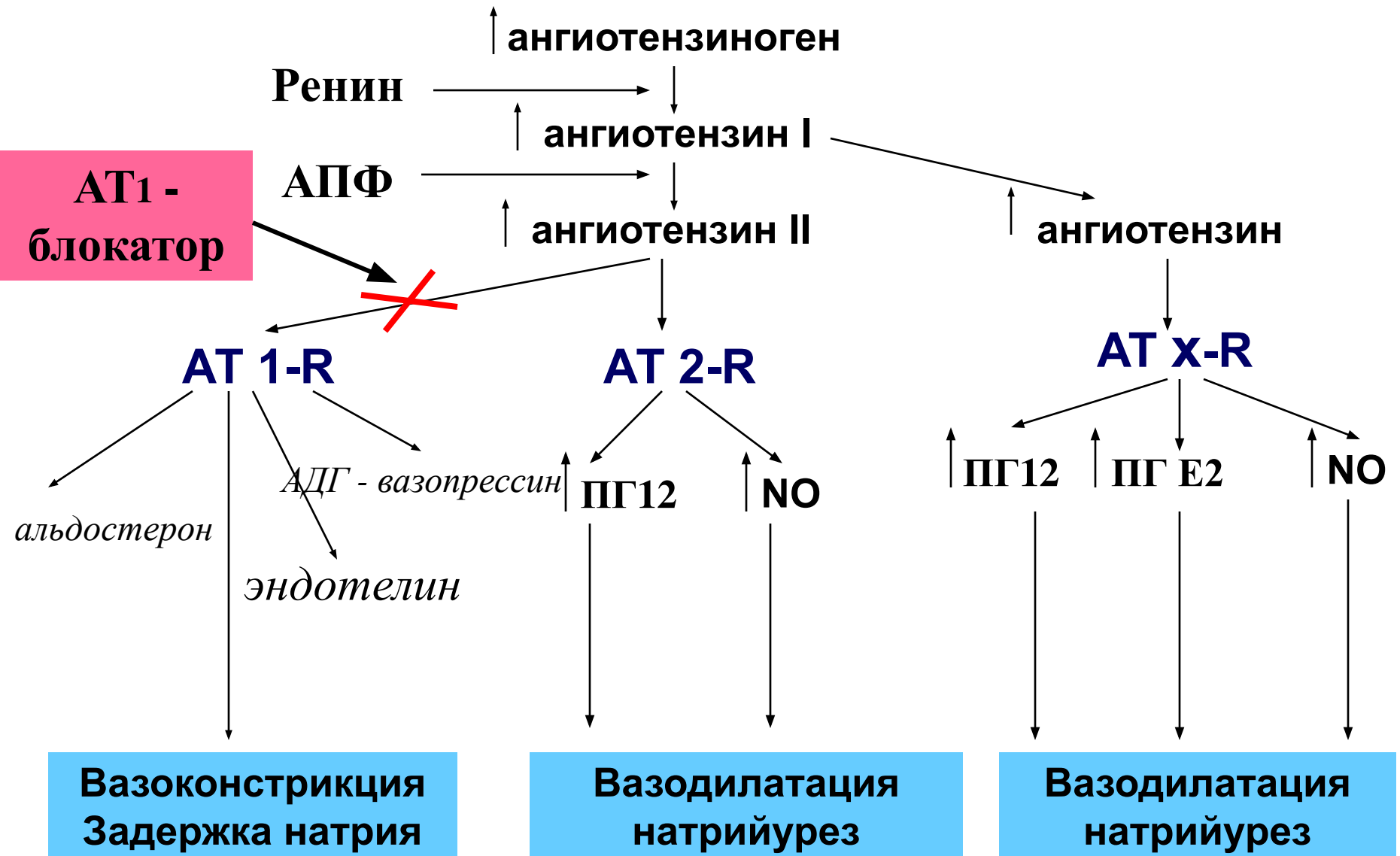
## классификация

- Пролекарства  
(лозартан, кандесартан, телмисартан)
- Активные лекарственные вещества  
(валсартан, ирбесартан, эпросартан )

# Блокаторы АТ<sub>1</sub> рецепторов классификация

- Конкурентный антагонизм  
(лозартан, тазосартан, эпросартан )
- Неконкурентный антагонизм  
(валсартан, ирбесартан)

