

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

# **Клиническая фармакология средств лечения сердечной недостаточности**

2020 г.

# МКБ-10

- I 50 Хроническая сердечная недостаточность
- I 50.0 Застойная сердечная недостаточность
- I 50.1 Левожелудочковая недостаточность
- I 50.9 Сердечная недостаточность неуточненная

- **Сердечная недостаточность** – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и / или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом) .

Сердечная недостаточность – одна из самых частых причин смерти человека.

(Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ 2018г.)

## **ХСН – не только синдром, это самостоятельное заболевание**

- Развитие ХСН происходит по единым патофизиологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения. Поэтому ХСН не только осложняет течение какого-либо заболевания сердечно-сосудистой системы, но и является самостоятельной нозологической формой.
- Развитие сложного симптомокомплекса характерных признаков заболевания (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.) связано с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке, часто с задержкой жидкости в организме.
- Ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловлено поражением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем.

## Причины сердечной недостаточности

- Гипертоническая болезнь – 95,5 %
- ИБС (в том числе инфаркт миокарда). Рубцовые изменения миокарда необратимы и представляют постоянный субстрат для развития прогрессирования ХСН - 69,7%
- Сахарный диабет – 15,9%

(Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ 2018г.)

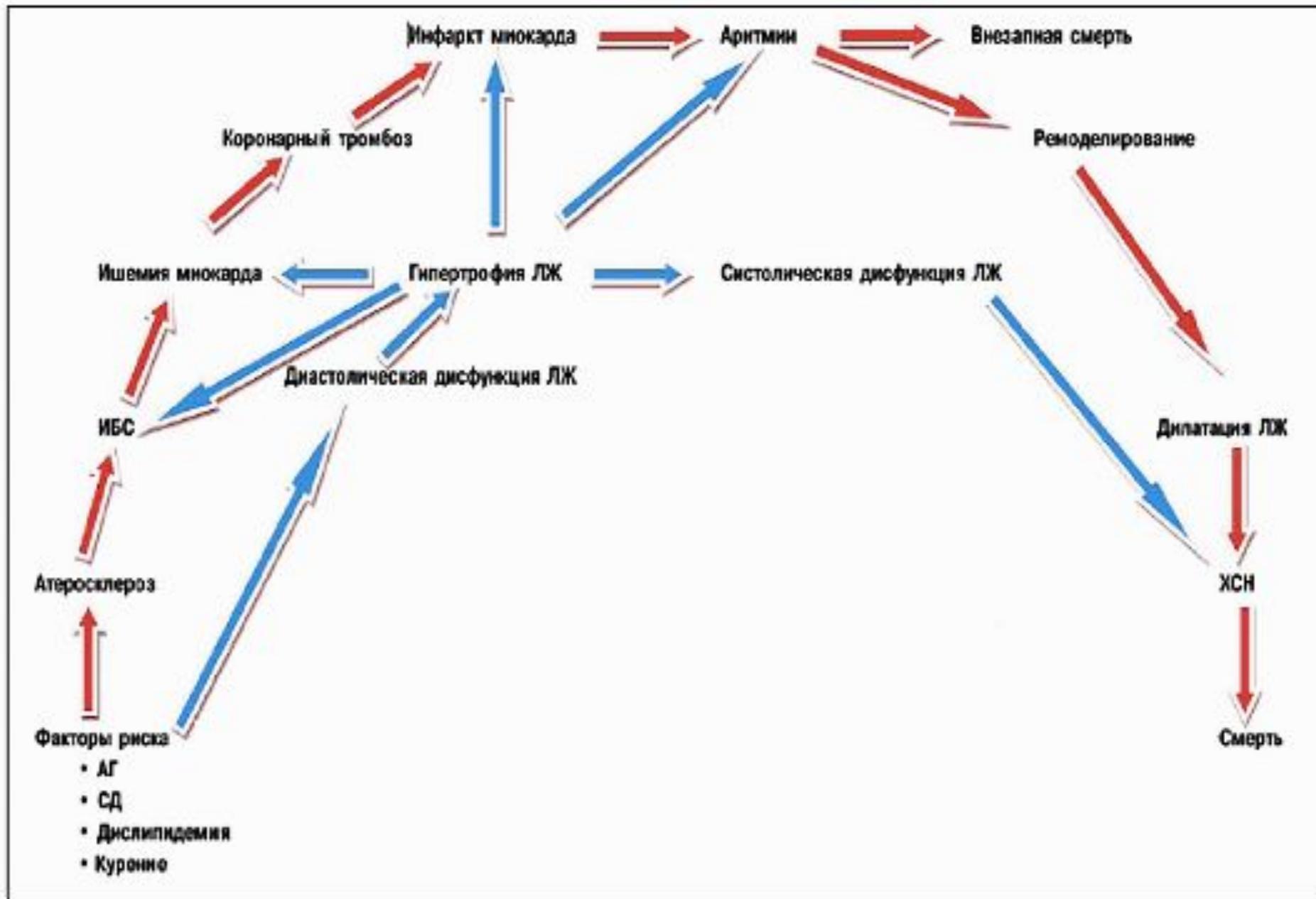
# Патогенез сердечной недостаточности



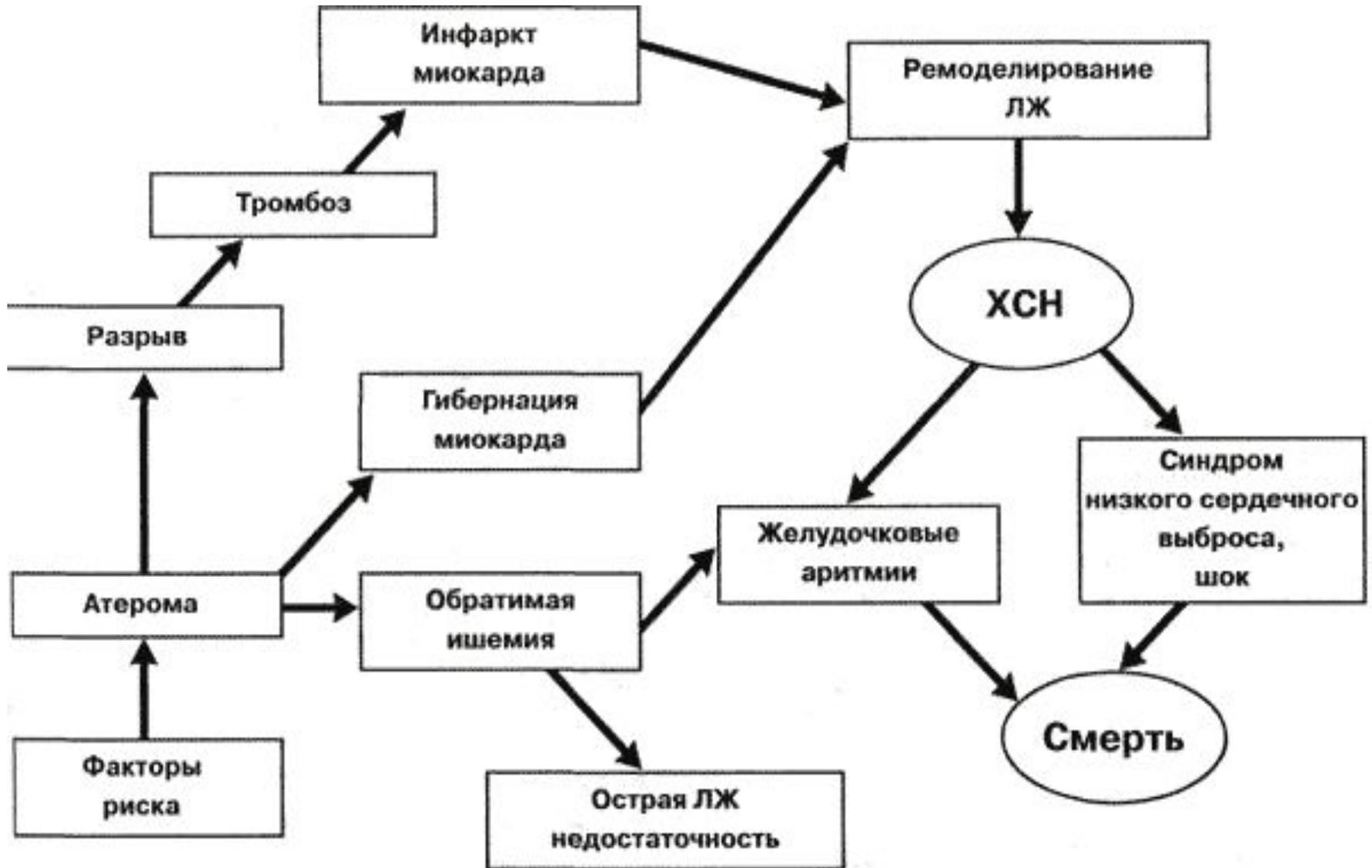
# **Факторы развития и прогрессирования сердечной недостаточности**

