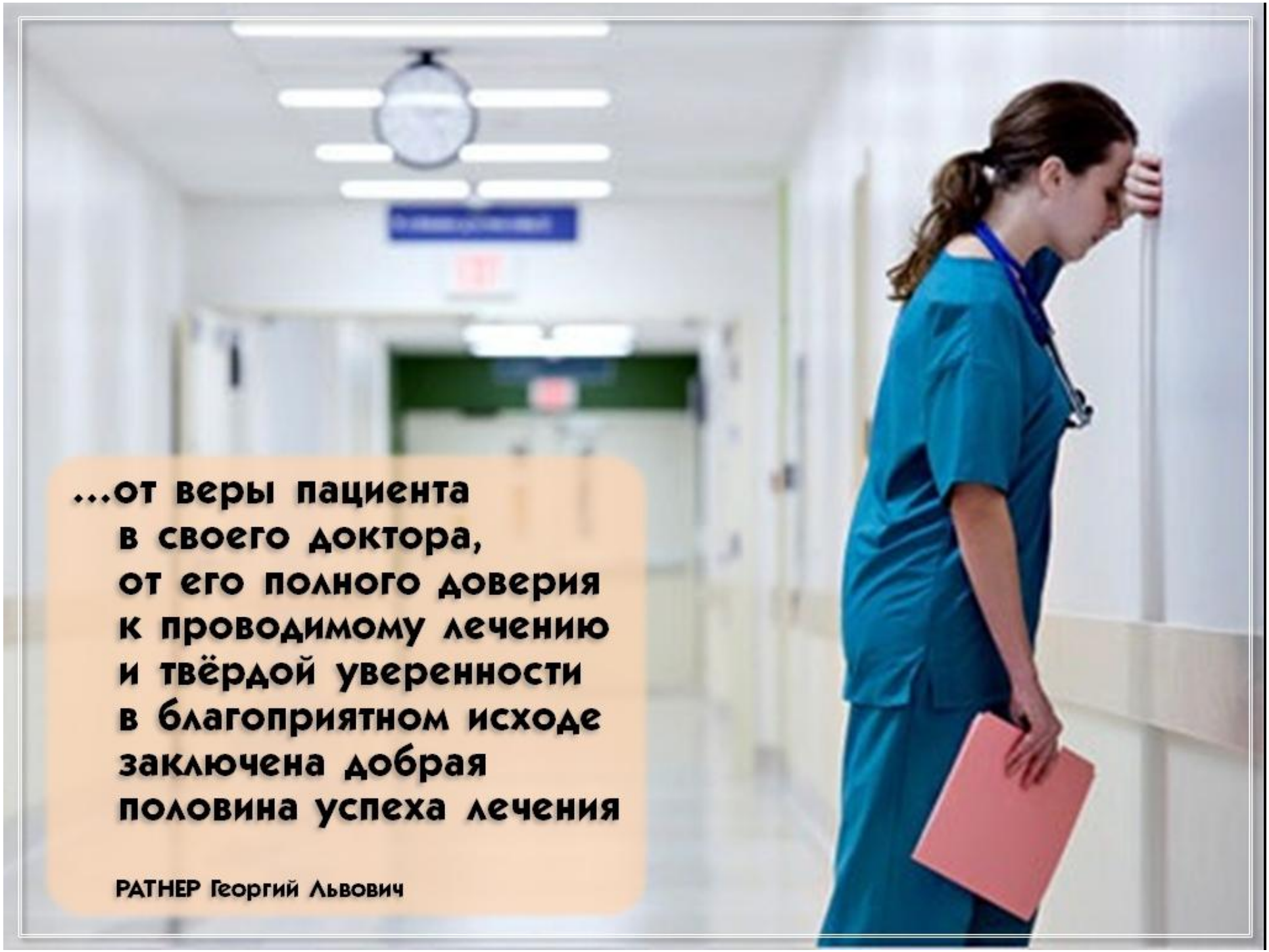
# Актуальные вопросы лечения хронической сердечной недостаточности

**составитель:**
**д.м.н., доцент** *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2016


...от веры пациента
в своего доктора,
от его полного доверия
к проводимому лечению
и твёрдой уверенности
в благоприятном исходе
заключена добрая
половина успеха лечения
РАТНЕР Георгий Львович

# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

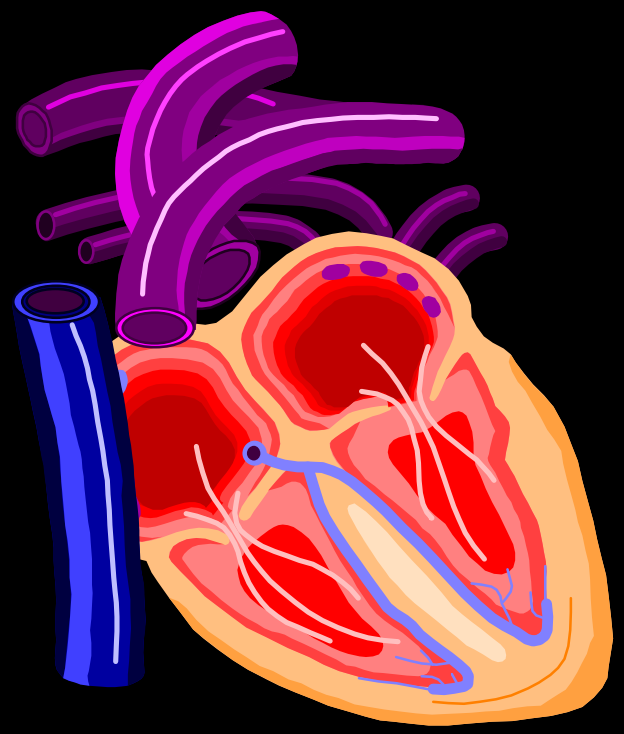
- В рамках исследований ЭПОХА–ХСН (8 регионов РФ, 19 500 респондентов) и ЭПОХА–О–ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), стало известно, что:
- В РФ распространенность в популяции ХСН I–IV ФК составила 7 % случаев (7,9 млн. человек).

  - Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5 % населения (5,1 млн. человек).

  - Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1 % случаев (2,4 млн. человек).
- Распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается: в возрастной группе от 20 до 29 лет составляет только 0,3 % случаев, а в возрастной группе старше 90 лет ХСН имеют почти 70 % респондентов.
- За счет большей продолжительности жизни число женщин, имеющих ХСН, в 2,6 раза превосходит число мужчин (72 % против 28 %).
- Более 65 % больных ХСН находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет, старше 80 лет число больных ХСН резко снижается за счет фактора дожития, и достоверных гендерных различий в этой возрастной группе не обнаружено.

# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- Смертность составляет в среднем 25% в год. Зависит от тяжести СН.
- При легкой 10% в год, а при тяжелой СН до 50% в течении 6 месяцев!
- На Западе заболеваемость СН растет и является главной причиной инвалидизации и смертности.



# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Различают острую и хроническую СН.

- Под острой СН принято подразумевать возникновение острой (кардиогенной) одышки, связанной с быстрым развитием легочного застоя вплоть до отека легких или кардиогенного шока (с гипотонией, олигурией и т. д.), которые, как правило, являются следствием острого повреждения миокарда, прежде всего ОИМ .
- Чаще встречается хроническая форма СН, для которой характерны периодически возникающие эпизоды обострения (декомпенсации), проявляющиеся внезапным или, что бывает чаще, постепенным усилением симптомов и признаков ХСН.

# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- Различают также систолическую и диастолическую СН.
- Традиционно СН и ее тяжесть ассоциируют со снижением сократительной способности сердца (систолическая СН), которую чаще оценивают по величине ФВ ЛЖ.
- Однако значительная часть больных СН имеет нормальную или почти нормальную ФВ ЛЖ (>45–50 %). В таких случаях целесообразно говорить о СН с сохраненной систолической функцией (СН–ССФ) или, что более правильно – о СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СН–СФВ ЛЖ).
- Частота встречаемости больных с СН–СФВ ЛЖ зависит от тяжести обследуемой популяции
- Декомпенсированных стационарных больных СН доля СН–СФВ ЛЖ как правило, не превышает 20 %.
- Среди всех больных с диагнозом СН в стационарной и поликлинической практике доля СН–СФВ ЛЖ может достигать 30–50 %.

