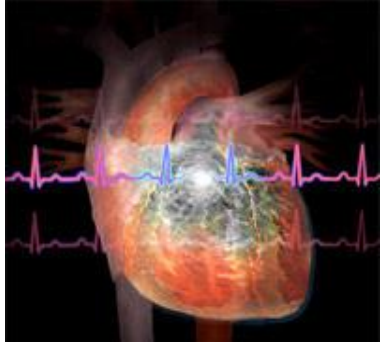
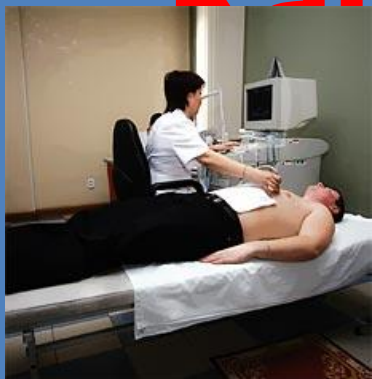


ТЕМА ЛЕКЦИИ:

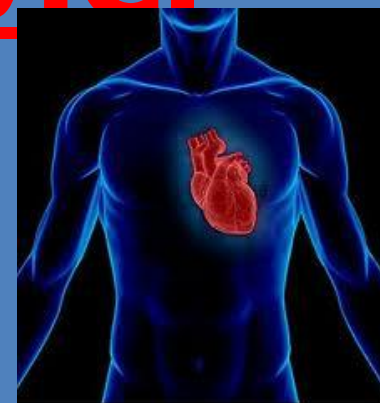


Лекарственные средства, применяемые при хронической и острой сердечно-сосудистой недостаточности

Кардиотонические ЛС.



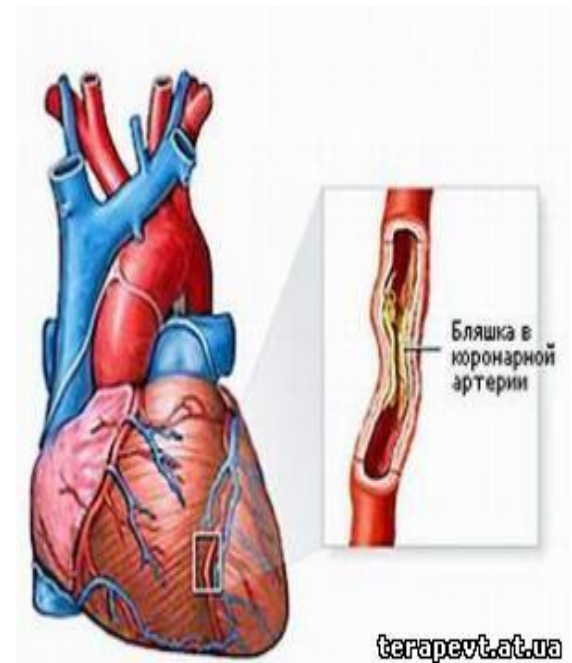
Проф. Грек О.Р.



Сердечная недостаточность (СН)

- это снижение сократительной функции миокарда (декомпенсация).

СН ведет к ССН - неспособности системы кровообращения доставлять органам и тканям необходимое количество крови !!



Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность

**Снижение
сократимости**



**Снижение минутного
объема сердца**

**Нарушение
гемодинамики**

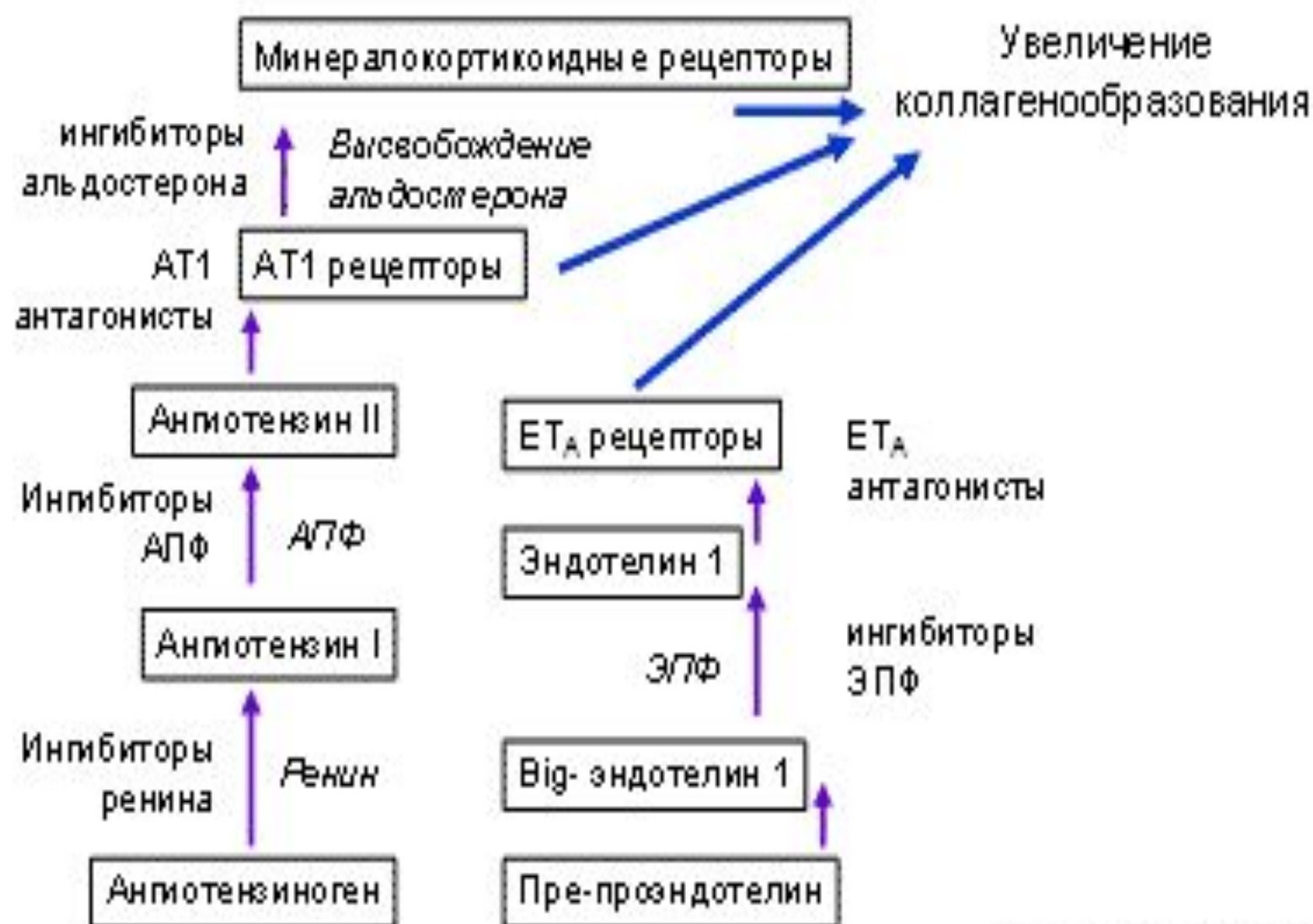
**Стимуляция
симпато-
адреналовой
системы**



**Бетаблокаторы
Ингибиторы АПФ
Ингибиторы
рецепторов АТ
Блокаторы КК
Диуретики
Кардиотонические
ср-ва**



**Стимуляция
ренин-
ангиотензин-
альдостероно-
вой системы**



РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ



Этиология СН (две группы причин):

1. Первичные поражения миокарда:

(миокардиты и др.) – «ремоделирование» - преобладание дилатации над гипертрофией.