# Схема действия блокаторов ангиотензиновых рецепторов



# Эффекты действия АТII на АТ-1 и АТ-2 рецепторы

- **АТ-1 рецепторы**
  - Вазоконстрикция
  - Повышение внутриклубочкового давления
  - Стимуляция секреции альдостерона и кортизола
  - Стимуляция высвобождения аргинин-вазопрессина
  - Повышение активности СНС
  - Снижение тонуса блуждающего нерва
  - Усиление реабсорбции Na и воды из кишечника и проксимальных канальцев
  - Пролиферация эндотелиальных клеток и фибробластов в сосудистой стенке
  - Пролиферация мезангиальных клеток в почечных клубочках
- **АТ-2 рецепторы**
  - Вазодилатация
  - Натрийуретическое действие
  - Высвобождение оксида азота и простациклина
  - Торможение активности коллагеназы
  - Дифференцировка и рост эмбриональной ткани
  - Стимуляция апоптоза
  - Торможение пролиферации эндотелиальных клеток и др. антипролиферативные эффекты

# Механизм действия блокаторов рецепторов АТ-II

- **Прямой** - селективное устранение эффектов АТ II, опосредуемых через АТ-1 рецепторы
- **Непрямой** – усиление эффектов АТ II, опосредуемых через АТ-2 рецепторы

# Побочные эффекты блокаторов рецепторов АТ- II

- Препараты хорошо переносятся, частота побочных эффектов сопоставима с плацебо
- Спектр побочных эффектов сходен с ИАПФ, но частота значительно реже
- На фоне лечения рекомендуется контроль функции печени, калиемии и креатинемии

# Показания к назначению блокаторов АТ-1 рецепторов

- Непереносимость ИАПФ
- Сердечная недостаточность\*

\* -ВОЗМОЖНЫЕ



# Противопоказания к назначению блокаторов АТ-1 рецепторов

- Беременность
- Гиперкалиемия
- Двусторонний стеноз почечных артерий

# Свойства бета блокаторов

Пр-т	Бета1	Бета2	Альфа1	ВСА
Метопролол	+++	-	-	-
Бисопролол	+++	-	-	-
Карведилол	+++	+++	+++	-