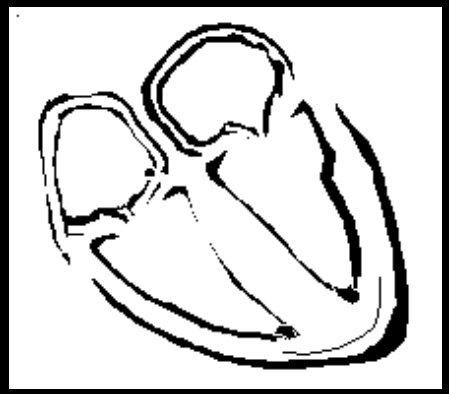
# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

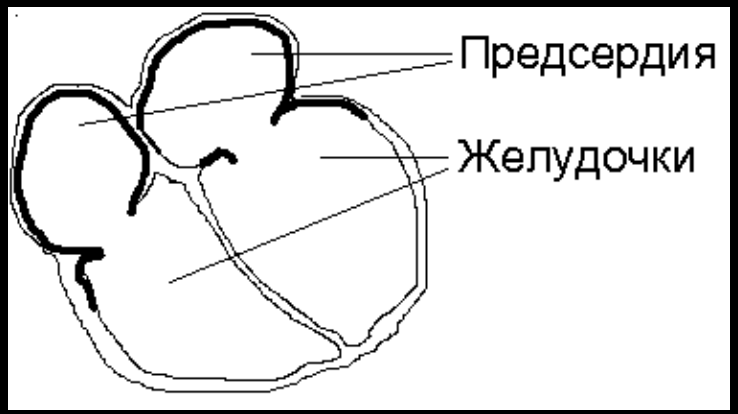
- Патофизиология СН–СФВ ЛЖ, вероятно, гетерогенна.
- Более чем в 90 % случаев, особенно в старших возрастных группах, где высока доля пациентов с повышенной жесткостью миокарда, с АГ и гипертрофией ЛЖ, СД, СН–СФВ ЛЖ может быть обусловлена собственно диастолической дисфункцией, но у отдельных пациентов также может быть связана с повышенной жесткостью артериального сосудистого русла.

# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

**Виды СН:**

- **1. Левых или**
- **2. Правых отделов сердца,**
- **3. Тотальная (полная) СН.**






Нормальный миокард и миокард при тотальной сердечной недостаточности

***Хроническая сердечная недостаточность*** **– это синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящий к снижению насосной функции сердца, дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца, хронической гиперактивации нейрогормональных систем, и проявляющимися одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме.**

*Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Принципы рационального лечения сердечной недостаточности», 2000*

# Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года

- ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме.
- Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазо-дилатирующих нейрогуморальных систем.

# Хроническая сердечная недостаточность. Классификация.

*Классификация Образцова-Стражеско:*

- **Стадия I.** Начальная, скрытая недостаточность кровообращения, проявляющаяся только при физической нагрузке (одышка, сердцебиение, чрезмерная утомляемость). В покое эти явления исчезают. Гемодинамика не нарушена.

- **Стадия II.** Выраженная длительная недостаточность кровообращения, нарушения гемодинамики (застой в малом и большом круге кровообращения) выражены и в покое.

  - Период А. Признаки недостаточности кровообращения в покое выражены умеренно. Нарушения гемодинамики лишь в одном из отделов сердечно-сосудистой системы (большом или малом круге кровообращения)

  - Период Б. Окончание длительной стадии, выраженные гемодинамические нарушения, в которые вовлечена вся сердечно-сосудистая система.

- **Стадия III.** Конечная, дистрофическая с тяжелыми нарушениями гемодинамики, стойкими нарушениями обмена веществ и необратимыми изменениями в структуре органов и тканей.

# Хроническая сердечная недостаточность. Классификация.

***Функциональная классификация ХСН (NYHA):***

- **Функциональный класс I.** Больной не испытывает ограничений в физической нагрузке. Обычные нагрузки не провоцируют возникновения слабости (дурноты), сердцебиения, одышки или ангинозных болей.

- **Функциональный класс II.** Умеренное ограничение физической нагрузки. Больной комфортно чувствует себя в состоянии покоя, но выполнение обычных физических нагрузок вызывает слабость (дурноту), сердцебиение, одышку или ангинозные боли.

- **Функциональный класс III.** Выраженное ограничение физических нагрузок. Больной чувствует себя комфортно в состоянии покоя, но меньшие, чем обычно физические нагрузки приводят к слабости (дурноте), сердцебиению, одышке или ангинозным болям.

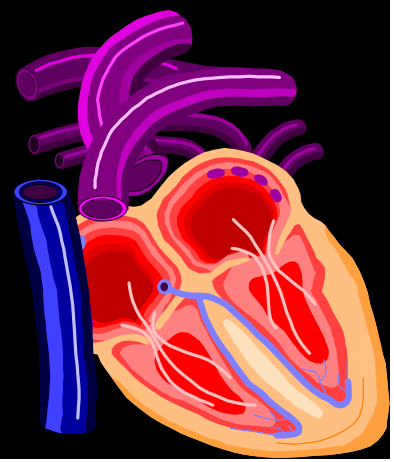
- **Функциональный класс IV.** Неспособность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы СН или синдром стенокардии могут проявляться в покое. При выполнении минимальной нагрузки возникает дискомфорт.

# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

*- патофизиологическое состояние, когда сердечный выброс не обеспечивает потребности организма в кислороде.*

- **Это не заболевание, а следствие прогрессирования любого заболевания сердца.**
- **Клиническими признаками являются:**

1. **Снижение переносимости нагрузки;**
2. **Тахикардия;**
3. **Одышка;**
4. **Периферические и легочные отеки;**
5. **Кардиомегалия (увеличение размеров и массы сердца).**



# Малый ударный объем

Резкое повышение ОПСС

Перераспределение кровотока «Централизация»

Периферические трофические расстройства

Застой в легких

Одышка

Снижение толерантности к физической нагрузке

Сокращение перфузии

Мышц

Почек

Нарушение реабсорбции натрия и воды, протеинурия

ОТЕКИ

Возрастание пред- и постнагрузки

Рост ЦВД

ОТЕКИ

Тахикардия

Гипертрофия ЛЖ

Дилятация ЛЖ

# Принципы диагностики ХСН

- Постановка диагноза ХСН возможна при наличии двух ключевых критериев:
- характерных симптомов СН (главным образом, одышки, утомляемости и ограничении физической активности, отеков лодыжек);
- объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не каких-либо других органов (например, с заболеваниями легких, анемией, почечной недостаточностью).

- Следует подчеркнуть, что симптомы ХСН могут присутствовать в покое и / или при нагрузке. В то же время объективные признаки дисфункции сердца должны обязательно выявляться в покое.

| I. Симптомы (жалобы) | II. Клинические признаки | III. Объективные признаки дисфункции сердца |
|---|---|---|
| • Одышка (от незначительной до удушья)<br>• Быстрая утомляемость<br>• Сердцебиение<br>• Кашель<br>• Ортопноэ | • Застой в легких (хрипы, рентгенологическая картина)<br>• Периферические отеки<br>• Тахикардия (>90–100 уд/мин)<br>• Набухшие яремные вены<br>• Гепатомегалия<br>• Ритм галопа (S3)<br>• Кардиомегалия | • ЭКГ, рентгенография грудной клетки<br>• Систолическая дисфункция (↓ сократимости)<br>• Диастолическая дисфункция (допплер–ЭхоКГ, ↑ ДЗЛЖ)<br>• Гиперактивность НУП |

# Типичные изменения у больных с ХСН

| Нарушение | Причины | Дальнейшие действия |
|---|---|---|
| Синусовая тахикардия | Декомпенсация СН, анемия, лихорадка, гипертиреоз | • Клиническая оценка<br>• Лабораторные тесты |
| Синусовая брадикардия | β-блокаторы, дигоксин, антиаритмические препараты, гипотиреоз, синдром слабости синусового узла | • Оценка принимаемой терапии<br>• Лабораторные тесты |
| Наджелудочковая тахикардия/трепетание/мерцание | Гипертиреоз, инфекция, декомпенсация СН, пороки митрального клапана, инфаркт | • Замедление АВ-проведения<br>• Медикаментозная или электрическая кардиоверсия<br>• Катетерная абляция<br>• Антикоагулянты |
| Желудочковые аритмии | Ишемия, инфаркт, кардиомиопатия, миокардит, гипокалиемия, гипомагниемия, передозировка дигоксина | • Лабораторные тесты<br>• Нагрузочный тест<br>• Исследование перфузии миокарда<br>• Коронарная ангиография<br>• Электрофизиологическое исследование<br>• Имплантация кардиовертера-дефибриллятора |
| Ишемия/инфаркт | Ишемическая болезнь сердца | • ЭхоКГ<br>• Определение уровня тропонинов<br>• Коронарная ангиография<br>• Реваскуляризация миокарда |
| Зубцы Q | Инфаркт, гипертрофическая кардиомиопатия, блокада левой ножки пучка Гиса, синдром предвозбуждения | • ЭхоКГ<br>• Коронарная ангиография |
| Гипертрофия ЛЖ | Артериальная гипертония, пороки аортального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия | • ЭхоКГ/Допплер–ЭхоКГ |
| АВ-блокада | Инфаркт, токсическое действие препаратов, миокардит, саркоидоз, болезнь Лайма | • Оценка принимаемой терапии<br>• Имплантация пейсмейкера<br>• Исключение системных заболеваний |
| Низкий вольтаж | Ожирение, эмфизема легких, перикардиальный выпот, амилоидоз | • ЭхоКГ<br>• Рентгенография |
| Длина комплекса QRS >120 мс при блокаде левой ножки пучка Гиса | Электрическая и механическая диссинхрония | • ЭхоКГ<br>• Ресинхронизирующая терапия |