2. Вторичные (перегрузка миокарда):

- «Перегрузка давлением» (АГ, стеноз);

- «Перегрузка объемом» крови (клапанная недостаточность).

По скорости развития заболевания различают острую (минуты - дни) и хроническую (месяцы -годы) сердечную недостаточность.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

**СН болеют ~ 10% пожилых людей
(0,5-2% всей популяции ~ 2 млн.чел. в РФ).**

**Смерть - через ~1,7-3,2 года после Ds.
(при отсутствии лекарственной помощи больным)**

**Затраты на лечение СН ~ 1-2% всех
расходов ЗО.**

Цели фармакотерапии ХСН

1. Уменьшение симптоматики ХСН и
улучшение качества
жизни пациентов !!
2. Замедление прогрес-
сирования функциональ-
ных нарушений в сердечно-
сосудистой системе !!
3. Снижение смертности
больных ХСН !!



Классификация ЛП в терапии СН

Базисные ЛС !!

1. Инотропные (кардиотонические)

а) **сердечные гликозиды**
(**Дигоксин, Строфантин**)



б) стимуляторы бета1 адренорецепторов миокарда
(**Добутамин, Допамин**)

в) ингибиторы ФДЭ III (Милринон)

г) сенситизаторы кальция (**Левосимендан**)

Классификация ЛП в терапии СН

2. Диуретики (фуросемид,
гидрохлортиазид)



3. Ингибиторы АПФ (Каптоприл,
Лизиноприл, Эналаприл, Периндоприл)

4. Бета- адреноблокаторы (Карведилол,
Бисопролол, Метопролол)

Классификация ЛП (продолжение)

Дополнительные ЛС в терапии ХССН

1. Блокаторы рецепторов АТ (Лазартан,
Валсартан)

2. Блокаторы кальциевых каналов
(Амлодипин!!)

3. Блокаторы альдостероновых
рецепторов (Спиронолактон)

Новые ЛП в лечении ХССН и ОСН

(Находятся на разных стадиях клинического изучения)

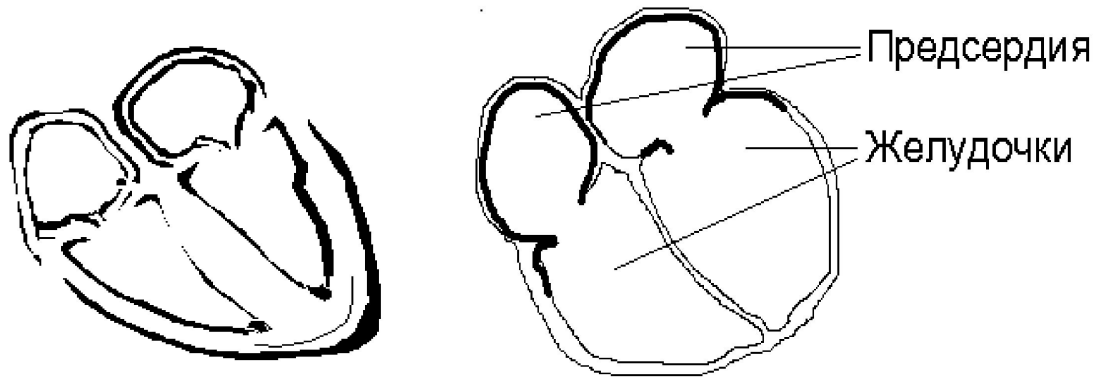
1. Блокаторы рецепторов эндотелина – **БОСЕНТАН, АМБРИСЕНТАН**
2. Аналог эндогенного мозгового натрий уретического пептида - **НЕСЕРЕТИД** (одобрен для лечен. **ОСН**)
3. Блокаторы рецепторов вазопрессина – **(ТОЛВАПТАН, КОНИВАПТАН)**
4. Селективный блокатор альдостерон. рецепторов - **(ЭПЛЕРЕНОН)**
5. Ингибиторы нейтральной эндопептидазы **(ОМАПАТРИЛАТ)**

Виды СН – с преимущественным поражением

1. Левых или 2. Правых отделов сердца, и
3. Тотальную (полную) СН.

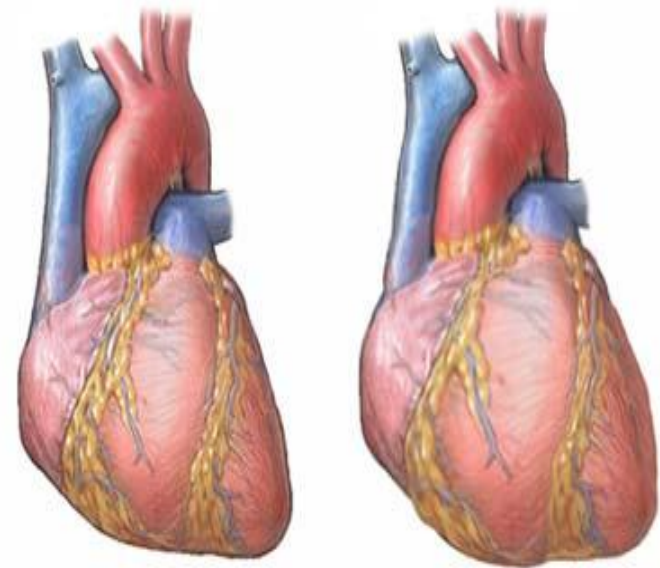
Проявления СН -

1. Одышка (ЛЖ СН). 2. Отеки (ПЖ СН). 3. Цианоз.



Normal heart

Enlarged heart due to cardiomyopathy



ADAM.

Нормальный миокард и миокард при тотальной сердечной недостаточности

Степени тяжести – I (компенсированная), II А, II Б, III. III степень тяжести (декомпенсация) – показание к пересадке

Патогенетические принципы лечения СН

1. Увеличение силы сокращения миокарда
(кардиотонические ЛС!!);
2. Уменьшение перегрузки сердца объемом;
увеличенным ОЦК (диуретики!!);
3. Снижение перегрузки сердца давлением
(увеличенное АД при АГ) -
(сосудорасширяющие средства!!)