- Заболевание сердечно-сосудистой системы.
- Снижение сердечного выброса.
- Задержка натрия и избыточной жидкости в организме.
- Хроническая гиперактивация тканевых нейрогормонов симпато-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

# Схема развития ХСН при ИБС



# Патогенез ХСН при ИБС



# Классификация сердечной недостаточности по стадиям болезни (Старажеско-Васеленко)

(Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ 2018г.)

I стадия	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.
II А стадия	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика умеренно нарушена в одном из кругов кровообращения. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
II Б стадия	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика выражено нарушена в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
III стадия	Конечная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика выражено нарушена в обоих кругах кровообращения. Необратимые изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.

# Классификация ХСН по функциональным классам (ОССН, 2002 г.).

**ФК на фоне лечения может повышаться или снижаться.**

I ФК	Ограничение физической активности отсутствует. Привычная нагрузка не вызывает симптомов СН. Повышенная нагрузка может сопровождаться одышкой или замедленным восстановлением сил.
II ФК	Незначительное ограничение физической активности. В покое симптомы отсутствуют. Привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
III ФК	Заметное ограничение физической активности. В покое симптомы отсутствуют. Физическая активность, меньшая привычной, сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
IV ФК	Невозможность выполнить физическую нагрузку без появления дискомфорта. Симптомы СН присутствуют в покое и усугубляются при минимальной физической активности.

# Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

(Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ 2018г.)

I класс	Имеется заболевание сердца, но оно не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает сильную усталость, сердцебиение и одышку.
II класс	Заболевание сердца приводит к легкому ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Обычная физическая нагрузка вызывает усталость, сердцебиение и одышку.
III класс	Заболевание сердца приводит к значительному ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Активность менее обычной вызывает усталость, сердцебиение или одышку.
IV стадия	Заболевание сердца приводит к тяжелому ограничению любой физической активности. Симптомы сердечной недостаточности и стенокардия появляются в покое. При любой активности симптомы усиливаются.

**Параметры физической активности у больных с различным ФК  
сердечной недостаточности**

(Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ 2018г.)

ФК	Дистанция 6-минутной ходьбы (м)
0	Более 551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	Менее 150

## Осложнения сердечной недостаточности

- Внезапная сердечная смерть.
- Нарушения ритма и проводимости сердца.
- Тромбозы и тромбоэмболии.
- Печеночная недостаточность вследствие застоя крови.
- Сердечная кахексия (истощение организма вследствие нарушения кровообращения) – снижение массы тела, истончение кожи с появлением плохо заживающих язв (глубоких дефектов) вызвана:
  - снижением аппетита вследствие венозного застоя в органах пищеварения;
  - нарушением всасывания жиров;
  - повышением обмена веществ вследствие значительного увеличения работы дыхательных мышц.

# Диагностика сердечной недостаточности

Основана на двух ключевых критериях:

- Характерные симптомы сердечной недостаточности (могут присутствовать в покое и при нагрузке);
- Объективные доказательства того, что эти симптомы связаны именно с заболеванием сердца, а не каких-либо других органов (например, с заболеваниями легких, почек, анемией и др.), выявляемые **ОБЯЗАТЕЛЬНО** в покое. Появление признаков сердечной недостаточности только при нагрузке может свидетельствовать не о сердечной, а о коронарной недостаточности.
- В сомнительных случаях подтверждением диагноза СН является положительный ответ на терапию (например, диуретиками).

## **Опорные точки в постановке диагноза сердечная недостаточность**

- Выявление симптомов СН в покое или при нагрузке.
- Поиск объективных доказательств дисфункции сердца в покое.
- Получение положительного ответа на лечение ХСН.

\* Диагноз ХСН возможен лишь при наличии первых двух критериев.

Терапия начинается после полной уверенности в правильности диагноза.

## Симптомы сердечной недостаточности

- Одышка (91-98,4%)
- Быстрая утомляемость (94,3%)
- Сердцебиение (80,4%)
- Отеки (69%)
- Чувство тревоги (43%)
- Кашель
- Ортопноэ

## Клиническое обследование при ХСН

Внешний вид	Статус питания, вес
Пульс	Частота, ритм, характер
АД	САД, ДАД, пульсовое АД
Задержка жидкости в организме	Давление в шейных венах Периферические отеки Гепатомегалия Асцит
Легкие	ЧДД Хрипы Плевральный выпот
Сердце	Смещение вершины Ритм галопа (III тон сердца) Клапанные шумы

**Шкала оценки клинического состояния при сердечной  
недостаточности  
(ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2018 г.)**

1. Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое

2. Изменился ли за последнюю неделю вес: 0 – нет, 1 – увеличился

3. Жалобы на перебои в области сердца: 0 – нет, 1 – есть

4. В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – две подушки, 2 - просыпается от удушья, 3 - сидя

5. Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя

6. Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – до 1/3, 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких

7. Наличие ритма галопа: 0- нет, 1 - есть

8. Печень: 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см

9. Отеки: 0- нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка

10. Уровень САД: 0 – более 120, 1 – 100-120, 2 – менее 100 мм рт.ст.

Всего баллов

## **Соответствие баллов ШОКС**

- I ФК – 0-3 балла
- II ФК – 4-6 баллов
- III ФК – 7-9 баллов
- IV ФК – более 9 баллов

## **Объективные признаки дисфункции сердца**

- ЭКГ
- Рентгенография ОГК
- ЭхоКГ
- Гиперактивность мозговых натрий-уретических пептидов

# ЭКГ

- Признаки рубцового поражения миокарда
- Изменения сегмента ST
- Фибрилляция предсердий
- Тахи- или брадиаритмии
- Желудочковые аритмии
- Блокада ЛНПГ при ИБС
- ЭКГ-признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка (АГ)
- Отклонение ЭОС влево (АГ)

Нормальная ЭКГ при ХСН является исключением из правил (менее 10%)

## Рентгенография органов грудной клетки

- Кардиомегалия (КТИ более 50%)
- Венозный застой в легких

Нормальные размеры сердца не исключают наличия диастолической ХСН.

# ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ

- Систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ.
- Определение размеров полостей сердца.
- Толщина миокарда.
- Фракция выброса ЛЖ.
- Структура и функция клапанов.
- Состояние перикарда.
- Линейная скорость кровотока в выносящем тракте ЛЖ – снижение менее 15 см/сек свидетельствует о низком ударном объеме.
- Нижняя полая вена – расширение с обратным током крови свидетельствует о высоком давлении в правом предсердии и застое в печени.

Возможно использование чреспищеводной или стресс-ЭхоКГ.