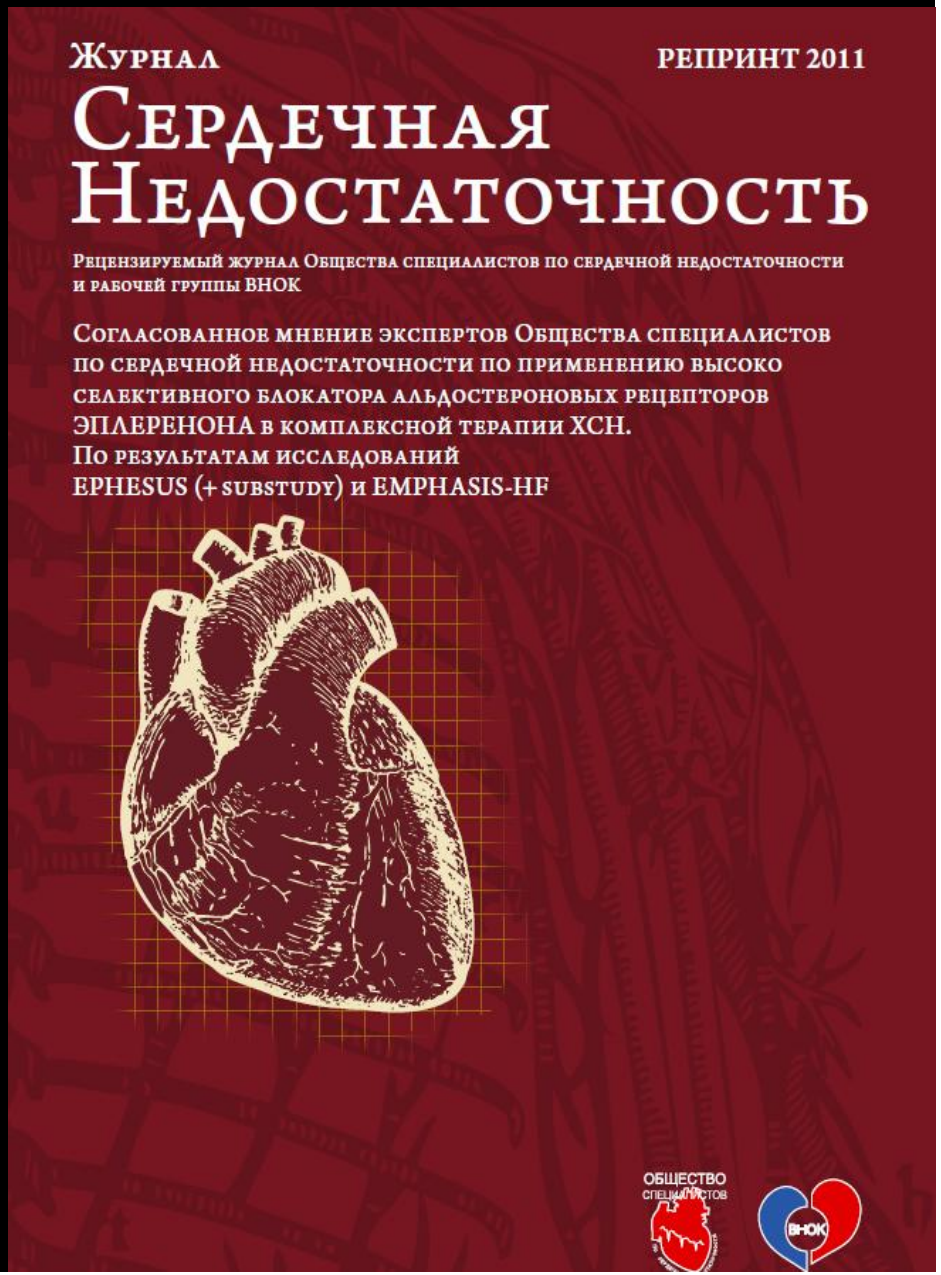
# Типичные нарушения, выявляемые по ЭХО-кардиографии у больных с сердечной недостаточностью

| Показатель | Нарушение | Дальнейшие действия |
|---|---|---|
| Фракция выброса ЛЖ | Снижена (<45–50%) | • Систолическая дисфункция |
| Сократимость ЛЖ, общая и локальная | Акинез, гипокинез, дискинез | • Инфаркт/ишемия миокарда<br>• Кардиомиопатия, миокардит |
| Конечно-диастолический размер ЛЖ | Увеличен (>55–60 мм) | • Перегрузка объемом<br>• СН вероятна |
| Конечно-систолический размер ЛЖ | Увеличен (>45 мм) | • Перегрузка объемом<br>• СН вероятна |
| Фракция укорочения | Снижена (<25%) | • Систолическая дисфункция |
| Размер левого предсердия | Увеличен (>50 мм) | • Повышение давления наполнения<br>• Дисфункция митрального клапана<br>• Мерцательная аритмия |
| Толщина стенок ЛЖ | Гипертрофия (>11–12 мм) | • Артериальная гипертония, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия |
| Структура и функция клапанов | Стеноз или регургитация (особенно аортальный стеноз и митральная недостаточность) | • Может быть как основной причиной СН, так и фактором, приводящим к ее прогрессированию<br>• Оцените величину градиента и фракцию регургитации<br>• Оцените гемодинамическую значимость<br>• Оцените необходимость хирургического вмешательства |
| Тип трансмитрального кровотока | Нарушение раннего и позднего наполнения | • Указывает на диастолическую дисфункцию и предполагаемый механизм ее развития |
| Скорость трикуспидальной регургитации | Повышена (>3 м/с) | • Высокое систолическое давление в правом желудочке<br>• Предполагает наличие легочной гипертензии |
| Состояние перикарда | Выпот, гемоперикард, утолщение | • Исключите тампонаду, уремию, злокачественные новообразования, системные заболевания, острый и хронический перикардит, констриктивный перикардит |
| Линейная скорость кровотока в выносящем тракте ЛЖ | Снижена (<15 см/с) | Свидетельствует о низком ударном объеме |
| Нижняя полая вена | Расширена, в просвете регистрируется обратный ток крови | Высокое давление в правом предсердии<br>Застой в печени |

# Лечение ХСН

- Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)

- Журнал Сердечная Недостаточность. Том 11, № 1 (57), 2010 г.