Патогенетические принципы лечения СН (продолжение)

4. Восстановление дисфункции нейрогуморальных и нейро-гормональных систем регуляции у б-х ХСН (РААС тканевой и плазменной, кининовой, адренергической, пептидэргической натрий-уретической регуляции и др.)

Бета-адреноблокаторы высокая степень достоверности !! ХСН I-III степени^A

Ингибиторы АПФ высокая степень достоверности !! ХСН I-III степени^A

С позиций доказательной медицины (ЕВМ)

достоверность условно разделяют на 4 уровня: А, В, С и D

A	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров
B	Умеренная достоверность	Основана на результатах нескольких независимых РКИ
C	Ограниченная достоверность	Основана на результатах КИ без рандомизации
D	Неопределенная достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов

∴

Базисные ЛС включенные в стандарт
лекарственной помощи больным ХССН !!

Лекарственная группа

Лекарственные препараты

**Сердечные
гликозиды**

Дигоксин, Строфантин

Ингибиторы АПФ

**Каптоприл, Лизино-
прил , Эналаприл**

β-адреноблокаторы

**Бисопролол, Карведилол,
Метопролол**

Диуретики

Гидрохлортиазид

Дополнительные ЛП в лекарственной помощи больным ХСН !!

Лекарственные группы

Лекарственные препараты

Блокаторы

АТ-рецепторов

Лазартан, Валсартан

**Блокаторы Ca^{2+}
каналов**

Амлодипин

**Блокаторы рецепто-
ров альдостерона**

**Спиронолактон
(Верошпирон)**

Кардиотонические средства

– это ЛС, повышающие силу сокращений миокарда при острой или хронической сердечной недостаточности, независимо от изменений пред- и постнагрузки на сердце.

Кардиотонический (положительный инотропный) эффект ЛП проявляется в 2-х вариантах:

1 вариант:

Характеризуется увеличением силы и снижением частоты сердечных сокращений.

При хронических формах тотальной сердечной недостаточности с учащенным ритмом (*тахикардией*).

Применяют гликозидные инотропные средства, не ↑ кислородный запрос.

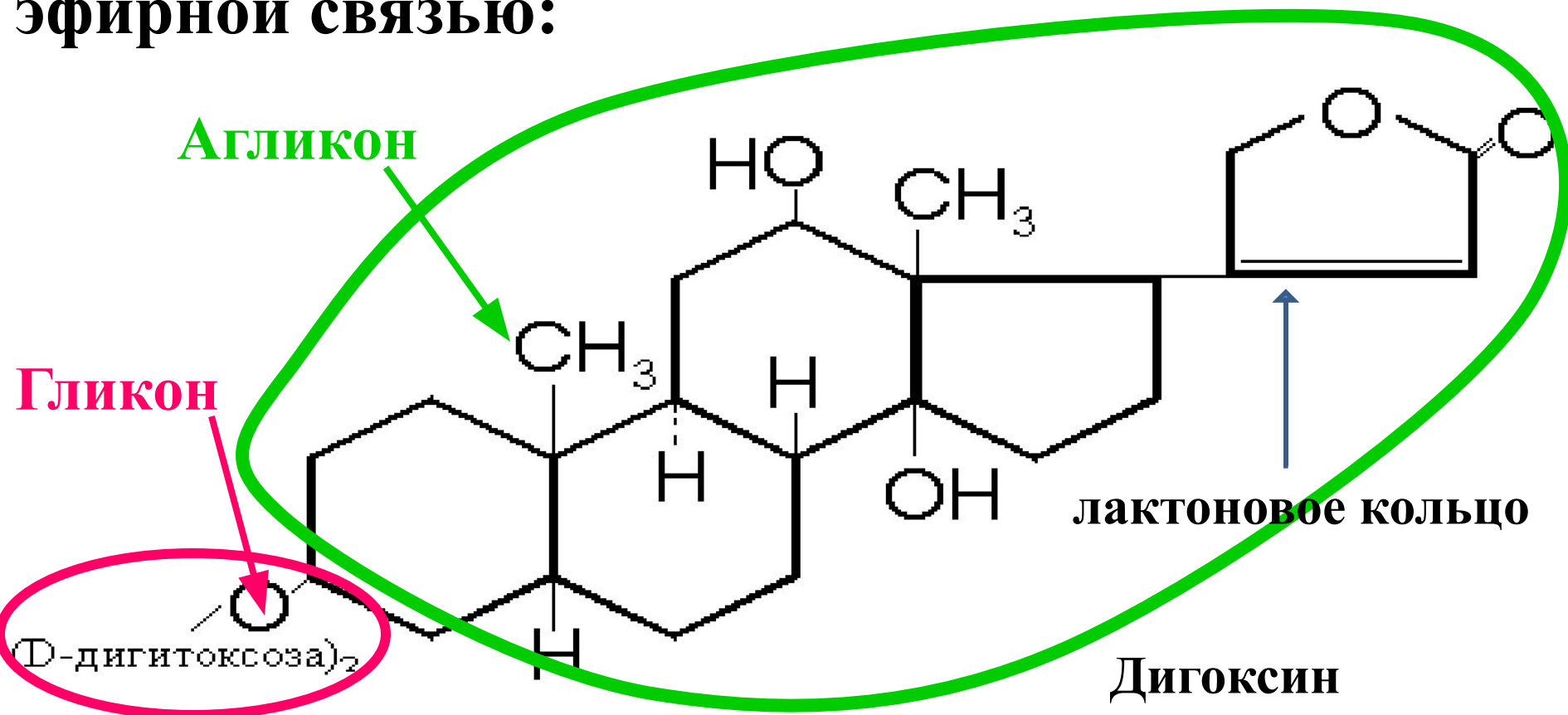
2-ой вариант: кардиотонического действия лекарственных препаратов:

Характеризуется увеличением силы и частоты сердечных сокращений.

Применяют при **острых формах левожелудочковой сердечной недостаточности (отеке легких!!)** с редким ритмом (*брадикардией*).