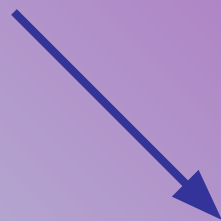
# Эффекты активации САС

адренорецепторы

бета1

бета2

альфа

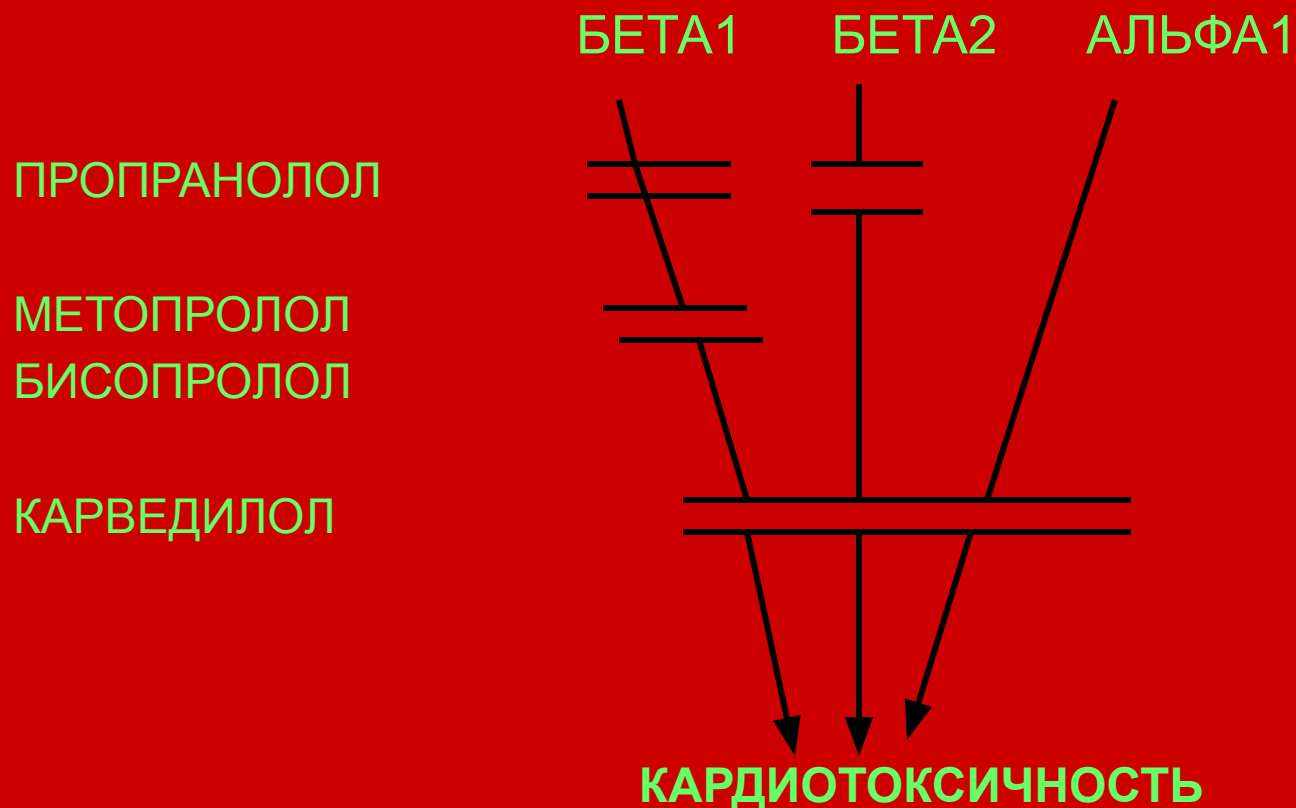


гипертрофия миоцитов  
усиление апоптоза, ишемии  
развитие аритмий, фиброза  
миокарда, увеличение в  $O_2$

вазоконстрикция  
задержка натрия

# ЭФФЕКТЫ БЕТААДРЕНОБЛОКАТОРОВ

## АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ



# Показания к назначению бета блокаторов

- При систолической дисфункции миокарда
- Только при стабилизации клинических симптомов ХСН в комбинации с ИАПФ и диуретиками

# кардиотоники

- Сердечные гликозиды
- Негликозидные средства с **положительным инотропным действием**
- $\beta$ -адреномиметики (*адреналин, добутамин, изопреналин, (изопротеренол, изадрин, эуспиран и др.), допексамин*)
- Допаминаргические средства (*допамин, леводопа*)
- Ингибиторы фосфодиэстеразы (*амринон, милринон, эноксимон*)
- Препараты, повышающие чувствительность к кальцию

# Сердечные гликозиды

- **Препараты наперстянки:**
  - *Дигитоксин*
  - *Дигоксин (Ланоксин, Ланикор, Диланацин, Новодигал)*
  - *Ланатозид С (Целанид, Изоланид)*
- **Препараты строфанта:**
  - *Убаин (Строфантин К)*
- **Препараты ландыша:**
  - *Коргликон*

# Сердечные гликозиды

- **1 группа – полярные (гидрофильные) пре-ты**

*Строфантин К, коргликон*

Плохо всасываются из ЖКТ, хорошо выделяются почками, связывание с белками низкое. Вводятся только в/в.

- **2 группа – неполярные (липофильные)**

*Дигитоксин, Ацетилдигитоксин*

Хорошо всасываются из ЖКТ, быстро связываются с белками плазмы, поступают в печень, экскретируются с желчью и подвергаются реабсорбции из ЖКТ. Применяются внутрь.

- **3 группа – относительно полярные (частично липофильные и частично гидрофильные)**

*Дигоксин, Ланатозид С*

Из ЖКТ всасывается 49-80%, частично экскретируются с мочой и частично метаболизируются в печени. Применяют как внутрь, так и в/в.