# Лечение ХСН

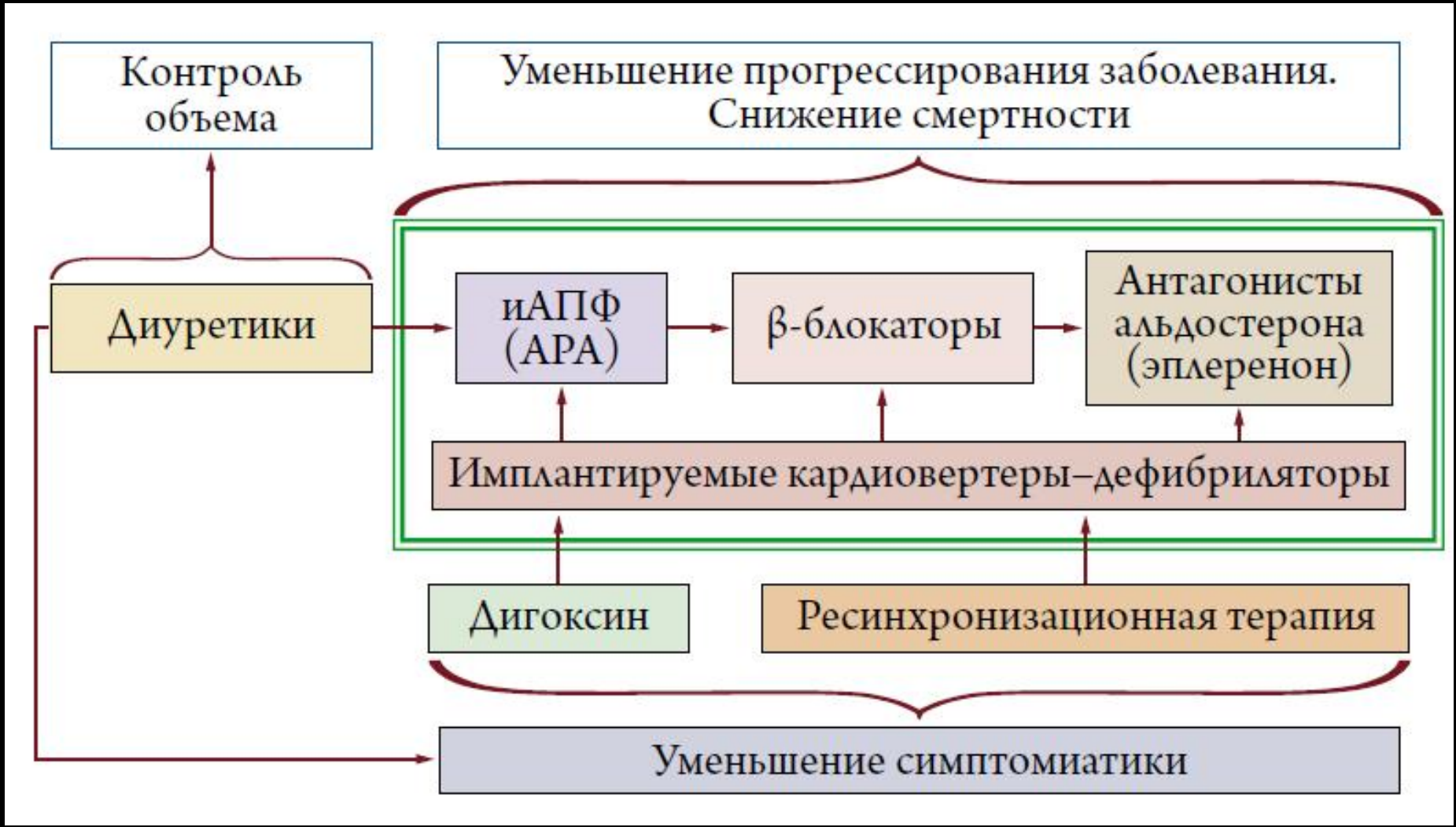
*6 основных целей при лечении ХСН:*

- Предотвращение развития симптомной ХСН [для I стадии ХСН];
- Устранение симптомов ХСН [для стадий IIA–III];
- Замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов–мишеней (мозг, почки, сосуды) [для стадий I–III];
- Улучшение качества жизни [для стадий IIA–III];
- Уменьшение госпитализаций (и расходов) [для стадий I–III];
- Улучшение прогноза [для стадий I–III].

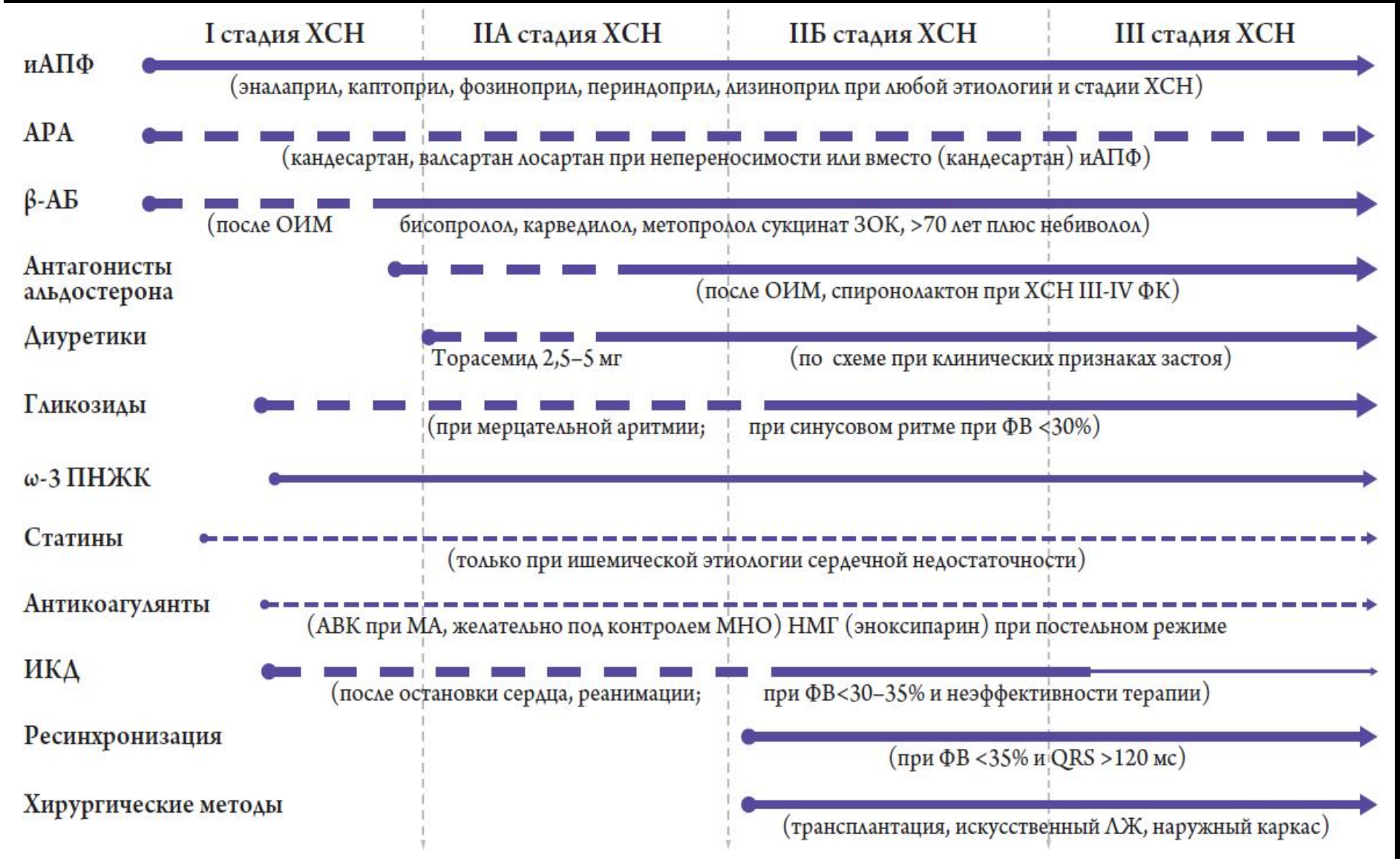
## Существует шесть путей достижения поставленных целей при лечении ХСН:

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

# Выбор препаратов исходя из патогенетических звеньев ХСН



# Выбор препаратов исходя из прогрессирования ХСН



# Выбор препаратов исходя из уровней доказательства клинической эффективности в терапии ХСН с систолической дисфункцией

# Медикаментозная терапия больных ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ или диастолической ХСН

- Вопрос лечения больных с СН–ССФ или ДСН, связанной с отсутствием достаточного количества рандомизированных проспективных исследований у этой категории больных.
- В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства
- улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с СН–ССФ или Д СН. Тем не менее эффективность применения некоторых препаратов была показана в отдельных исследованиях (уровень доказательности В) и продолжает исследоваться.
- Хочется напомнить, что блокаторы РААС (иАПФ, АРА ) и β-АБ относятся к основным средствам лечения подавляющего числа заболеваний, приводящих к ХСН– ССФ, поэтому их наличие в числе рекомендованных больным с ДСН не вызывает сомнений.

# Медикаментозная терапия больных ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ или диастолической ХСН

*Ингибиторы АПФ*

- Терапия иАПФ больных с СН–ССФ достоверно продлевает время до вынужденной госпитализации из-за развития декомпенсации, но показывает лишь тенденцию к снижению смертности таких больных.
- Таким образом, иАПФ пока не доказали своей способности улучшать прогноз больных СН–ССФ и ДСН, однако их применение у таких больных абсолютно оправдано, по крайней мере, в связи с улучшением функционального статуса пациентов и уменьшением риска вынужденных госпитализаций (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A,B).

*Антагонисты рецепторов к AII*

- АРА пока также не доказали своей способности улучшать прогноз больных с СН–ССФ и ДСН.
- Тем не менее, как показали итоги исследования CHARM–preserved, применение АРА кандесартана при диастолических расстройствах позволяет, по меньшей мере, снизить частоту госпитализаций, и его использование в таких ситуациях обосновано, особенно при непереносимости иАПФ (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).

*Сердечные гликозиды*

- Ритмоурежающее действие сердечных гликозидов (дигоксина) может быть полезно для больных с мерцательной аритмией, которая встречается примерно у 30 % больных с диастолической СН. Однако результаты исследования DIG показали, что даже независимо от характера основного ритма применение дигоксина ассоциируется с более чем 30 %-м снижением госпитализаций из-за декомпенсации ХСН у больных как со сниженной (<45 %), так и с относительно сохранной (>45 %) ФВ ЛЖ. Более того, субанализ этого исследования показал, что при низких концентрациях препарата в плазме крови (<0,9 нг / мл) отмечается достоверное снижение риска смерти и госпитализаций по любым причинам, в т. ч. и у больных с сохраненной систолической функцией].