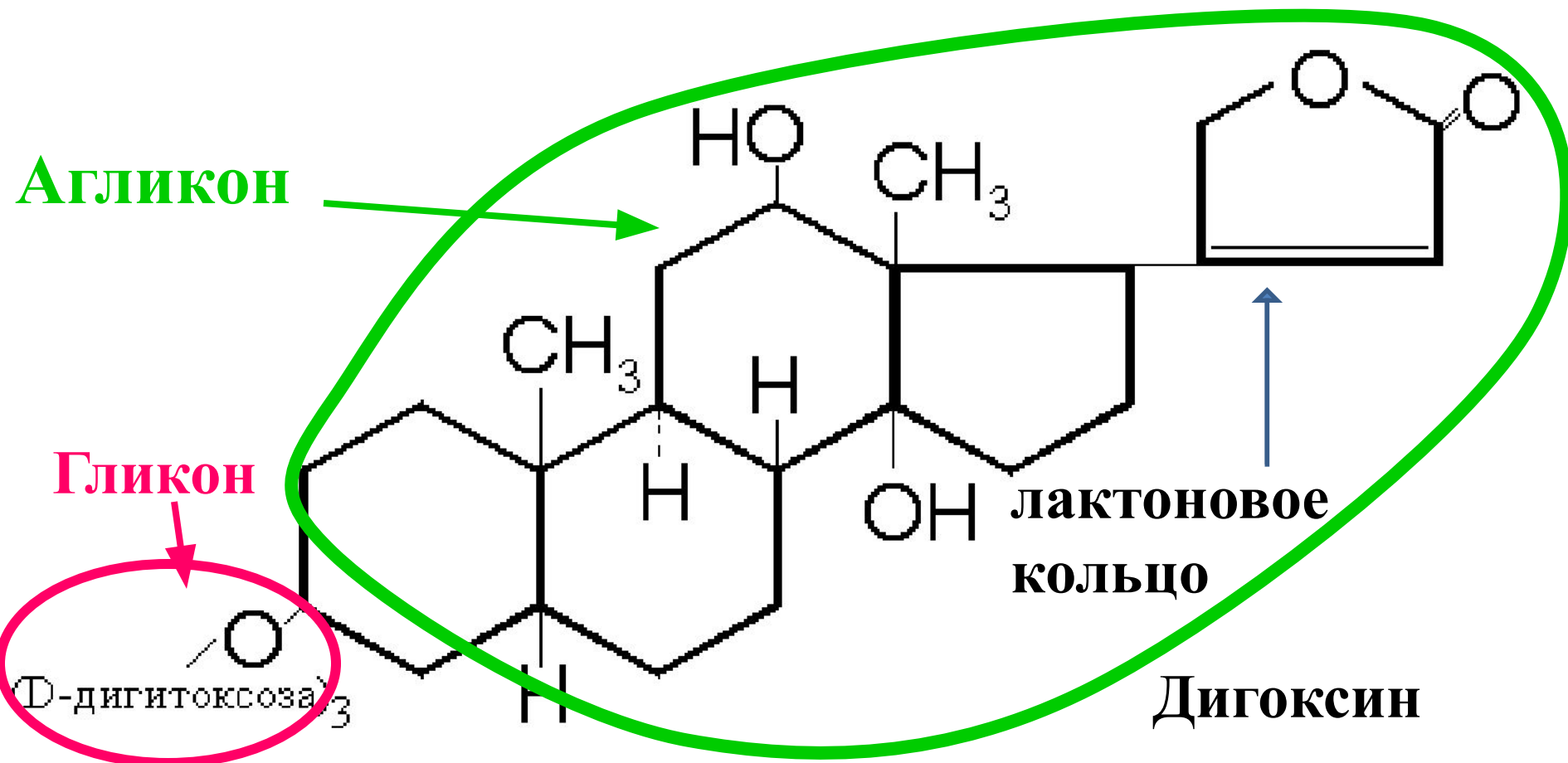
Применяют **негликозидные!, адреномиметические! инотропные средства.**

I. Гликозидные инотропные средства (сердечные гликозиды, греч. *glykys* - сладкий) - это кардиотонические средства природного происхождения, безазотистые молекулы которых состоят из двух частей, соединенных эфирной связью:



Гликозидные инотропные средства (СИ)

1. Агликон (генин, несхаристая часть - 5-, или 6- членное лактоновое кольцо) - структура, обеспечивающая фармадинамику СИ.



Гликозидные инотропные средства (СГ)

2. Гликон (сахаристая часть - рамноза, дигитоксоза) – обеспечивает фармакокинетику сердечных гликозидов (полярность, растворимость в воде, липидах и способность к кумуляции)



Классификация сердечных гликозидов

I. СГ с 5-членным лактоновым кольцом «карденолиды»:

1. Неполярные (липофильные- содержат 1 ОН-группу – Дигитоксин, таблетки 0,0001
2. Умеренно полярные (содержат 2 ОН – группы) -
Дигоксин (*Ланикор*) таблетки - 0,125, 0,25 и 0,0625 мг.,- ампулы 1 мл. 0,025% р-ра
Ланатозид С (*Целанид*) таблетки - 0,25 мг.

Классификация СГ (продолжение)

3. Полярные (водорастворимые-4-5 гидроксильных групп)

Строфантин К— р-р в амп. 1 мл. 0,025%
или 0,05 %

Убаин (Строфантин G),
Коргликон



II. СГ с 6-членным лактоновым кольцом

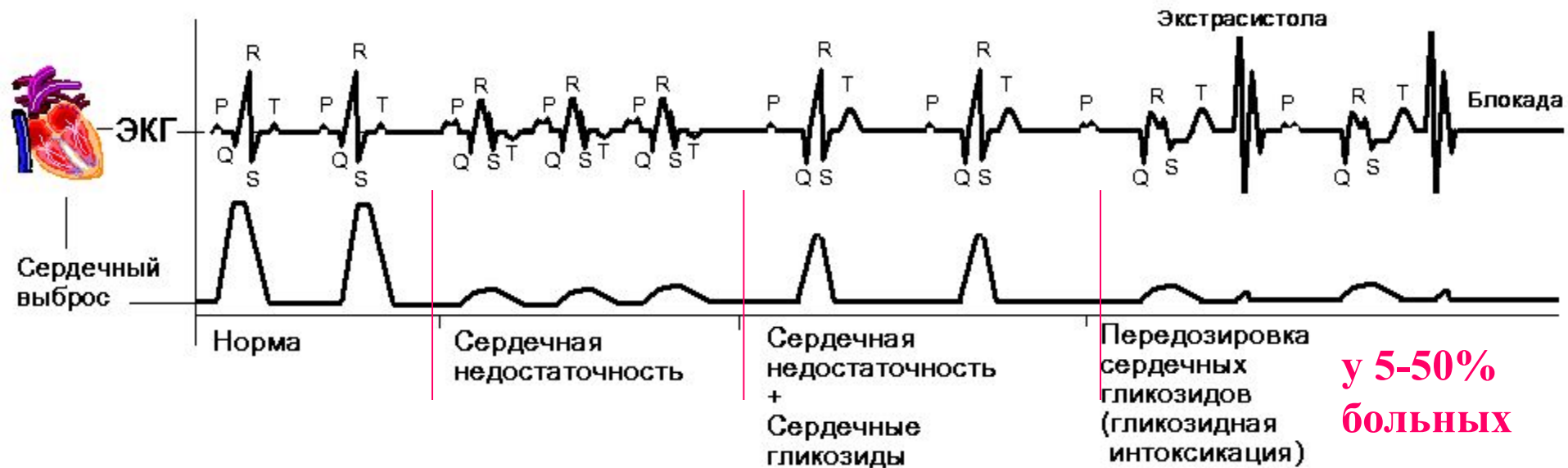
«бафадииенолиды»: Препараты морского лука