# Чреспищеводная ЭхоКГ при ХСН

- Не является рутинным методом.
- Применяется в следующих случаях:
  - Недостаточно четкое изображение при трансторакальном доступе
  - Осложненное клапанное поражение
  - Подозрение на неисправность протеза митрального клапана
  - Исключение тромбоза ушка левого предсердия при высоком риске тромбоэмболий

# Стресс-ЭхоКГ

Нагрузочная или фармакологическая стресс-ЭхоКГ высокоэффективна для:

- оценки ишемической или неишемической этиологии ХСН;
- оценки эффективности терапевтических или хирургических мероприятий.

# Магнитно-резонансная томография

Наиболее точно вычисляет:

- Объемы сердца
- Толщину стенки сердца
- Массу миокарда ЛЖ
- Состояние перикарда
- Протяженность некроза миокарда
- Кровоснабжение и особенности функционирования миокарда

Ограничения:

- Высокая стоимость
- Тахикардия
- ЭКС

Применяется при недостаточной информативности прочих визуализирующих методик.

## Радиоизотопные методы

- Радионуклидная вентрикулография позволяет изучить перфузию миокарда для оценки его жизнеспособности и степени ишемии.
- Метод мало информативен для оценки объемов камер сердца и расчета тонких показателей систолической и диастолической функции.

## Оценка функции легких

- Применяется для исключения легочного генеза одышки. Пиковая объемная скорость экспираторного потока (PEFR) и FEV<sub>1</sub> при ХСН снижены, но не до такой степени, как при симптоматических обструктивных дыхательных заболеваниях.
- Определение прочих параметров функции легких не имеет значения для диагностики ХСН.

## Гиперактивность мозговых натрий-уретических пептидов (BNP и proBNP)

- Скрининг ранее нелеченных больных.
  - Дифференциальная диагностика сложных форм ХСН (диастолической, асимптоматической).
  - Точная оценка выраженности дисфункции ЛЖ.
  - Определение показаний к терапии ХСН.
  - Оценка эффективности терапии ХСН.
  - Оценка долгосрочного прогноза:  
BNP более 400 пг/мл, NT-proBNP более 2000 пг/мл свидетельствуют о высоком напряжении на стенку желудочков и о наличии ХСН.
- \* BNP менее 100 пг/мл, NT-proBNP менее 400 пг/мл свидетельствуют о низком напряжении на стенку желудочков и об отсутствии ХСН.

# Отклонения от нормы лабораторных показателей при ХСН

- Повышение креатинина более 150 мкмоль/л
- Анемия (гемоглобин менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин)
- Гипонатриемия (менее 135 ммоль/л)
- Гипернатриемия (более 150 ммоль/л)
- Гипокалиемия (менее 3,5 ммоль/л)
- Гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л)
- Гипергликемия (более 6,5 ммоль/л)
- BNP более 400 пг/мл, NT-proBNP более 2000 пг/мл
- Повышение альбумина (более 45 г/л)
- Снижение альбумина (менее 30 г/л)
- Повышение трансаминаз
- Повышение тропонинов
- Повышение или снижение уровня гормонов щитовидной железы
- Изменения в ОАМ (протеинурия, глюкозурия, бактериурия)
- Увеличение МНО (более 2,5)

## Показания к госпитализации при ХСН

- Прогрессирование клинических проявлений;
- Невозможность проведения лечения в амбулаторных условиях;
- Возникновение острой СН;
- Присоединение осложнений ХСН: пневмонии, нарушений ритма, тромбоэмболии;
- Развитие артериальной гипотензии, обмороков.

# **Лечение сердечной недостаточности**

## Цели лечения сердечной недостаточности

- Предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии);
- Устранение основных симптомов (для I-III стадий);
- Замедление прогрессирования заболевания путем защиты органов-мишеней (для I-III стадий);
- Улучшение качества жизни (для IIА-III стадий);
- Уменьшение госпитализаций и расходов (для I-III стадий);
- Улучшение прогноза (для I-III стадий).

## Пути достижения целей при лечении ХСН

- Диета;
- Режим физической активности;
- Психологическая реабилитация, организация врачебного контроля, школ для пациентов;
- Медикаментозная терапия;
- Электрофизиологические методы лечения;
- Хирургические, механические методы лечения.

## **Медикаментозное лечение сердечной недостаточности: основные группы препаратов (степень доказанности А)**

- иАПФ (абсолютно всем больным ХСН);
- АРА II (при непереносимости иАПФ или плюс иАПФ при невозможности назначения антагонистов рецепторов к альдостерону);
- Бета-адреноблокаторы (дополнительно к иАПФ);
- Антагонисты рецепторов к альдостерону (вместе с иАПФ и бета-блокаторами при выраженной ХСН и после ОИМ);
- Диуретики (при задержке в организме воды и натрия);
- Сердечные гликозиды (средство выбора при мерцательной аритмии, с осторожностью в малых дозах – при синусовом ритме);
- Этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот.

# ИАПФ

- Показаны всем больным ХСН независимо от этиологии и стадии процесса.
- Улучшают симптоматику, качество жизни, замедляют прогрессирование заболевания, улучшают прогноз.
- Чем раньше начато лечение, тем больше вероятность продления жизни пациентов.
- иАПФ - самый обоснованный способ лечения ХСН с сохраненной функцией ЛЖ.
- Неназначение иАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.
- Эффективность иАПФ у мужчин выше, чем у женщин.

## **Главные механизмы действия ИАПФ при сердечной недостаточности:**

- 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.

# **ИАПФ с позиций «доказательной медицины» в лечении сердечной недостаточности**

- ИАПФ рекомендованы, как препараты первой линии у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ <45%) как при наличии так и при отсутствии симптоматики (Класс I, уровень A).
- ИАПФ необходимо титровать до доз, которые показали свою эффективность в крупных трайловых исследованиях (Класс I, уровень A).
- Асимптоматичные пациенты с документированной дисфункцией ЛЖ должны получать ИАПФ с целью замедления/предотвращения развития СН. ИАПФ снижают риск ИМ и внезапной смерти у таких больных (Класс I, уровень A).
- При отсутствии задержки жидкости ИАПФ назначаются самостоятельно, при наличии отёков – в комбинации с диуретиками (Класс I, уровень B).

## **Основные правила по использованию ИАПФ при ХСН**

- ИАПФ показаны всем больным ХСН: при любой этиологии и при любой стадии процесса.
- ИАПФ эффективны даже при начальных стадиях ХСН и при бессимптомной дисфункции ЛЖ, а также при ХСН с сохраненной систолической функцией сердца.
- До назначения ИАПФ следует исключить двусторонний стеноз почечных артерий и тяжелую анемию (ИАПФ могут снижать уровень гемоглобина).
- ИАПФ также противопоказаны при уровне креатинина  $>220$  мкмоль/л или СКФ  $<30$  мл/мин, уровня калия  $>5$  ммоль/л.

**NB! Не назначение ИАПФ больным ХСН не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти больных!**

## Рекомендации по назначению иАПФ

- Начало терапии с малых доз с постепенным увеличением до оптимальных 1 раз в 2-3 дня, при системной гипотонии – не чаще 1 раза в неделю;
- Начинать терапию вечером в горизонтальном положении (меньше риск снижения АД);
- Оценить необходимость применения и дозу диуретиков и вазодилататоров;
- Не допускать чрезмерного диуреза перед началом лечения;
- При существенном ухудшении функции почек лучше использовать фозиноприл или спираприл, или снизить дозу иАПФ вдвое, или заменить иАПФ на АРА II (лучше всего – кандесартан);
- Избегать назначения калийсберегающих диуретиков в начале лечения иАПФ, особенно у больных с уровнем калия плазмы выше 5,2 мкмоль/л;
- Избегать назначения НПВП;
- Контролировать АД и содержание электролитов крови через 2 недели

# Стратегия улучшения результатов лечения сердечной недостаточности ИАПФ

- Увеличение части пациентов, получающих ИАПФ (ХСН ишемической и неишемической этиологии);
- Более раннее начало лечения (бессимптомная дисфункция ЛЖ, ХСН I ст., ОИМ);
- Достижение целевых доз ИАПФ;
- Совместное использование с  $\beta$ -блокаторами, диуретиками, АА;
- Использование ИАПФ, доказавших свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях.