# Медикаментозная терапия больных ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ или диастолической ХСН

*Блокаторы β-адренергических рецепторов*

- β-АБ могут быть назначены с целью уменьшения ЧСС (увеличения периода диастолического наполнения ЛЖ) и выраженности ГЛЖ (уменьшения жесткости камеры ЛЖ).
- Исследование SWEDIC показало, что α-, β-адреноблокатор карведилол, помимо снижения ЧСС, оказывает положительное влияние на допплер–ЭхоКГ показатели релаксации ЛЖ у больных с Д СН.
- Специальных работ по изучению влияния β-АБ на выживаемость больных с СН–ССФ или ДСН не проводилось.

*Блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК)*

- С той же целью, что и β-блокаторы, может быть использован БМКК верапамил. Однако, как показало исследование DAVIT II, у больных в раннем постинфарктном периоде назначение верапамила при наличии СН в анамнезе малоэффективно. Таким образом, назначение верапамила больному ДСН для снижения ЧСС может быть рекомендовано только в случае непереносимости β-АБ и при отсутствии выраженной СН, проявляющейся, например, задержкой жидкости (уровень доказательности С).

# Медикаментозная терапия больных ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ или диастолической ХСН

*Диуретики*

- Диуретики могут быть необходимы в случае задержки жидкости в организме, но у пациентов с Д СН их следует использовать с осторожностью, чтобы не вызвать чрезмерного снижения преднагрузки на ЛЖ и падения сердечного выброса (уровень доказательности С).

*Антагонисты альдостерона*

- Антагонисты альдостерона у больных с диастолическими расстройствами должны рассматриваться не столько как калийсберегающие диуретики, сколько как антифибротические препараты. До настоящего времени не проводилось ни одного плацебо-контролируемого исследования по оценке влияния антагонистов альдостерона на выживаемость больных диастолической СН.
- В настоящее время в США проходит первое многоцентровое контролируемое исследование (TOPCAT), целью которого является изучение влияния спиронолактона на выживаемость больных с начальной и умеренной стадиями ХСН и ФВ ЛЖ >45 %.

- **Кардиотонические препараты** – это ЛП, повышающие силу сокращений миокарда при острой или хронической сердечной недостаточности.

# Способы увеличения сократимости миокарда

I. - силы и ¯ частоты сердечных сокращений (кардиотоническое действие).

- При хронических формах тотальной сердечной недостаточности с учащенным ритмом (*тахикардией*).
- Применяются гликозидные инотропные препараты, не - кислородный запрос.

II. - силы и - частоты сердечных сокращений (кардиостимулирующее действие).

- Используется при острых формах левожелудочковой сердечной недостаточности (отеку легких) с редким ритмом (*брадикардией*).
- Применяются негликозидные инотропные препараты.

# Классификация кардиотоников

| Сердечные гликозиды (получают из раститель-ного сырья) | Лекарственные вещества негликозидной природы | |
|---|---|---|
| | АЦА<br>АТФ → цАМФ | ФДЭ III<br>цАМФ → АМФ |
| | $\beta_1$-АМ (опосредованно влияют на аденилатциклазу) | блокаторы фосфодиэстеразы III |
| Ø Стро-фантин<br>Ø Дигоксин<br>Ø Диги-токсин<br>Ø Коргли-кон | Ø Дофамин *(отрицательная черта – вызывает повышение ЧСС)*<br>Ø Добутамин *(действует длительно, не вызывает спазма сосудов, вызывает слабое повышение ЧСС, вводится внутривенно капельно)* | Ø Амринон<br>Ø Милринон (обладает длительным действием)<br>Ø Левосимендан |

# СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- Сердечные гликозиды - это вещества растительного происхождения, которые обладают выраженным кардиотоническим действием и используются при лечении сердечной недостаточности, связанной с дистрофией миокарда разной этиологии.
- Они повышают работоспособность миокарда, обеспечивая наиболее экономную и вместе с тем эффективную деятельность сердца.

# СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- *К растениям, содержащим сердечные гликозиды (всего их, примерно 400), относят, прежде всего, разные виды наперстянки.*

  **1. Наперстянка пурпурная (красная), Digitalis purpurea. Сердечный гликозид - дигитоксин.**

  **2. Наперстянка шерстистая, Digitalis lanata. Препараты сердечных гликозидов - дигоксин, целанид (изоланид, лантозид).**

# СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- *Кроме того, сердечные гликозиды могут быть получены из других растений:*

  1. Из семян африканской многолетней лианы, Strophanthus gratus и Strophanthus Kombe) получают строфантин (- G или - K соответственно);

  2. Из ландыша майского (Convallaria majalis) получают препарат коргликон, содержащий конваллязид и конваллятоксин;

  3. Из горицвета весеннего (Adonis vernalis) получают препараты (адонизид, настой травы горицвета).

Ландыш майский

Горицвет весенний

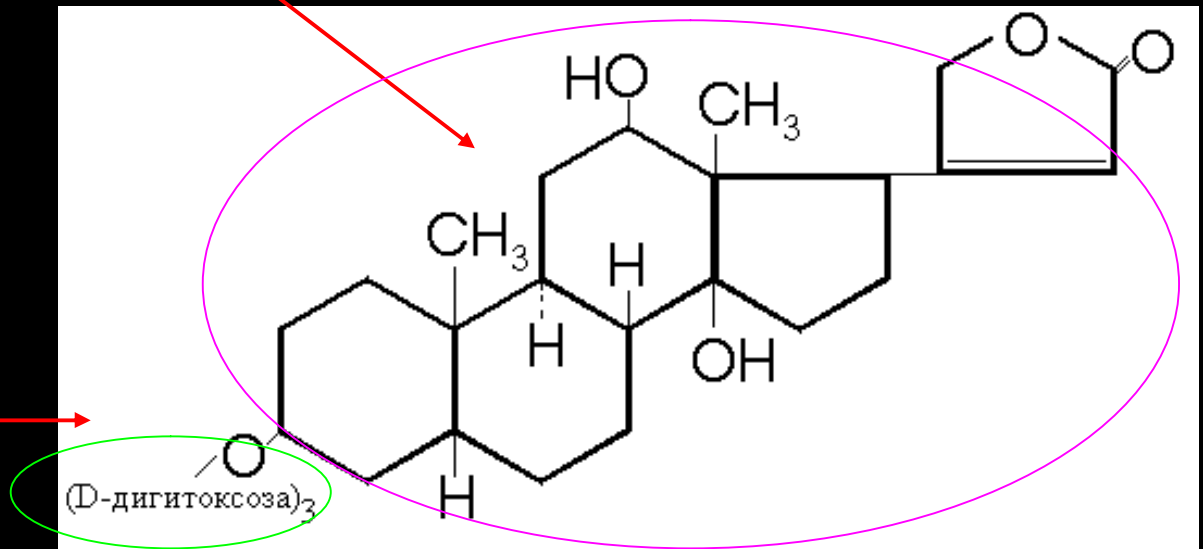
# СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- Впервые информация о СГ появилась в 1543г.
- Впервые использовал для лечения Уайтеринг, описал использование наперстянки для лечения больных с отеками.
- В России изучали Боткин и Пеликан (экспериментальная лаборатория ВМА). Боткин называл наперстяночную траву "одним из ценнейших, имеющихся в распоряжении врача лекарственных средств".
- В 1865 году Е.П. Пеликан впервые описал действие строфанта на сердце.
- В 1883 году Н. А. Бубнов впервые обратил внимание врачей на горицвет весенний.

# СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

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

- **Гликон** (сахаристая часть - рамноза, дигитоксоза) - обеспечивает ФК сердечных гликозидов (полярность, растворимость в воде, липидах и способность к кумуляции).
- **Агликон** (генин, несахаристая часть: 5-, или 6- членное лактоновое кольцо) - структура, обеспечивающая ФД СГ.



# СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- Основой агликона является стероидная циклопентанпергидрофенантреновая структура, связанная у большинства гликозидов с ненасыщенным лактонным кольцом.
- Носителем характерного кардиотонического действия сердечных глюкозидов служит стероидный скелет агликона (генина), причем лактонное кольцо исполняет роль простетической группы (небелковая часть сложных белковых молекул).
- *Определяет:*

  - взаимодействие с рецептором в мембранах миофибрилл сердца;

  - кардиотонический эффект.

# СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- **Гликон (сахаристая часть молекулы сердечных гликозидов) может быть представлен разными сахарами: D-дигитоксозой, D-глюкозой, D-цимарозой, L-рамнозой и др.**
- **Число сахаров в молекуле варьирует от одного до четырех.**
- **Сахаристый остаток (гликон) не обладает специфическим кардиотоническим действием, от него зависит *растворимость сердечных гликозидов, их проницаемость через клеточную мембрану, сродство к белкам плазмы и тканей, а также степень активности и токсичности.***

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ

- *ПОЛЯРНЫЕ* (гидрофильные)
  - Строфантин (из строфанта);
  - Коргликон (из ландыша).
- *ОТНОСИТЕЛЬНО ПОЛЯРНЫЕ* (гидрофильно-липофильные)
  - Дигоксин (из наперстянки);
  - Целанид (из наперстянки).
- *НЕПОЛЯРНЫЕ* (липофильные)
  - Дигитоксин (из наперстянки).

Чем более полярна молекула, тем больше ее растворимость в воде и меньше - в липидах.

Это имеет существенное значение для фармакокинетики препаратов.

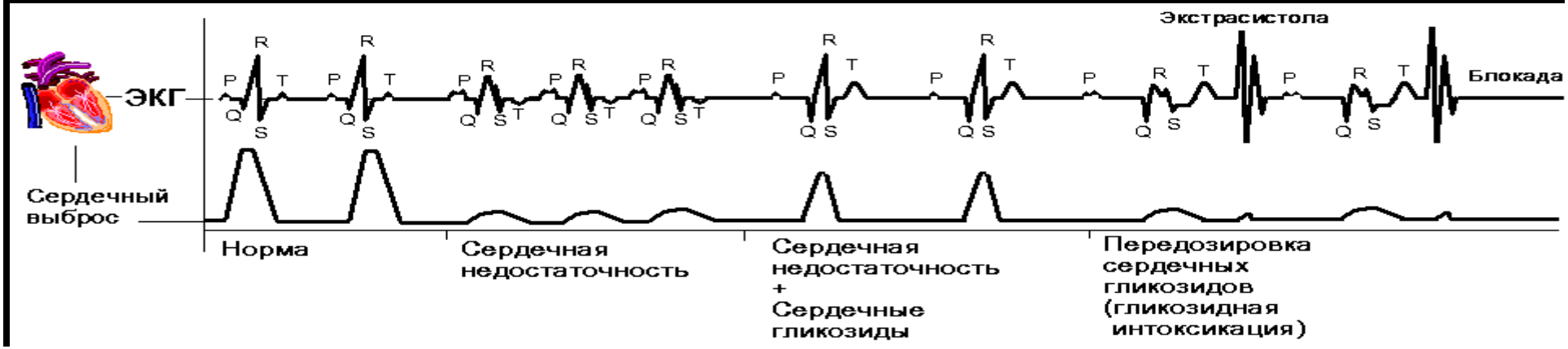
# АКТИВНОСТЬ СГ

- СГ получают из растительного сырья. Химический анализ сложен, поэтому используют метод «биологической стандартизации», производится на лягушках и кошках, выражается в условных единицах.
- За 1 ЕД принята наименьшая доза препарата, вызывающая остановку сердца в течение определенного времени.
- Но точность метода относительная - необходим индивидуальный подбор дозировок.

# Фармакологические эффекты СГ (кардиальные)

1. ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ИНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ (inos - волокно). (Усиление сокращений миокарда). Усиление и укорочение систолы, увеличение ударного и минутного объема, уменьшение количества остаточной крови в полостях.
2. ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ТОНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ (Повышение тонуса миокарда). Сокращение размеров дилатированного сердца, играет роль также систолический эффект - более полное изгнание крови.
3. ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ХРОНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ (Урежение частоты сердечных сокращений) – диастолическое. Удлинение и углубление диастолы, что увеличивает интервалы отдыха и эффективного питания миокарда.

*Эти действия терапевтические.*



# Фармакологические эффекты СГ (кардиальные)

4. ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ДРОМОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ (dromos - бег). (Замедление проводимости возбуждения).

В неспецифической ткани сердца, в основном – в атриовентрикулярном узле и волокнах Пуркинье. Скорость проведения в мышечных волокнах предсердий и желудочков незначительно возрастает.

5. ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ БАТМОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ (Повышение возбудимости).

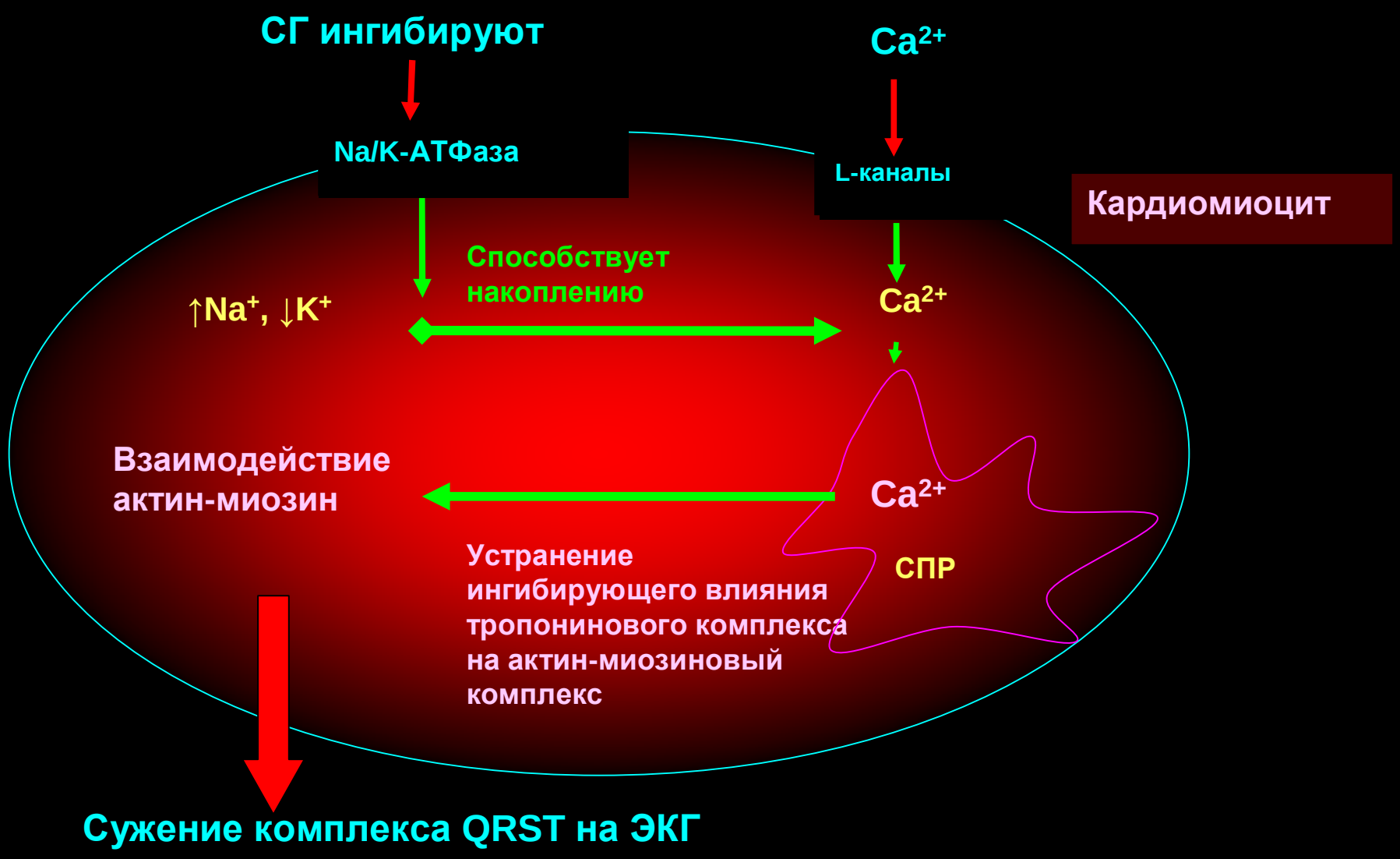
Повышение возбудимости волокон Пуркинье к нервным и гуморальным влияниям, способствующее возникновению желудочковых аритмий.

Этот эффект возникает при передозировке.