Мепросцилларин (*Клифт*) - не ↓ ЧСС,
СГ морозника и секрета кожных желез жаб (*Bufo*)

Эффекты СГ на декомпенсированный миокард:

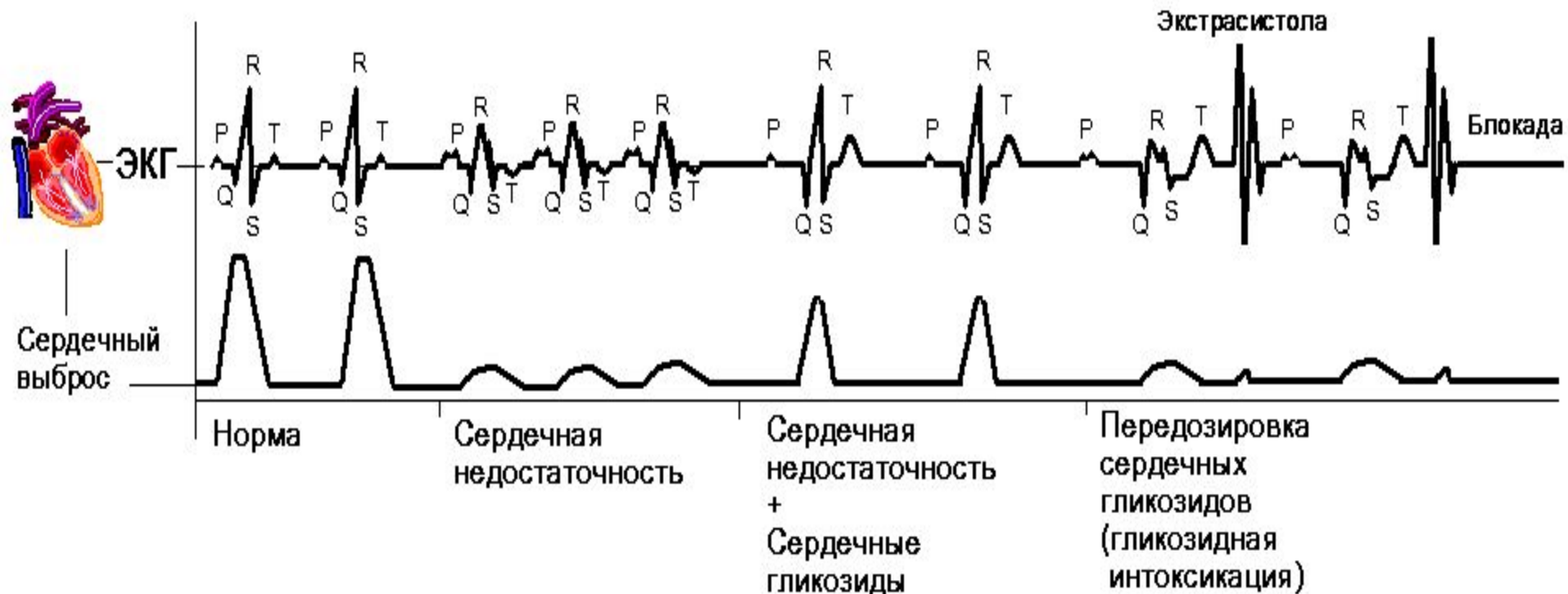
1. Положительный инотропный эффект – **увеличение силы!!** сердечных сокращений.

2. Отрицательный хронотропный эффект - **урежение сердечного ритма и удлинение диастолы!!**.



Эффекты СГ на сердце (продолжение)

3. Отрицательный дромотропный эффект - прямое угнетающее влияние на проводимость в атриовентрикулярном узле - от синусового узла («водителя ритма») к рабочему миокарду.



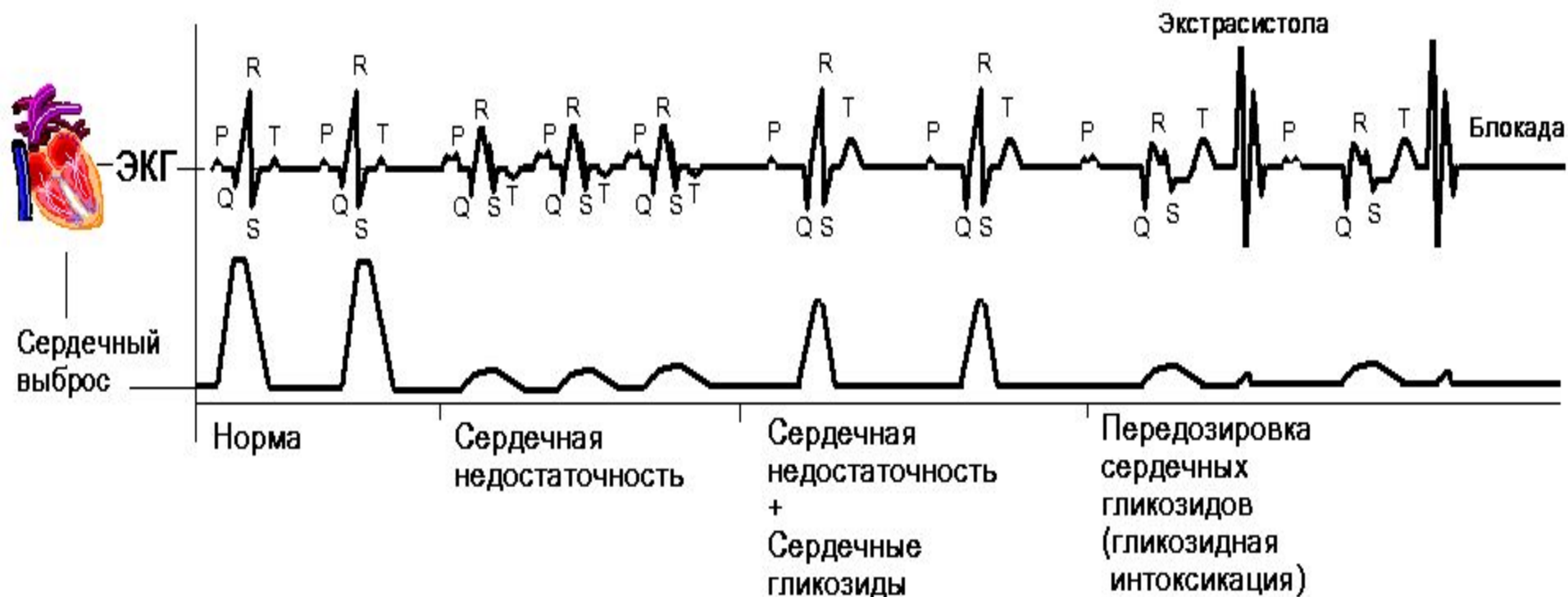
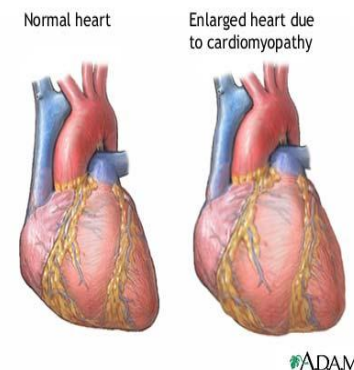
Эффекты СГ на сердце (продолжение)