## **Осложнения иАПФ**

- Повышение уровня креатинина (5-15% при быстром повышении дозы) и 1-2% при медленном титровании).
- Сухой кашель (реже всего у фозиноприла). Замена на АРА II.
- Системная гипотония.

## **Абсолютные противопоказания к иАПФ**

- Ангионевротический отек
- Беременность
- Двусторонний стеноз почечных артерий

# Начальная и поддерживающая дозы иАПФ при лечении больных с сердечной недостаточностью

<b>Препарат</b>	<b>Начальная доза, мг/сут</b>	<b>Целевая доза, мг/сут</b>
Эналаприл	2,5	10-20 × 2р/день
Лизиноприл	2,5	20
Рамиприл	1,25	5 × 2р/день
Каптоприл	6,25 (в 3 приёма)	50 × 3р/день
Трандолаприл	1	4

<i>Фозиноприл</i>	5	40
<i>Периндоприл</i>	2	8
<i>Квинаприл</i>	5	20 × 2р/день

## Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА )

- Доказано снижение смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ для кандесартана (атаканда).
- Стартовая доза 4 мг 1 раз в сутки.
- Доза удваивается при стабильном АД и отсутствии осложнений каждые 3-5 дней до достижения дозы 16 мг 1 раз в сутки.
- У больных с высоким уровнем АД максимальная дозы 32 мг 1 раз в сутки.
- При исходной гипотонии лучше начать с 2 мг/сутки.
- Валсартан и лозартан также доказали свою эффективность, но в менее крупных исследованиях.
- Эффективность АРА у женщин такая же, как у мужчин (в отличие от иАПФ).
- Можно назначать АРА дополнительно к иАПФ, но предпочтительнее сочетание иАПФ с бета-блокаторами и антагонистами рецепторов к альдостерону.
- При непереносимости антагонистов рецепторов к альдостерону возможно применять комбинацию иАПФ и АРА (не как стартовая терапия – больше побочных эффектов, а добавление АРА больным, находящимся на длительном лечении иАПФ).

## АРА, рекомендованные для лечения и профилактики сердечной недостаточности:

Препарат	Суточная доза (мг)
Препараты с доказанным влиянием на смертность/частоту госпитализаций	
<i>Кандесартан цилексетил</i>	4-32
<i>Валсартан</i>	80-320
Применение возможно, но доказательная база недостаточна	
<i>Олмесартан</i>	20-40
<i>Лосартан</i>	50-100
<i>Ирбесартан</i>	150-300
<i>Тельмисартан</i>	40-80

# Бета-адреноблокаторы

- Главные средства лечения ХСН наряду с иАПФ
- Должны применяться всем больным ХСН, не имеющим противопоказаний.
- Назначаются дополнительно к иАПФ или АРА II.
- До начала лечения пациенты должны быть относительно стабильны.
- Лечение начинается с небольших доз.
- Доза удваивается до достижения средней терапевтической не чаще, чем 1 раз в две недели.
- В процессе лечения могут развиваться преходящие нарушения: гипотония, брадикардия, нарастание СН.
- Если при декомпенсации ХСН пациент нуждается в инотропной поддержке, то средством выбора являются сесинтезаторы кальция (левосимендан), так как их эффект не зависит от степени блокады бета-адренорецепторов.

# Положительное действие $\beta$ -адреноблокаторов при ХСН обеспечивается тремя основными путями:

## 1. Действием на миокард

- Защита от токсического действия кальция (взаимодействуя с  $\beta$ -рецепторами в последующем тормозит повышение Ц\_АМФ и перегрузку клеток ионами кальция)
- Снижение (уменьшение) ишемии миокарда – отрицательный инотропный эффект, удлинение диастолы
- Восстановление ритма сердцебиений

## 2. Нейроэндокринные воздействия – снижение норадреналина и ангиотензина II

## 3. Гемодинамические влияния

# Гемодинамическое влияние бета-адреноблокаторов

## Быстрое действие

- Снижение минутного объема и сердечного выброса (отрицательный инотропный эффект)
- Повышение сосудистого системного сопротивления (блокада периферических  $\beta_2$ -рецепторов)

## Длительные эффекты

- Замедление ЧСС на 20%
- Повышение АД в связи с улучшением работоспособности ЛЖ (увеличение МО, ФВ, сердечного индекса)

## Двуфазность влияния бета-блокаторов на центральную гемодинамику у больных сердечной недостаточности

- В первые две недели лечения сердечный выброс может снижаться (за счет снижения сократимости и ЧСС), а клинические симптомы нарастать.
- В последующем за счет уменьшения тахикардии и потребления миокардом кислорода гибернированные кардиомиоциты восстанавливают сократимость и сердечный выброс начинает расти. Причем **карведилол** позволяет добиться большего прироста ФВ, чем гликозиды.

# Рекомендованные бета-блокаторы при сердечной недостаточности

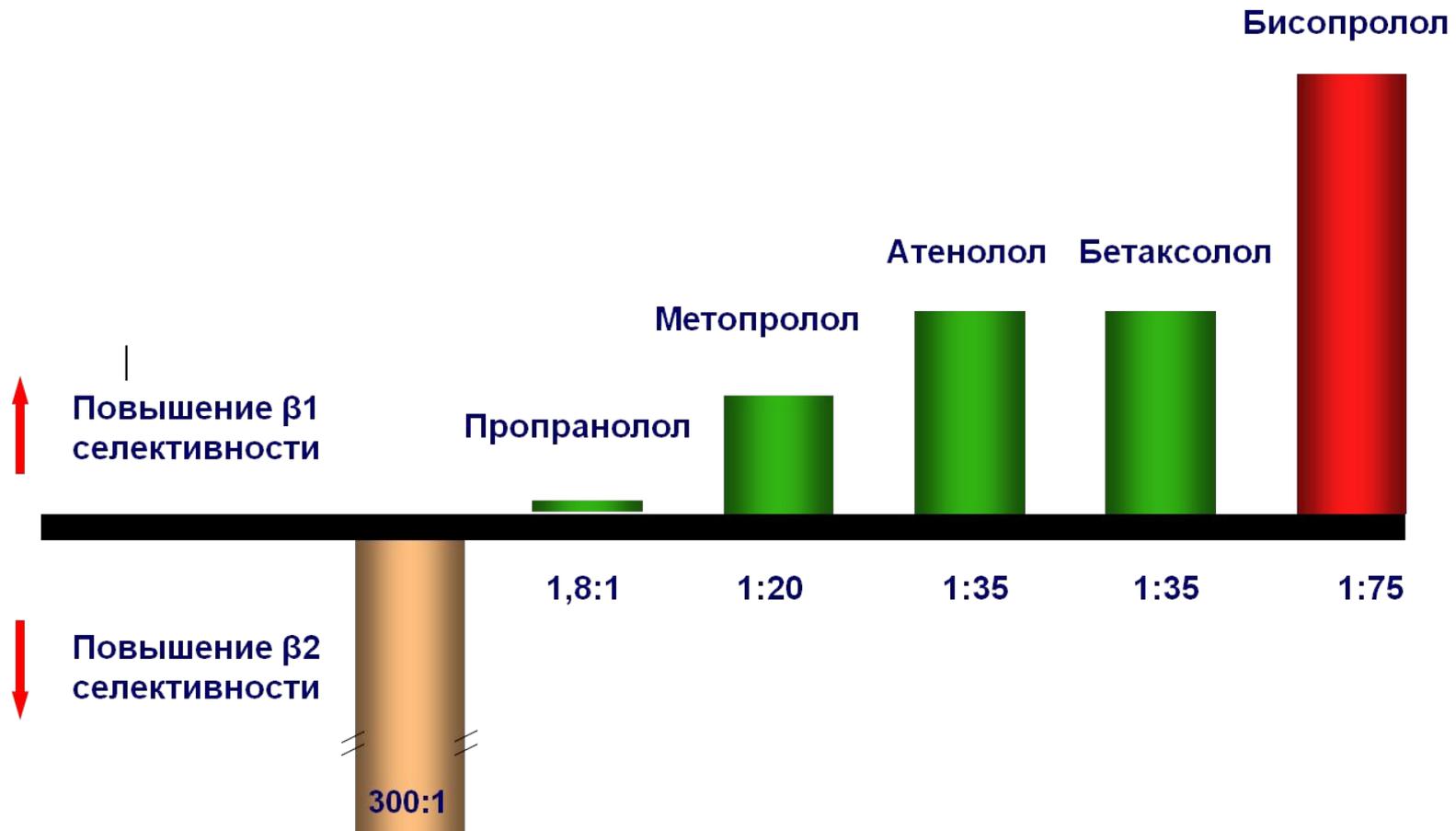
- Метопролола сукцинат (кардиоселективный бета1-блокатор).
- Бисопролол (кардиоселективный бета1-блокатор).
- Карведилол (некардиоселективный с дополнительными свойствами альфа1-блокатора, антиоксиданта и антипролиферативного средства).
- Эффективны, безопасны, улучшают прогноз и снижают число госпитализаций.