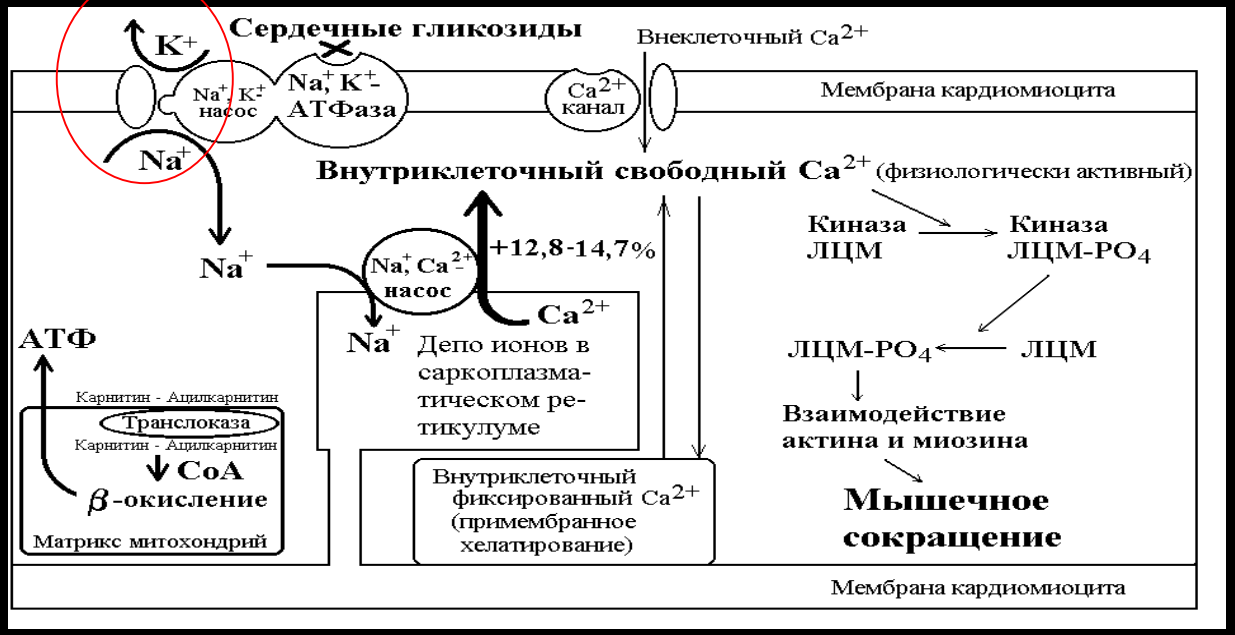
# Механизм инотропного эффекта сердечных гликозидов

- Сердечные гликозиды, имитируя действие эндогенных дигиталисоподобных веществ (кардиодигинов) блокирует транспортную $Na^+/K^+$ - АТФ-азу, в результате чего возрастает содержание $Na^+$ в кардиомиоците, что приводит к открытию Са - каналов и вхождению $Ca^{2+}$ в кардиомиоцит (за счет активности $Na^+$, $Ca^{2+}$ - обменного механизма).
- Повышение внутриклеточной концентрации ионов натрия приводит к повышению освобождения дополнительных количеств ионов кальция из саркоплазматического ретикулума.
- Ионы кальция устраняют тормозящее влияние модулирующих белков - тропомиозина и тропонина, способствуют взаимодействию актина и миозина, активируют АТФ- азу миозина, расщепляющую АТФ. Образуется энергия, необходимая для сокращения миокарда.

# Механизм инотропного эффекта сердечных гликозидов



# Механизм инотропного эффекта сердечных гликозидов




- Угнетая Na, K-АТФазу в миокарде и других тканях (в частности, в скелетных мышцах), они нарушают этим возврат калия в клетку, что может привести к гипокалийгистии, особенно выраженной при приеме токсических доз.
- Снижая поступление калия в клетку, гликозиды увеличивают его внеклеточный уровень, приводя к гиперкалийемии.
- Внутриклеточный калий, играет важную роль в синтезе макроэргов, сократительных белков, в поляризации клеточных мембран, ликвидации внутриклеточного ацидоза.

# Механизм действия сердечных гликозидов

- **Рассмотренные механизмы воздействия сердечных гликозидов на обмен кальция, натрия, калия и энергетический баланс клеток являются основой их кардиотонического действия - *систола становится более короткой и энергетически экономичной.***
- ***В результате увеличения контрактильности миокарда увеличивается ударный и минутный объемы.***
- **При сердечной недостаточности сердечные гликозиды заметно увеличивают ударный и минутный объем сердца. Важно, что работа сердца повышается без увеличения потребления им кислорода (на единицу работ).**

# Механизм инотропного эффекта сердечных гликозидов

*Признаки инотропного действия СГ на ЭКГ:*

- укорочение сегмента QRST;
- снижение сегмента S-T ниже изоэлектрической линии;
- увеличение амплитуды зубца R;
- уменьшение амплитуды зубца T;
- снижение сегмента ST;
- увеличение интервала R-R.

## Механизм тонотропного действия. (Повышение тонуса миокарда)

- Уменьшение расслабления в диастоле, обусловленное повышением тонуса сердечной мышцы, приводит к уменьшению размеров дилатированного сердца.

## Отрицательное хронотропное действие.

- Оно является следствием положительного инотропного эффекта: под действием увеличенного сердечного выброса сильнее возбуждаются барорецепторы дуги аорты и сонной артерии.
- Импульсы с этих рецепторов поступают в центр блуждающего нерва, активность которого повышается.
- В результате ритм сердечных сокращений замедляется.

## Отрицательное хронотропное действие.

*Усиление вагусных влияний возникает рефлекторно:*

- *сино-кардиальный рефлекс* с барорецепторов синокаротидной и аортальной зон;
- *с рецепторов миокарда*, *кардио – кардиальный рефлекс* реагирующих на изменение растяжения миокарда.

## Отрицательное хронотропное действие.

- Брадикардический эффект сердечных гликозидов обусловлен также устранением симпатической импульсации.
- При сердечной недостаточности увеличивается эффекторная симпатическая импульсация *(рефлекс Бейнбриджа),* приводящая к тахикардии.
- Это следствие венозного застоя и повышения венозного давления в устьях полых вен, так как происходит активация рецепторов растяжения, локализованных в этой области.
- СГ в результате инотропного действия ликвидируют венозный застой и устраняют причину рефлекторной тахикардии

## Отрицательное хронотропное действие.

- Вследствие замедления ритма сердечных сокращений удлиняется диастола, и во время удлиненной и углубленной диастолы в желудочки поступает больше крови.
- При замедлении ритма сердечных сокращений работа сердца становится более экономной.

## Отрицательное дромотропное действие.

- Связано с прямым угнетающим влиянием на проводящую систему сердца и тонизирующим влиянием на блуждающий нерв.
- В результате замедляется проведение возбуждения по проводящей системе сердца - атриовентрикулярном узле.
- В итоге этого эффекта удлиняется рефрактерный период АВ - узла и синусового узла.
- В токсических дозах СГ вызывают предсердно - желудочковый блок.
- На ЭКГ замедление проведения возбуждения скажется удлинением интервала PQ.

## Положительное батмотропное действие.

- Токсические дозы препаратов этой группы, повышают возбудимость миокарда (положительное батмотропное действие), *что приводит к возникновению дополнительных (гетеротопных) очагов возбуждения в миокарде*.
- Причина повышения возбудимости миокарда желудочков – *изменения электролитного баланса при действии СГ.*

## Положительное батмотропное действие.

- При избытке СГ развивается *гипокалиемия* и скорость диастолической деполяризации увеличивается.
- Резко возрастает количество *ионизированного кальция, что приводит к ускорению диастолической* деполяризации желудочка.
- Одновременно СГ очень сильно *уменьшают количество К внутри клетки*, что приводит к уменьшению критического уровня деполяризации.
- Оба этих фактора создают условия для самопроизвольного, не связанного с предсердием, сокращения желудочка.
- Также происходит запаздывание импульса из предсердий.

# ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ СГ

1. ***Минутный объем*** **- один из основных показателей кровообращения (в норме 4-6 л).**

- ***При сердечной недостаточности*** **снижается способность сердца накачивать кровь в артериальную систему. Это приводит к резкому уменьшению минутного объема и венозному застою.**
- ***Под влиянием СГ*** **минутный объем увеличивается.**
- **Увеличение минутного объема происходит несмотря на урежение ритма сердечных сокращений и обусловлено возрастанием ударного объема в результате увеличения силы и скорости сокращений миокарда.**

***2. Венозное давление.***

- **У больных *с недостаточностью правого желудочка повышено*.**
- ***Под влиянием СГ*** **снижается в результате увеличения минутного объема и как прямое следствие кардиотонического эффекта СГ.**

# ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ СГ

3. Объем крови в венах печени и портальной системы.

- *При недостаточности правого желудочка увеличен.*
- *Под влиянием СГ* снижается вследствие повышения минутного объема и увеличения скорости кровообращения.

4. Давление в легочной артерии.

- У больных *с недостаточностью левого желудочка повышено*.
- *Под влиянием СГ* снижается в результате возрастания минутного объема (вследствие чего увеличивается количество крови, протекающей через легочные сосуды за единицу времени).

# ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ СГ

5. Артериальное давление.

- *Под влиянием СГ* нормализуется.
- *У больных с низкими цифрами повышается* (вследствие увеличения ударного и минутного объема).
- *У больных с высокими цифрами снижается* (при застойной гипертонии в результате гипоксии активируется сосудодвигательный центр).

6. Общее и мозговое кровообращение.

- *Под влиянием СГ* улучшается. Вследствие чего устраняется кислородная недостаточность, уменьшается возбудимость дыхательного центра и исчезает одышка.