4. Положительный батмотропный эффект

увеличение возбудимости! миокарда

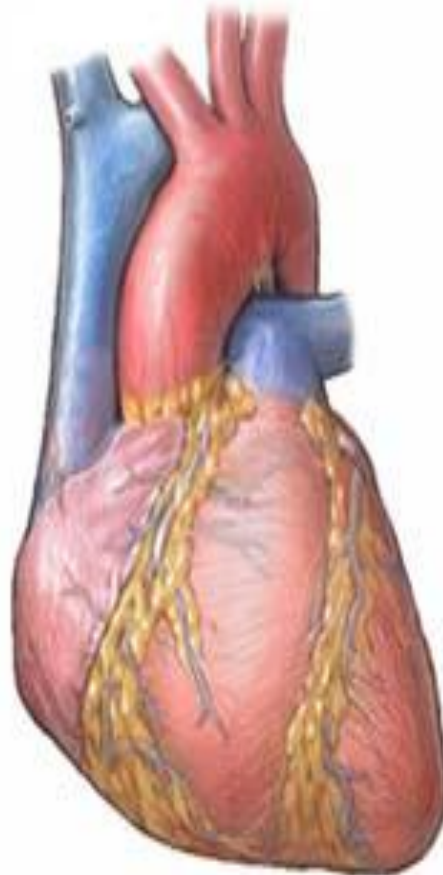
5. Положительный тонотропный эффект

увеличение тонуса миокарда

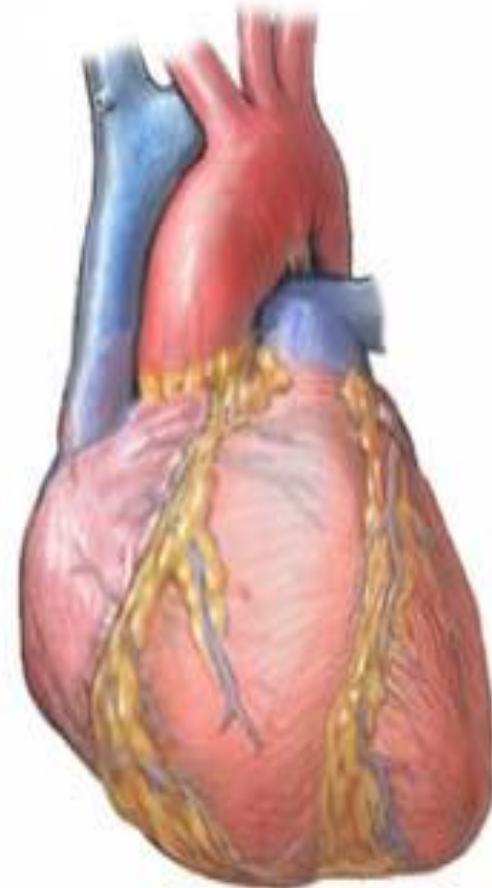


Положительный **тонотропный** эффект

Normal heart



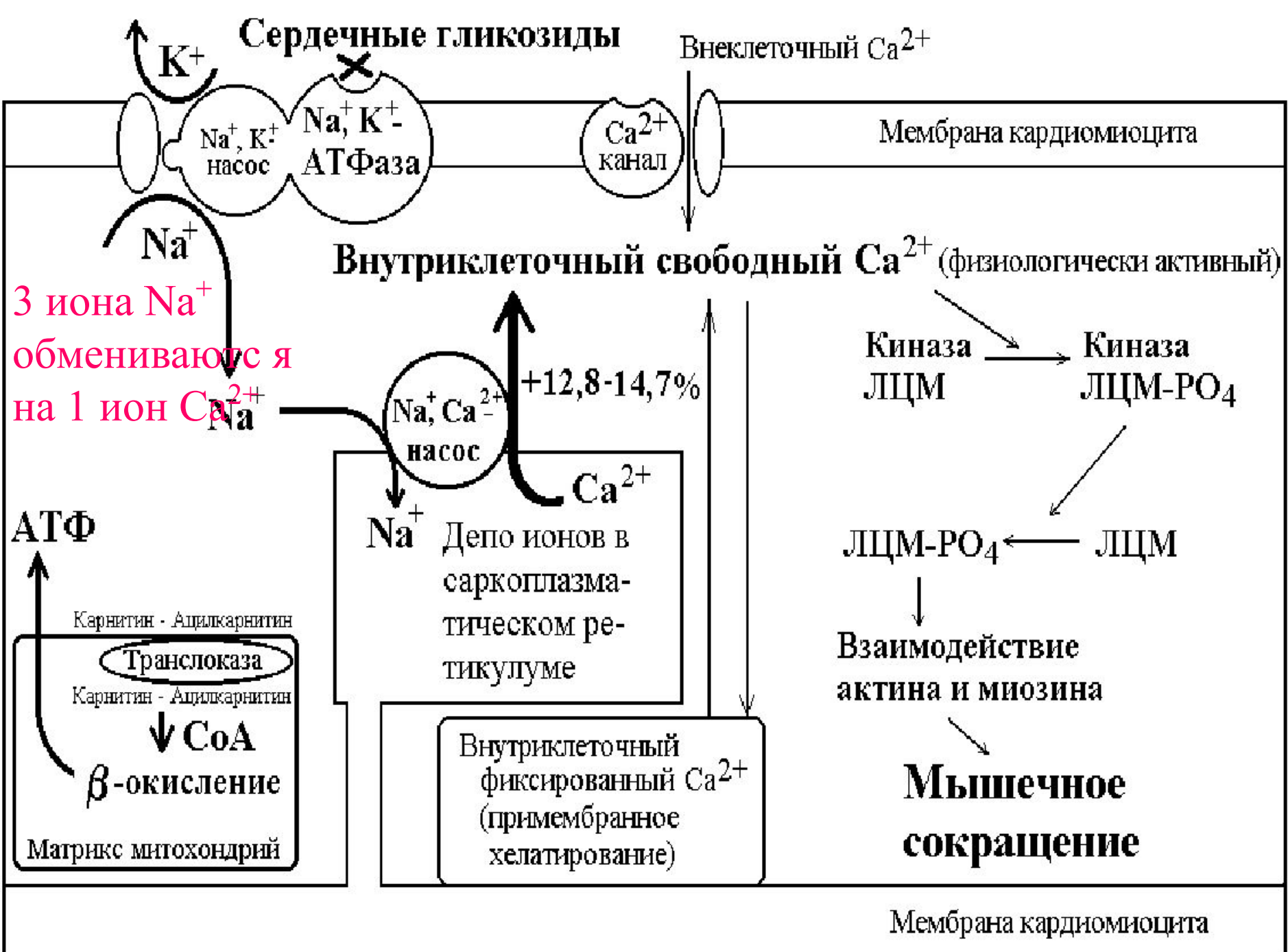
Enlarged heart due to cardiomyopathy



Механизм положительного инотропного эффекта сердечных гликозидов

Обратимая (~на 35%) блокада фосфорилированной формы Na^+, K^+ -АТФазы. Лактонное кольцо СГ связывается с SH-группами α -субъединицы фермента Na^+, K^+ -АТФ-азы.