## Рекомендованные бета-блокаторы при сердечной недостаточности (доза – мг/сут)

Препарат	Нач. доза	Тер. доза	Макс.доза
Метопролола сукцинат	12,5	100	200
Бисопролол	1,25	10	10
Карведилол	3,125 х 2 раза	25 х 2 раза	25 х 2 раза
Небиволол (у больных старше 70 лет)	1,25	5	10

# Бисопролол

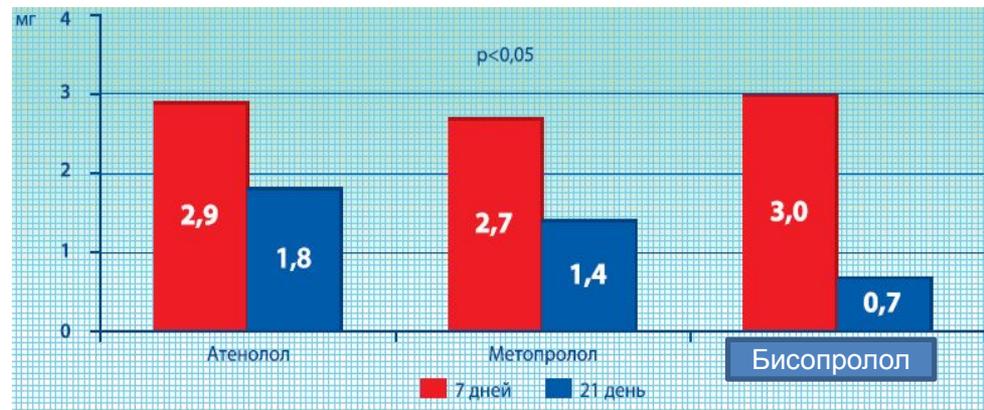
Обладает максимальной кардиоселективностью среди всех  $\beta$ -адреноблокаторов, поэтому при его применении риск развития класс-специфических побочных эффектов минимален



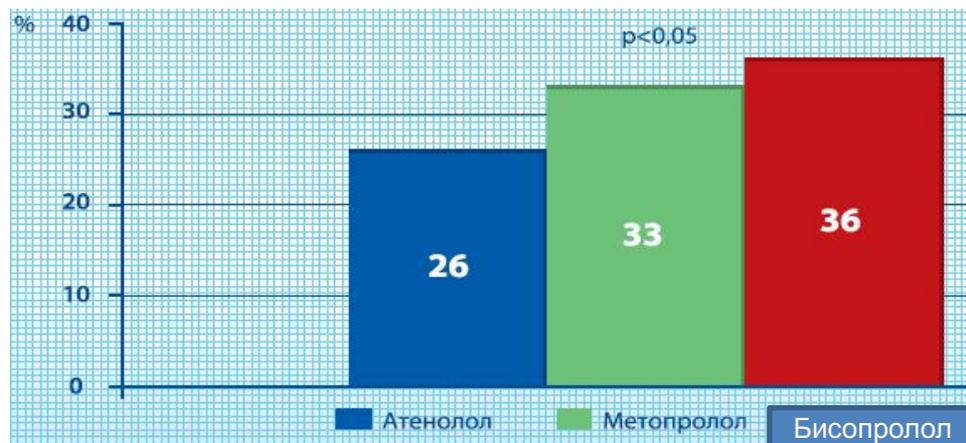
# Бисопролол

- Уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка.
- Обладает высокой антиангинальной активностью (максимально снижает потребность в нитратах).
- Обеспечивает максимальный прирост толерантности к физической нагрузке.
- Обеспечивает оптимальный суточный профиль АД.
- Улучшает качество жизни у больных с ИБС и сопутствующими заболеваниями.

Снижение потребности в нитратах в ранние сроки ОИМ на фоне применения различных  $\beta$ -адреноблокаторов



Прирост толерантности к физической нагрузке у пациентов после ОИМ на фоне применения различных  $\beta$ -адреноблокаторов



## **Не рекомендованные бета-блокаторы при сердечной недостаточности**

- Атенолол и метопролола тартрат противопоказаны.
- Небиволол не снижает общую смертность, но уменьшает число внезапных смертей и повторных госпитализаций. Может применяться у больных старше 70 лет.

# Правила безопасного лечения бета-блокаторами больных сердечной недостаточности

1. Пациент должен находиться на терапии иАПФ или АРА II.
2. Стабильное состояние без внутренней инотропной поддержки и выраженных застойных явлений на фоне диуретиков.
3. Начинать с небольших доз, удваивая их не чаще, чем 1 раз в 2 недели.
4. В начале лечения и процессе титрования возможны гипотония, брадикардия, нарастание СН. Целесообразны:
  - Контроль симптомов, АД, ЧСС;
  - При нарастании симптомов – увеличение дозы диуретиков и иАПФ, при неэффективности – временное снижение дозы бета-блокатора;
  - При развитии гипотонии – уменьшение дозы вазодилататоров, при неэффективности – временное снижение дозы бета-блокатора;
  - При брадикардии – уменьшение дозы или прекращение приема препаратов, урежающих ЧСС, при необходимости – уменьшение дозы или отмена бета-блокатора;
  - По достижении стабильного состояния – возобновление лечения и/или продолжение титрования дозы бета-блокатора.
5. Если при декомпенсации ХСН пациент нуждается в инотропной поддержке, то средством выбора являются синтезаторы кальция (левосимендан), так как их эффект не зависит от степени блокады бета-адренорецепторов.

## **В особом наблюдении во время терапии бета-блокаторами нуждаются пациенты**

- С тяжелой сердечной недостаточностью (ФК III-IV);
- С СН неизвестной этиологии;
- С отменой бета-блокаторов в прошлом в связи с развитием побочных эффектов или обострения симптоматики сердечной недостаточностью.