# Сердечные гликозиды

- **Механизм действия:** ингибирование  $\text{Na}^+,\text{K}^+$  - АТФазы в миокарде, в почках, изменяют чувствительность барорецепторов и снижают симпатическую активность
- **Основные эффекты:**
  - положительный инотропный (даже при тяжелой СН)
  - положительный тонотропный
  - отрицательный хронотропный
  - отрицательный дромотропный
  - положительный батмотропный
  - повышение автоматизма (большие дозы)
  - улучшение гемодинамики ( $\downarrow$  венозного застоя, нормализация АД, улучшение кровоснабжения органов и тканей в т.ч. сердца, нормализация функции почек )

***К эффекту СГ обычно не развивается толерантность.***

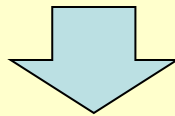
# Сердечные гликозиды

- **Показания:** хсн ( II-IV ФК), особенно при сочетании хсн и тахисистолической формой фибрилляции предсердий.  
Комбинации: с диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-блокаторами.
- **Побочные эффекты:** желудочковые аритмии, нарушения проводимости, гастроинтестинальный симптом (анорексия, тошнота, рвота), неврологические осложнения (расстройства зрения, дезориентация), утомляемость, головная боль. Интоксикация чаще возникает на фоне гипокалиемии, гипомагниемии.
- **Противопоказания:** синоаурикулярные и атриовентрикулярные блокады; ОСН, не связанная с тахисистолической формой фибрилляции предсердий; выраженный аортальный стеноз.

## Негликозидные средства с положительным инотропным действием

- **β-адреномиметики** (адреналин, добутамин, изопреналин, (изопротеренол, изадрин, эуспиран и др.), допексамин)
- **Допаминаргические средства** (допамин, леводопа)
- **Ингибиторы фосфодиэстеразы** (амринон, милринон, эноксимон)
- **Препараты, повышающие чувствительность к кальцию (кальциевые сенситайзеры)**  
(*левозимендан*)

- **Все негликозидные средства с положительным инотропным действием:**
- *-повышают сократимость миокарда за счет повышения миокардиального уровня цАМФ;*
- *- обладают проаритмогенным действием*
- *- при длительном пероральном применении повышают летальность*