Ионы K^+ - ослабляют действие СГ (дефосфорилируют Na, K -АТФазу)



Фармакокинетика СГ:

Дигоксин – умеренно полярный (3 гидроксильных группы), наиболее широко применяемый. Биодоступность из ЖКТ 60-85%, коэффициент элиминации 20%
 $C_{\text{тер}} = 1-2 \text{ нг/мл}$. $T_{1/2} = 32-48 \text{ часов}$.
Внепочечное выведение ~ 20 - 25%.
Однократно введенная доза присутствует в организме 5-6 суток

	Начало действия	T_{max}
Внутрь	30-120 мин	8 часов
Внутривенно	5-30 мин	3 часа

Фармакокинетика СТ:

Дигитоксин – неполярный (1 гидроксильная группа), с наибольшей продолжительностью действия. Хорошо всасывается из ЖКТ биодоступность - 95-100%. Начало действия – 1-4 часа, пик действия – через 8-14 часов.

- Коэффициент элиминации (за 24ч.) – **7-10% !!**
- Период полувыведения $T_{1/2} =$ **8-9 сут. !!**
- Полное выведение **2-3 недели !!**

Фармакокинетика СТ:

Строфантин К - полярный (5 гидроксильных групп) - кумуляция слабая, инотропный эффект максимальный. Биодоступность из ЖКТ в кровь 7%, вводится только внутривенно. Начало действия - 2-10 минут, продолжительность действия 1,5 часа.
 $T_{1/2} = 20-24$ ч., коэффициент элиминации 40%



Показания к применению СГ

- 1. Хроническая застойная СН II-III функциональных классов, с систолической дисфункцией левого желудочка с выбросом менее 35%, в сочетании с фибрилляцией предсердий**
- 2. Острая СН– внутривенная инфузия строфантина, коргликона, дигоксина**
- 3. Хроническая СН – внутрь дигоксин, целанид, дигитоксин**

Критерии эффективности терапии СГ

- Урежение сердечного ритма до 60 в мин. в покое, учащение при физической нагрузке до 110 в мин.**
- Уменьшение клинических симптомов СН (одышка, цианоз, отеки, размер печени)**
- На ЭКГ удлинение до нормы PP, удлинение PQ, сокращение QRS, уплощение зубца T, снижение сегмента ST.**
- Нормализация внутрисердечной и системной гемодинамики**

Противопоказания к назначению СГ

- **Абсолютные противопоказания:** интоксикация СГ, А/В блокада II-III степени, аллергические реакции.
- **Относительные противопоказания:** синдром слабости синусового узла, синусовая брадикардия (менее 50 в мин), мерцательная брадиаритмия, синдром ВПУ, желудочковые аритмии, ИБС (после трансмурального инфаркта миокарда), гипокалиемия, гиперкальциемия.

Противопоказания к назначению СГ

(продолжение)

- СГ неэффективны при -
- диастолической дисфункции левого желудочка !!
- сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом (более 45%)!!

Интоксикация СГ

Кардиальные симптомы:

Переходная фаза интоксикации

Брадикардия, замедление А/В проводимости, повышение пульсового давления (вагусные Реакции)

Токсическая фаза

Желудочковые экстрасистолы (би- и тригимения). Политопная желудочковая кстрасистолия.

Электролитный дисбаланс

Перегрузка Ca^{++} (ПСД); Гипокалигистия.

Интоксикация СГ (продолжение)

Непароксизмальная тахикардия из А/В узла

Пароксизмальная предсерд. тахикардия с А/В блоком

Остановка СУ с замещающим ритмом из А/В узла

Внекардиальные симптомы

Диспепсические:

1. Анорексия (накопление НА в гипоталамусе)

Интоксикация СГ (продолжение)

- 2. Тошнота, рвота (накопление дофамина в зоне рвотного центра)**
- 3. Диарея (высокий тонус вагуса)**
- 4. Спазм сосудов брыжейки (некроз кишечника)**

Неврологические:

- 1. Головная боль, повышенная утомляемость**
- 2. Страх, бред, галлюцинации, судороги**
- 3. Микро- и макропсия, ксантопия**
- 4. Выпадение полей зрения**

Электролитные нарушения в миокарде в токсической фазе интоксикации СГ

- 1. Дефицит K^+ и повышенное содержание Na^+ в кардиомиоцитах (снижает синтез АТФ, белка, гликогена, внутриклеточный ацидоз)**
- 2. В крови гиперкалиемия**
- 3. Повышается уровень Ca^{2+} в кардиомиоцитах (стимуляция $Na^+ Ca^{2+}$ обмена)**
- 4. $Na^+ K^+$ АТФаза к-к проводящей системы угнетается сильнее, чем фермент кардиомиоцита.**

Принципы лечение интоксикации СГ

1. Уменьшение гипокалигистии (инфузия KCl)
2. Уменьшение гиперкальциемии - инфузия этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА)
3. Противоаритмические средства (не угнетающие А/В проводимость и сократимость (лидокаин, дифенин))

Принципы лечения интоксикации СГ

(продолжение)

- 4. Уменьшающие симпатический тонус (β -адреноблокаторы)**
- 5. Уменьшающие А/В блокаду и брадикардию (М-холиноблокаторы)**
- 6. Химические антагонисты СГ (унитиол, Fab-фрагменты антител к дигоксину и дигитоксину)**

II. Негликозидные инотропные средства

1. Стимуляторы β_1 -адренорецепторов:

Добутамин (*Добутрекс*), **Допамин** (*Дофамин*)

2. Неадренергические, негликозидные синтетические кардиотонические средства:

а) Сенситизаторы кальция (повышают сродство тропонина к ионам кальция, облегчают взаимодействие актина с миозином) Производные бензимидазола - **Левосимендан**

б) Ингибиторы фосфодиэстеразы III (с 1960-х гг.)