## **Преимущества классических блокаторов $\beta_1$ и $\beta_2$ -адренорецепторов в лечении декомпенсированных больных**

- Не происходит чрезмерного увеличения плотности  $\beta$ -рецепторов;
- Уменьшается синтез норадреналина в миокарде (преимущественно за счет блокады пресинаптических  $\beta_2$ -рецепторов);
- При длительном лечении достоверно снижается синтез норадреналина;
- Более существенно растет толерантность к физической нагрузке.

## При назначении $\beta$ -блокаторов у больных с НК для уменьшения осложнений необходимо:

- Лечение должно начинаться с малых доз (1/8 средней терапевтической дозы) с медленным титрованием дозировок (удвоение дозы через 2-3 недели при отсутствии противопоказаний).
- Наиболее вероятен эффект у больных с тяжелой недостаточностью кровообращения III-IV ФК, ФВ <30% и тахикардией (>80 уд. в мин.).
- При сопутствующих желудочковых нарушениях ритма сердца обычно эффективны некардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, особенно соталол с дополнительными свойствами антиаритмика.
- У больных с умеренной ХСН при отсутствии противопоказаний можно предпочесть назначение карведилола, обладающего дополнительно к блокаде  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ - рецепторов целым комплексом свойств (вазодилатация, антиоксидантные Э.)
- Назначение  $\beta$ - адреноблокаторов должно осуществляться «сверху» (дополнительно) к лечению ИАПФ, мочегонными, а при необходимости сердечными гликозидами.

## Антагонисты альдостерона

- Спиринолактон 25-50 мг 1 раз в сутки применяется 1 раз в сутки для длительного лечения больных с ХСН ФК III-IV дополнительно к иАПФ и бета-блокаторам в качестве нейрогуморального модулятора, позволяющего наиболее полно блокировать РААС, улучшать течение и прогноз ХСН.
- При обострении явлений декомпенсации возможно повышение дозы до 100-300 мг (4-12 таблеток) в сутки утром или в два приема (утро + обед) на период 1-3 недели с последующим снижением дозы.

# Критерии эффективности спиронолактона

- Увеличение диуреза на 20-25%.
- Уменьшение жажды, сухости во рту, «печеночного» запаха изо рта.
- Отсутствие снижения концентрации калия и магния в сыворотке крови, несмотря на достижение положительного диуреза (выделено больше, чем выпито).

При использовании высоких доз верошпирона более 4-6 недель возрастает риск осложнений (гиперкалиемии, гинекомастии).

# Эплеренон

Новый антагонист альдостерона – эплеренон – снижает риск смерти, в том числе внезапной, у пациентов, перенесших ОИМ и имеющих ХСН ФК II.

# Диуретики

- Применяются вместе с иАПФ для устранения отечного синдрома и улучшения клинической симптоматики.
- Лечение начинается лишь при клинических признаках застоя (стадия II А)
- Начало лечения – с применения слабейшего из эффективных у конкретного больного препарата. Предпочтение отдается тиазидным диуретикам (гипотиазид). Лишь при их неэффективности – переход на мощные петлевые диуретики (фуросемид).
- Ежедневный прием диуретиков, обеспечивающий отрицательный водный баланс 800-1000 мл. Контроль массы тела (NB!)/
- При лечении рефрактерного отечного синдрома – фуросемид в/в + тиазидный диуретик + верошпирон + диакарб (3 таблетки в сутки 3-4 дня 1 раз в две недели для преодоления рефрактерности к мочегонным). При гипотонии в комбинацию добавляются стероиды.
- Диуретики у женщин быстрее и чаще вызывают гипокалиемию, что может привести к удлинению QT и нарушениям ритма сердца.
- Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза больных.

## Рекомендуемые дозы диуретиков (мг/сут)

Препарат	Начальная доза	Макс. доза
Гидрохлортиазид (гипоtiaзид)	25	75-100
Фуросемид (лазикс)	20-40	250-500
Торасемид (диувер)	5-10	100-200

Ацетазоламид (диакарб) применяется в качестве дополнительного средства при длительном применении мощных диуретиков (подкисляет среду, повышает чувствительность к петлевым диуретикам). Доза: 250 мг 2-3 раза в сутки 3-4 дня с перерывом не менее 2-х недель. Обязателен больным с ХСН и легочной патологией. 250 мг за 1 час до сна уменьшает явления ночного апноэ (имеется у 40% больных ХСН).

## Алгоритм назначения диуретиков в зависимости от ФК сердечной недостаточности

I ФК	Не лечить мочегонными
II ФК без застоя	Не лечить мочегонными
II ФК с застоем	Тиазидные диуретики, при их неэффективности - петлевые
III ФК декомпенсация	Тиазидные (петлевые) + спиронолактон (100-300 мг/сут)
III ФК поддерживающее лечение	Тиазидные (петлевые) + спиронолактон (малые дозы) + диакарб
IV ФК	Петлевые (иногда два петлевых – фуросемид и урегит)+ тиазидные + спиронолактон + диакарб

При появлении устойчивости к мочегонному препарату нарушается одно или несколько указанных ниже звеньев общего процесса:

1. Путь введения (диуретик должен попасть в организм).
2. Абсорбироваться и попасть в кровоток.
3. Профильтроваться и попасть в почечные канальцы.
4. Активно влиять на специфические транспортеры (переносчики электролитов в апикальной мембране клеток почечных канальцев).

## **Причинами, которые приводят к рефректорному отечному синдрому, являются:**

- Прогрессирование ХСН;
- Появление и прогрессирование почечной недостаточности;
- Гипотония;
- Гиперактивация нейрогормональных систем;
- Наличие дисбаланса электролитов и нарушение кислотно-щелочного состояния;
- Дис- и гипопропротеинемия;
- Развитие толерантности к действию диуретиков.

## **Различают два вида рефрактерности к лечению мочегонными:**

### **1. “Ранняя” (торможение)**

Развивается через несколько дней активной диуретической терапии. Причиной является активация нейрогормональных систем и реакция на гиповолемию.

### **2. ” Поздняя” рефрактерность к лечению мочегонными**

Развивается через несколько месяцев и связана с гипертрофией эпителиальных клеток в ответ на постоянную повышенную абсорбцию электролитов.

## Преодоление рефрактерности к диуретикам:

1. Строгое ограничение приема соли, а не жидкости!
2. Назначение мочегонных средств только внутривенно.
3. Применение высоких доз мочегонных. Имеются сообщения о преодолении рефрактерности к терапии при назначении 2000 мг фуросемида (Лазикса).
4. Создание условий для нормализации давления:
  - отказ от приема вазодилататоров, наиболее часто это нитраты, назначаемые без показаний, лишь из-за диагноза ИБС;
  - при необходимости использование стероидных гормонов (преднизолон в/в 180-240 мг и перорально 30 мг), кордиамина;
  - в критических ситуациях применяется внутривенная капельная инфузия допамина с “почечной скоростью” 0,5-2,0 мг/кг/мин, длительностью до 1 суток (увеличивается почечный кровоток, клубочковая фильтрация несколько уменьшается проксимальная реабсорбция).

## **Преодоление рефрактерности к диуретикам:**

5. Нормализация нейрогормонального профиля (назначение ИАПФ и антагонистов альдостерона). Спиронолактон необходимо назначать утром во время максимального циркадного повышения уровня альдостерона. Необходимо помнить, что он начинает действовать через 3 дня при пероральном приеме, поэтому его лучше вводить в/в.
6. Нормализация белкового профиля-применение альбумина (200-4000 мл в сутки), что увеличивает скорость фильтрации диуретиков.
7. При достаточном уровне АД дополнительное назначение препаратов, увеличивающих скорость клубочковой фильтрации (положительные инотропные препараты, эуфиллин).
8. Комбинирование нескольких диуретиков, например, с ингибиторами карбоангидразы, что позволяет избежать алкалоза.