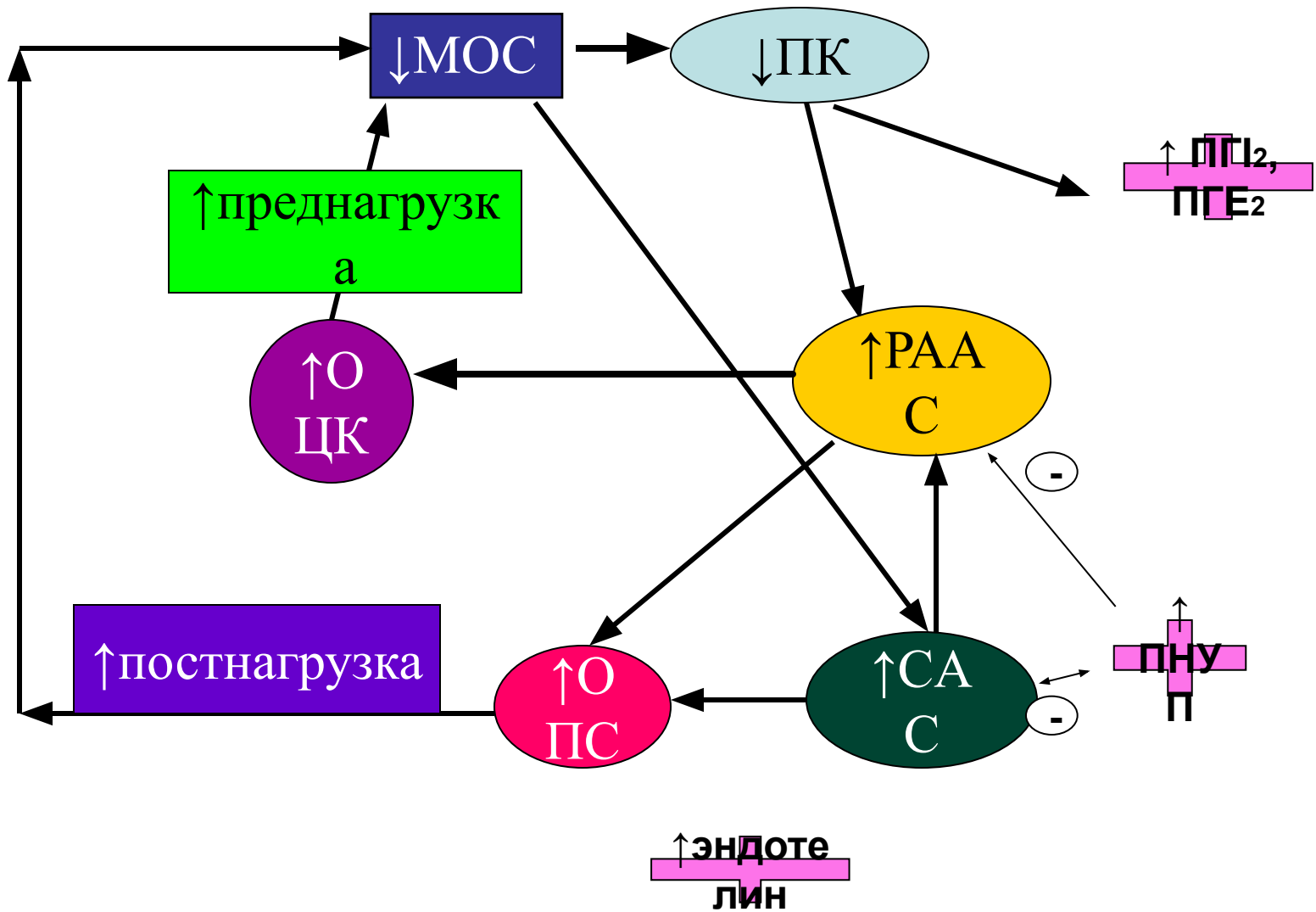


**При ХСН положительные инотропные препараты используют только в/в, короткими курсами с целью улучшения и стабилизации гемодинамических параметров**

# Препараты, повышающие чувствительность к кальцию (кальциевые сенситайзеры)

## Левозимендан (левосимбендан)

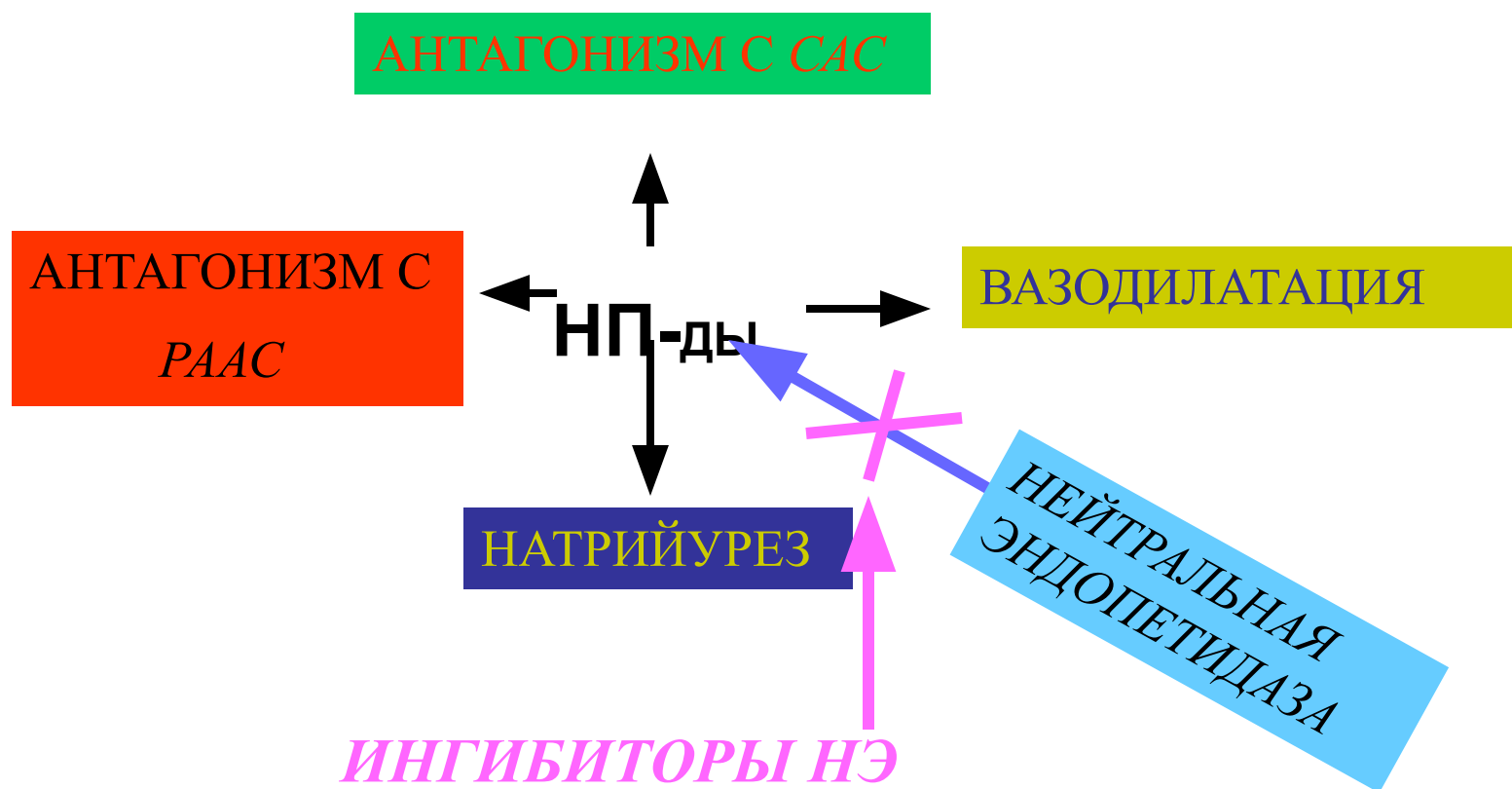
- **Механизм действия:**
  - - активизирует утилизацию имеющегося цитоплазматического Са
  - - открывает  $K_{ATP}$  –каналы
- **Основные эффекты:**
  - - положительное инотропное действие
  - - вазодилатация
- **Показания:** альтернатива в/в введения добутамина



# НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

- **ПРЕДСЕРДНЫЙ НП (ANP)** - СОДЕРЖИТСЯ В ПРАВОМ ПРЕДСЕРДИИ И ВЫСВОБОЖДАЕТСЯ ПРИ ЕГО РАСТЯЖЕНИИ
- **МОЗГОВОЙ НП (BNP)** - СОДЕРЖИТСЯ В ЖЕЛУДОЧКАХ И ВЫСВОБОЖДАЕТСЯ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ДАВЛЕНИЯ НАПОЛНЕНИЯ
- **С-НП (CNP)** - СОДЕРЖИТСЯ В ПОЧКАХ, УЧАСТВУЕТ В РЕГУЛЯЦИИ РААС

# ЭФФЕКТЫ НП-ДОВ





# ИНГИБИТОРЫ НЭ

- **ОМАПАТРИЛАТ** - блокирует АПФ и НЭ
- **КАНДОКСАТРИЛ** - ПРОЛЕКАРСТВО, МЕТАБОЛИЗИРУЕТСЯ В ПЕЧЕНИ С ОБРАЗОВАНИЕМ АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА - *КАНДОКСАТРИЛАТ*
- **ЭКАДОТРИЛ** - ПРОЛЕКАРСТВО, МЕТАБОЛИЗИРУЕТСЯ В ПЕЧЕНИ С ОБРАЗОВАНИЕМ АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА - *S-ТИОРФАН*