Пр. бипиридина — **Милринон** (*Коротрон*)

II. Негликозидные ЛС лечения СН **(проходят разные фазы клинических исследований)**

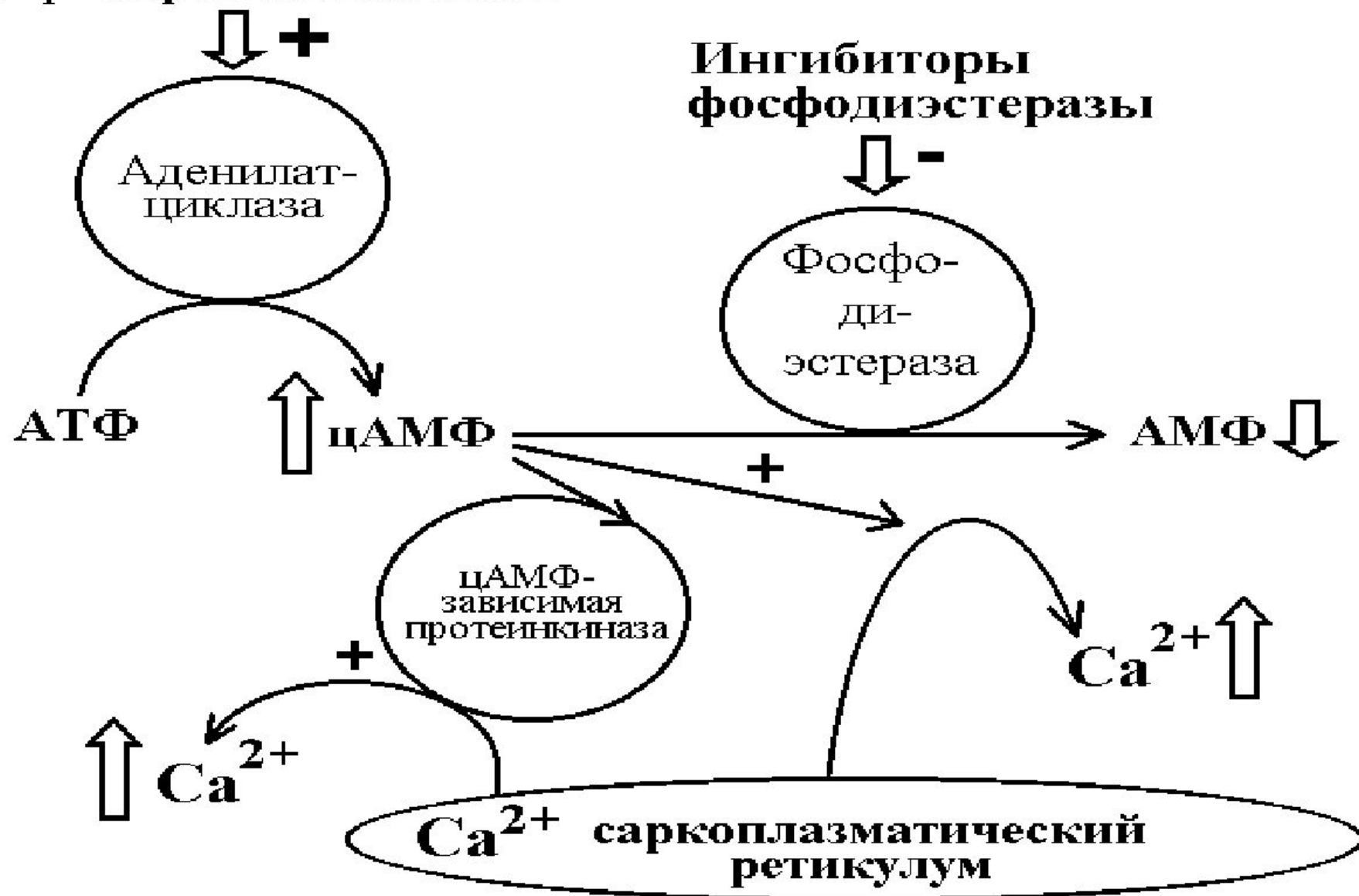
- в) Аналог мозгового натрий-уретического пептида (Несеретид) (разрешен для лечения ОСН)**
- г) Селективный блокатор рецепторов альдостерона (Эплеренон)**
- д) Антагонисты цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) (Веснаринон, Этарнесепт)**

II. Негликозидные ЛС лечения СН **(проходят разные фазы клинических исследований)**

- е) Блокаторы вазопрессиновых рецепторов**
(Кониваптан, Толваптан)
- ж) Блокаторы эндотелиновых рецепторов**
(Босентан, Амбрисентан)
- з) Ингибиторы нейтральной вазопептидазы**
(Омапатрилат)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ негликозидных средств

β_1 - адреномиметики



Фармакодинамика **Добутамина**

Мех-м действия:

в малых дозах прямой стимулятор бета 1 и в меньшей степени бета 2 адренорецепторов, в высоких дозах стимулирует и альфа1адренорецепторы.

1. Увеличивает сердечный выброс
2. Снижает легочное сосудистое сопротивление
3. Снижает общее периферическое сопротивление сосудов

Фармакодинамика **Добутамина**

(продолжение)

- 4. Снижает давление наполнения левого желудочка**
- 5. Аритмогенное действие и тахикардия выражены в меньшей степени чем у дофамина**

Показания к применению: острая СН, кардиогенный, инфекционно-токсический, анафилактический шок и др.), обострение ХСН (временное вспомогательное средство)

Фармакодинамика **Допамина в зависимости от вводимой дозы**

М-м действия:

1. Стимуляция дофаминовых D₁ рецепторов (в дозах 0,5-2мкг/кг/мин)

Дилатация мозговых , коронарных, почечных и мезентериальных сосудов. Увеличивает диурез.

2. Прямая стимуляция бета1 адренорецепторов сердца (в дозах 2-3 мкг/кг/мин)

Увеличение силы сердечных сокращений, рост ударного и минутного выброса сердца

Фармакодинамика **Допамина** в зависимости от дозы (продолжение)

М-м действия:

3. Стимуляция пресинаптических бета 2 адрено рецепторов (в дозе 5-10мкг/кг/мин)

- а) увеличивает высвобождение норадреналина**
- б) тахикардия, аритмия**

4. Прямая стимуляция альфа1 адренорецепторов (в дозах выше 10-15мкг/кг/мин)

- а) повышается ОПСС, АД, снижается диурез**

Гемодинамические эффекты **допамина**:

При инфузии в дозах до 6 мкг/кг/мин

1. Увеличивает сердечный выброс
2. Увеличивает систолическое давление
3. Расширяет почечные и мезентериальные сосуды
5. Увеличивает диурез и экскрецию Na

Показания к применению **Допамина**

- 1. Острая сердечная недостаточность в сочетании с сосудистой гипотонией**
- 2. Острая сердечная и сосудистая недостаточность**
- 3. Шок различной этиологии (травматический, кардиогенный и др.)**