# Сердечные гликозиды

- Улучшают симптоматику.
- Уменьшают частоту госпитализаций.
- Не влияют на выживаемость.

## Рекомендации:

- Только малые дозы дигоксина – до 0,25 мг в сутки в два приема (действует как нейрогормональный модулятор, оказывает слабое инотропное действие и не вызывает нарушений ритма)
- Дигоксин – препарат первой линии при фибрилляции предсердий (замедляет АВ-проводимость и снижает ЧСС).
- Сочетание с бета-блокаторами эффективно, так как обеспечивает лучший контроль ЧСС, снижает риск опасных желудочковых аритмий, уменьшает вероятность обострения коронарной недостаточности.
- Сердечные гликозиды наиболее эффективны у больных с низкой ФВ (менее 25%), кардиомегалией (КТИ более 55%), неишемической этиологией ХСН.
- У женщин сердечные гликозиды чаще вызывают интоксикации и смертельны осложнения, поэтому им следует назначать более низкие дозы и контролировать уровень дигоксина в крови.

## Эфиры омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

- Влияют на жировой обмен и свертываемость крови. За счет этого они увеличивают срок жизни, снижают риск развития инфаркта миокарда и инсульта.
- Снижают риск общей смерти больных ХСН на 9%.
- Снижают количество госпитализаций при ХСН на 8%.
- Количество побочных эффектов меньше, чем у плацебо.
- Рекомендованы всем больным декомпенсированной ХСН в дозе 1 мг/сутки.

## **Дополнительные группы препаратов (степень доказанности В):**

- **Статины**
- **Непрямые антикоагулянты**

## **Рекомендации по применению статинов у больных с риском или развившейся сердечной недостаточности**

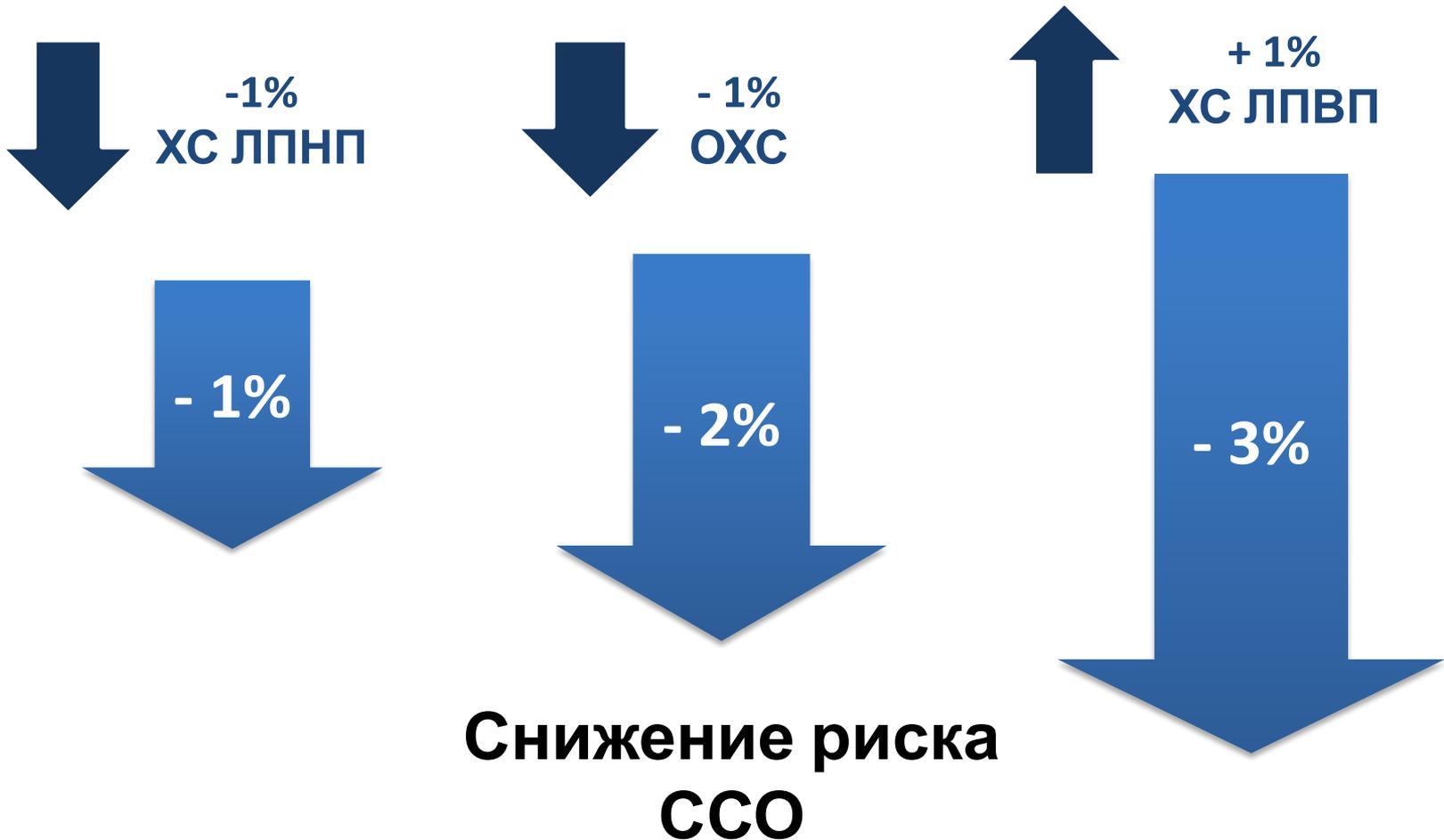
- Статины – эффективное средство профилактики ХСН у больных ИБС.
- При развившейся ХСН статины не улучшают прогноз.
- Если пациент получал статины, терапию нужно и безопасно продолжать при развитии ХСН.

## Статины

- Дополнительно улучшают прогноз только больных ХСН ишемической этиологии.

Препарат	Суточная доза, мг
Аторвастатин	10-20
Правастатин	20-40
Розувастатин	5-10
Симвастатин	10-40
Флувастатин	40-80

# Коррекция липидного спектра снижает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО)



## Оптимальные значения липидных параметров. Европейские и российские рекомендации

Липидные параметры	У больных без ИБС, ммоль/л (мг/дл)	У больных ИБС и др. БСК
Общий ХС	$\leq 5,0$ (190)	$\leq 4,5$ (175)
ХС ЛПНП	$\leq 3,0$ (115)	$\leq 2,5$ (100)
ХС ЛПВП	Мужчины $> 1,0$ (40) Женщины $> 1,2$ (45)	
Триглицериды	$< 1,7$ (150)	

# Розувастатин

- Статин 4 поколения – максимальная эффективность и безопасность.
- Быстрое начало действия (90% эффективности через 2 недели терапии), быстрая стабилизация атеросклеротической бляшки.
- Отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий – препарат выбора при лечении пациентов с дислипидемией и сопутствующей патологией

## Безопасность терапии статинами

- При уровне общего холестерина менее 3,2 ммоль/л от применения статинов лучше воздержаться.
- В первые 3 месяца лечения статинами больных ХСН необходим регулярный контроль трансаминаз и КФК.
- Причины прекращения лечения статинами при ХСН:
  - повышение АСТ и АЛТ более чем в 3 раза от исходного;
  - повышение КФК в 10 раз выше нормы;
  - появление мышечных болей.

# **Антикоагулянты: обоснованность их назначения при сердечной недостаточности**

- При ХСН возрастает риск тромбозов и инсультов.
- 40% больных ХСН имеют признаки тромбоза глубоких вен.
- 5,5% больных декомпенсированной ХСН имеют ТЭЛА.
- 40% пациентов с клинически выраженной ХСН имеют постоянную или пароксизмальную мерцательную аритмию.