# ЭФФЕКТЫ ИНЭ

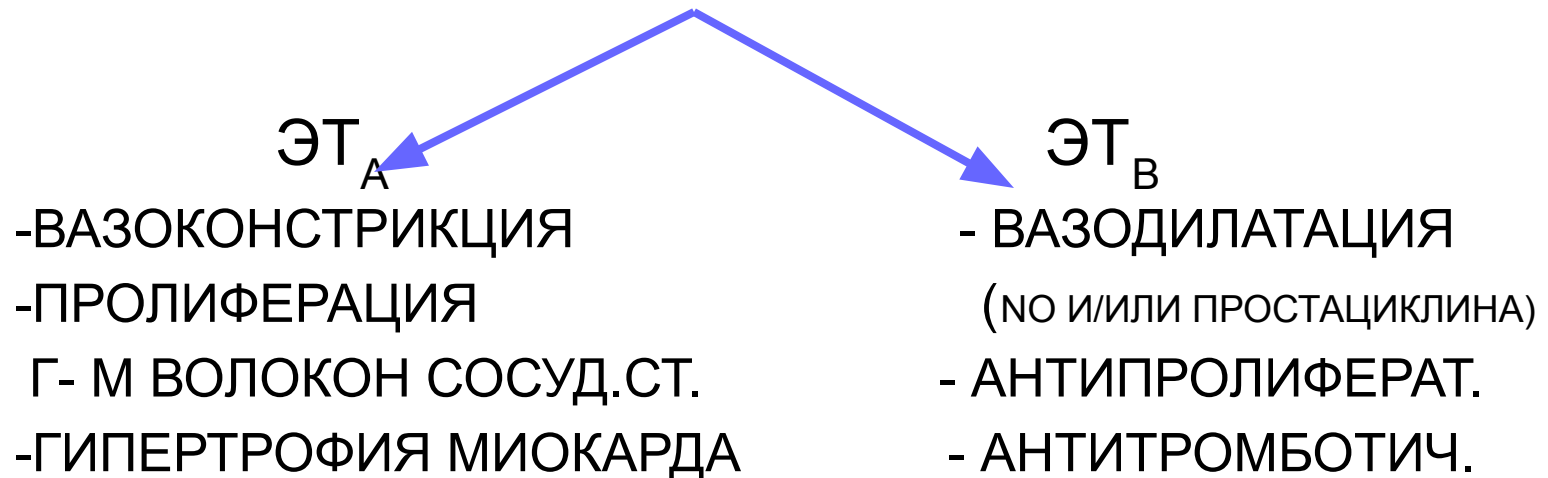
- НЕ УВЕЛИЧИВАЮТ АКТИВНОСТИ *РЕНИНА*
- СНИЖАЮТ  $AD_c$ , НЕ ИЗМЕНЯЯ  $AD_d$ , ЧСС
- СНИЖАЮТ ДАВЛЕНИЕ ЗАКЛИНИВАНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ
- НЕ ВЫЗЫВАЮТ ДЕГИДРАТАЦИИ (*ВЫЗЫВАЯ ДИУРЕЗ, СНИЖАЮТ РАСТЯЖИМОСТЬ ПРЕДСЕРДИЙ, ЧТО СНИЖАЕТ СИНТЕЗ НП*)

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ *ИНЭ*

- ПОСТУРАЛЬНАЯ ГИПОТОНИЯ,  
ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ,
- ПОТЕРЯ СОЗНАНИЯ ПОСЛЕ ПРИЕМА  
ПЕРВОЙ ДОЗЫ

# РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА

## ЭНДОТЕЛИН (ЭТ)-1



СУЩЕСТВУЮТ НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ И СЕЛЕКТИВНЫЕ  
ИНГИБИТОРЫ ЭНДОТ. РЕЦЕПТОРОВ

# АНТАГОНИСТЫ ЭР

- НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ - БОЗЕНТАН
- СЕЛЕКТИВНЫЕ - ДАРУЗЕНТАН

# СЕЛЕКТИВНЫЙ БЛОКАТОР ЭТ<sub>A</sub>

## ДАРУЗЕНТАН

### EARTH-

(**E**NDOTHELIN<sub>A</sub> **R**ECEPTOR ANTAGONIST **T**RIAL IN **H**EART FAILURE)

600 БОЛЬНЫХ II-IV ФУНКЦ. КЛАСС

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ - 24 НЕДЕЛИ

ДОЗЫ - 10 - 300 МГ В СУТКИ

# Периферические вазодилататоры

- **Прямого миотропного действия**
- **венозные:** *изосорбида динитрат, молсидомин*
- **артериолярные:** *гидралазин, миноксидил*
- **смешанные:** *нитропруссид натрия*
- **Блокаторы медленных кальциевых каналов**  
*амлодипин, дилтиазем*
- **Адреноблокаторы**  
*доксазозин, празозин; карведилол*

# Метаболические средства

- **Инозитол**
- **Пиридоксин**
- **Анаболические стероиды**
- **Триметазидин**



# Ингибиторы цитокинов

- **Моноклональные антитела к TNF–альфа**

*пентоксифиллин*

- **Синтетический антагонист TNFL белковой природы**

*этанэрсепт*