# **Провокаторы тромбозов и эмболий при сердечной недостаточности**

- Дегидратационная терапия (чем обильнее диурез, тем опаснее).
- Постельный режим.

Предотвращение тромбозов и эмболий у пациентов с ХСН  
-для предотвращений тромбозов и эмболий у пациентов с ХСН,  
находящихся на постельном режиме, показано лечение  
низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином) в течение 2-3  
недель.

## Непрямые антикоагулянты (варфарин, синкумар)

- Обязательны для лечения больных фибрилляцией предсердий и повышенным риском тромбоэмболий.
- Факторы повышенного риска тромбоэмболий:
  - Пожилой возраст
  - Наличие тромбоэмболий в анамнезе
  - Сведения об инсультах и транзиторных нарушениях мозгового кровообращения
  - Наличие внутрисердечных тромбов
  - Фракция выброса резко снижена (ниже 35%)
  - Расширение камер сердца (КДР более 6,5 см)
  - Наличие в анамнезе операций на сердце
- Обязателен контроль МНО 1 раз в месяц (поддержание МНО в пределах 2,0-3,0).

## **Антитромбоцитарные препараты: показания при сердечной недостаточности**

- Максимально редкое назначение минимально эффективных доз.
  - Аспирин, как и все НПВП, блокирует циклооксигеназу, что ослабляет эффект иАПФ, диуретиков, альдактона, бета-блокатора с вазодилатирующими свойствами (карведилола).
  - Клопидогрель достигает антиагрегационного эффекта другими механизмами, однако клинических подтверждений его эффективности при ХСН нет.
- При ИБС (особенно у пациентов, перенесших ОИМ) они могут назначаться в виде:
  - Ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут.
  - Клопидогрель 75 мг/сут.

# **Возможность замены антикоагулянтов на антитромбоцитарные препараты**

## **У пациентов с мерцательной аритмией**

Непрямые антикоагулянты при ХСН у пациента с мерцательной аритмией не могут быть заменены антитромботическими средствами, так как эффективность снижается, а риск кровотечений не отличается.

## **У пациентов с синусовым ритмом**

- Доказательств эффективности применения антикоагулянтов у пациентов с синусовым ритмом (даже при дилатации сердца и наличии тромбов) в настоящее время нет.
- Применение антикоагулянтов больным ХСН с синусовым ритмом – в компетенции лечащего врача.

**Медикаментозное лечение сердечной недостаточности:  
Вспомогательные средства (степень доказанности С),  
применяемые в определенных клинических ситуациях**

Группа препаратов	Клиническая ситуация
Периферические вазодилататоры (нитраты)	Сопутствующая стенокардия
Блокаторы медленных кальциевых каналов – длительно действующие дигидропиридины	Стенокардия, стойкая АГ, легочная гипертензия, выраженная клапанная регургитация
Антиаритмические средства (особенно III класса – амиодарон, соталол)	При жизнеугрожающих желудочковых аритмиях
Антиагреганты	Вторичная профилактика после перенесенного инфаркта миокарда
Негликозидные инотропные стимуляторы	При обострении ХСН, протекающие с низким сердечным

## Периферические вазодилататоры (нитраты)

- Не входят в число препаратов, используемых для лечения ХСН.
- Не влияют на прогноз, количество госпитализаций, прогрессирование болезни.
- Должны применяться у больных ХСН как можно реже, так как:
  - снижают эффективность иАПФ,
  - повышают риск гипотонии.

Назначаются пациентам с ХСН только при наличии доказанной ИБС и стенокардии, которая проходит именно от нитропрепаратов.

# Блокаторы медленных кальциевых каналов

1. Длительно действующие дигидроперидины (амлодипин, фелодипин)

- не ухудшают прогноз,
- могут улучшить клинику и
- уменьшить выраженность декомпенсации.

Показания к применению длительно действующих дигидроперидинов (на фоне основных средств лечения):

- Наличие упорной стенокардии
- Наличие сопутствующей стойкой гипертензии
- Высокая легочная гипертензия
- Выраженная клапанная регургитация

**Амлодипин применяется в начальной дозе 5 мг/сутки, оптимальной – 10 мг/сутки.**

2. Короткодействующие дигидроперидины при ХСН противопоказаны!!!

# Антиаритмические средства

Подавляющее число больных ХСН имеют опасные для жизни желудочковые нарушения ритма.

- Лечить только опасные для жизни и симптомные желудочковые аритмии.
- Антиаритмики I класса (блокаторы натриевых каналов) и IV класса (недигидропирединовые АК) противопоказаны.
- При неэффективности II класса (бета-блокаторы) применяется III класс (амиодарон, соталол).
- Средство выбора при ХСН ФК I-II – амиодарон (у 40% вызывает нарушения функции щитовидной железы и пр.).
- При ХСН ФК III-IV амиодарон противопоказан (ухудшает прогноз).
- Соталол – альтернатива амиодарону, т.к. дает меньше ПЭ.
- Имплантация кардиовертера-дефибриллятора – наиболее оправданный метод профилактики внезапной смерти у больных ХСН с жизнеугрожающими аритмиями.

## **Дозы антиритмиков при сердечной недостаточности**

- Амиодарон - до 100/200 мг/сутки (режим малых доз).
- Соталол – начальная доза 20 мг 2 раза в сутки, терапевтическая 80 мг 2 раза в сутки, максимальная 160 мг 2 раза в сутки.

## Негликозидные инотропные средства при сердечной недостаточности

- Кратковременно улучшают гемодинамику и клиническое состояние больных с обострением декомпенсации.
- При долгосрочном наблюдении повышают риск смерти больных ХСН.
- Даже кратковременная инотропная поддержка при декомпенсации может негативно влиять на отдаленный прогноз.
- При критическом состоянии лучше использовать сенситизатор кальция левосимендан (болюс 12 мкг/кг, затем в/в капельно 0,1-0,21 мкг/кг/мин).
- Левосимендан максимально улучшает гемодинамику и не имеет негативных взаимодействий с бета-блокаторами (в отличие от добутамина).

# Оптимальные комбинации основных средств лечения ХСН

Комбинация препаратов	Показания к назначению
ИАПФ	ХСН I ФК, ремоделирование ЛЖ
ИАПФ + БАБ	ХСН I (реже II ФК) без застоя
ИАПФ + диуретик	ХСН II ФК с начальной гипергидратацией
ИАПФ + диуретик+ СГ	ХСН II ФК и выше с мерц. аритмией
ИАПФ + диуретик + БАБ	ХСН II ФК и выше с синусовым ритмом
ИАПФ + диуретик + альдактон	Редко при III ФК и отсутствии тахикардии
ИАПФ+ диуретик+СГ+альдактон	ХСН III ФК и выше, противопоказ. к БАБ
ИАПФ + диуретик + БАБ + альдактон	ХСН III ФК и выше и противопоказания к сердечным гликозидам
ИАПФ + диуретик + СГ + БАБ	ХСН III - IV ФК (можно и при II ФК)
ИАПФ + диуретик + СГ + БАБ	ХСН III - IV ФК (можно и при II ФК)

## Средства, не рекомендованные при ХСН

- Глюкокортикоиды. Используются только при упорной гипотонии и выраженном отечном синдроме для облегчения лечения иАПФ, мочегонными и бета-блокаторами. Риск опасных для жизни осложнений.
- НПВП, в том числе аспирин в дозе более 325 мг/сут. В период декомпенсации ухудшают клиническое состояние, увеличивают задержку жидкости вплоть до отека легких.
- Трициклические антидепрессанты.
- Антиаритмики I класса.
- БМКК: группа верапамила и дилтиазема, а также короткодействующие дигидроперидины.

Спасибо за внимание!