7. Повышение диуреза за счет нормализации гемодинамики в целом.

- Улучшение кровообращения сопровождается увеличением почечного кровотока и клубочковой фильтрации.

# ФАРМАКОКИНЕТИКА СГ

***ПОЛЯРНЫЕ*** **(гидрофильные): Строфантин, Коргликон.**

- **Практически не всасываются из кишечника;**
- **Вводят только парентерально;**
- **Практически не связаны с белками плазмы, не проникают в соединительную ткань, поэтому концентрация в крови повышена у лиц с ожирением, а также у пожилых людей.**
- **Свободная фракция поступает почти во все ткани, но особенно в миокард, печень, почки, скелетные мышцы, головной мозг.**
- ***Эффект развивается через 5-10 минут, максимум - 0,5 - 1,5 ч.,***
- **Выводятся в основном почками в неизмененном виде.**
- **Период полуэлиминации - 24 часа, поэтому при его использовании кумуляция выражена незначительно.**
- ***Длительность сохранения терапевтического действия до 3 дней.***

# ФАРМАКОКИНЕТИКА СГ

***НЕПОЛЯРНЫЕ*** **(липофильные): Дигитоксин.**

- **Назначают per os, всасывается на 100%;**
- **Связывается с белками на 97%, эффект отмечается через 2-2,5 часа.**
- **Преимущественно биотрансформируется в печени и выводится в виде неактивных или малоактивных метаболитов с мочой (80%) и с желчью (20%). За сутки из организма элиминирует 7-9% препарата.**
- **Наиболее выраженная кумуляция, что связано с медленно протекающими процессами инактивации и выведения из организма (период полувыведения равен 160 часов).**
- **Длительность сохранения терапевтического действия до 21 дня.**

# ФАРМАКОКИНЕТИКА СГ

***ОТНОСИТЕЛЬНО ПОЛЯРНЫЕ*** **(гидрофильно-липофильные): Дигоксин, целанид.**

- **Всасываются дигоксин (60 - 80%), целанид (20 - 40%);**
- **Применяют энтерально и парентерально, связь с белками плазмы 20-30%.**
- **Эффект развивается через 5-30 минут (при внутривенном введении), после перорального приема эффект отмечается через 0,5 -2 часа.**
- **Выводится в основном в неизмененном виде с мочой (90%).**
- **При почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования *дигоксина,* так как этот препарат выводится в неизмененном виде и практически только почками.**
- **За сутки из организма элиминирует 30-33%.**
- **Период полуэлиминации 1,5 сут.**
- **Длительность до 7 дней.**

# ФАРМАКОКИНЕТИКА СГ

| Сердечные гликозиды | Всасывание из кишеч-ника, % | Связь с белками плазмы крови, % | Латентный период | |
|---|---|---|---|---|
| | | | внутрь | В\в |
| Дигитоксин | 90-100 | 95 | 2 ч. | - |
| Дигоксин | 50-80 | 20-30 | 30мин. - 2 ч. | 5-30 мин. |
| Строфантин | 2-5 | 0 | - | 5-10 мин. |

# ФАРМАКОКИНЕТИКА СГ

| Сердечные гликозиды | Скорость выведения | | | Метаболизм | Элиминация | | Коэффициент элиминации, % | Кумуляция |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | За 24 ч., % | $T_{1/2}$ | Полное | | Печень % | Почки % | | |
| Дигитоксин | 7-10 | 7-9 дней | 2-3 нед. и более | Печень | 20 | 80 | 7-10 | +++++ |
| Дигоксин | 20-30 | 24-36 ч. | 7 дней | Мало метаболизируется | - | 90 | 20-35 | +++ |
| Строфантин | 85 – 90 | 8-24 ч. | 1-3 дня | Не метаболизируется | 40 | 60 | 40-50 | + |

# ФАРМАКОКИНЕТИКА СГ

- Сердечные гликозиды оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта;
- СГ могут образовывать невсасывающиеся комплексы с компонентами пищи, а также с антацидами, аминогликозидами, тетрациклинами, холестирамином - рекомендуется их назначать внутрь через 1-1,5ч после еды и принимать с интервалом в 2-3 ч с вышеназванными препаратами.
- Максимальная биодоступность наблюдается при пониженной моторике ЖКТ, а при гиперацидных состояниях и отеке слизистых происходит снижение всасывания препаратов.

# Показания к применению:

1. Как средство скорой помощи при острой сердечной недостаточности. С этой целью лучше всего назначать внутривенно быстро действующие гликозиды (строфантин, коргликон и др.). *В цивилизованных странах практически отказались от использования сердечных гликозидов при острой сердечной недостаточности.*
2. При хронической сердечной недостаточности. В данном случае целесообразнее назначать длительно действующие гликозиды (дигитоксин, дигоксин).
3. Сердечные гликозиды назначают при некоторых видах предсердных (суправентрикулярных) нарушений ритма (как средства второго выбора при суправентрикулярной тахикардии, мерцательной и пароксизмальной тахикардии, а также при трепетании предсердий).
4. Редко - с профилактической целью для предотвращения развития сердечной недостаточности.

# Показания к применению сердечных гликозидов в терапии ХСН:

- Сердечные гликозиды остаются в числе основных средств лечения ХСН, хотя и не находятся (как 20 и более лет назад)во главе этого списка.
- Препараты этой группы не улучшают прогноза больных ХСН и не замедляют прогрессирования болезни, но улучшают клиническую симптоматику, качество жизни и снижают потребность в госпитализациях из-за обострения декомпенсации, причем не только при мерцательной аритмии, но и при синусовом ритме (класс рекомендаций I, уровень доказанности А).

# Показания к применению сердечных гликозидов в терапии ХСН:

- При мерцательной аритмии дигоксин можно использовать в качестве средства «первой линии» благодаря его способности замедлять атрио-вентрикулярную проводимость и снижать ЧСС (а не из-за положительного инотропного действия).
- При синусовом ритме дигоксин – лишь пятый препарат после иАПФ (АРА ), β-А Б, антагонистов альдостерона и мочегонных.
- Ранее считалось, что его применение требует осторожности, особенно у пациентов с коронарной патологией и стенокардией, но эти опасения не подтвердились при условии строгого использования малых доз (в основном до 0,125–0,25 мг = до ½ – 1 таблетки).
- Однако следует помнить, что использование низких доз дигоксина (концентрация в плазме до 0,8 нг / мл) позволяет достоверно снижать риск смерти больных ХСН и синусовым ритмом на 6 % и риск обострений ХСН на 30 %, что делает отказ от применения этого препарата в лечении ХСН совершенно не обоснованным.

# Показания к применению сердечных гликозидов в терапии ХСН:

- Предикторами успеха лечения гликозидами больных ХСН и синусовым ритмом является низкая ФВ (<25 %), большие размеры сердца (кардиоторакальный индекс >55 %), неишемическая этиология СН.
- Предпочтительным является сочетание сердечных гликозидов с β-АБ, при котором лучше контролируется ЧСС, снижается риск опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца и уменьшается опасность обострения коронарной недостаточности.

# ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ СГ

**Лечение сердечными гликозидами включает 2 этапа:**

- ***Дигитализация*** **– использование *насыщающей дозы* (доза которая приводит к насыщению миокарда СГ, то есть в нем создается терапевтическая концентрация, достаточная для получения эффекта - клинического и гемодинамического);**
- ***Поддерживающее лечение -*** **использование поддерживающей дозы (это количество СГ, восполняющее элиминируемое его количество из организма за определенный промежуток времени, для поддержание СГ в крови на заданном уровне).**

# ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ СГ

Выделяют быструю, умеренно быструю и медленную дигитализацию.

- *Быстрая дигитализация* - насыщающая доза СГ вводится в течение 1-х суток дробно ориентировочно (за 1 день в 6 приемов) , затем - поддерживающее лечение.
- *Умеренно быстрая дигитализация* - насыщающая доза вводится в течение 3 суток:
  - В первый день доза составляет ½ от дозы насыщения;
  - Во второй день доза составляет ¼ от дозы насыщения и ту часть дозы, которая элиминировалась за 1 день;
  - В третий день доза составляет ¼ от дозы насыщения и ту часть дозы первого и второго дня, которая элиминировалась за 2 сутки,
  - затем - поддерживающее лечение (доза).
- *Медленная дигитализация* - наиболее распространенная и наименее опасная. Ежедневно постоянная доза СГ. Содержание препарата в крови постепенно нарастает и достигает такой величины, когда суточная экскреция СГ становится равной вводимой дозе. Ориентир ежедневно вводимой постоянной дозы - средняя поддерживающая доза.

## Дозы дигоксина для приема во внутрь

| Возраст | Дозы насыщения, мг/кг | Поддерживающая доза в сутки, часть от дозы насыщения |
|---|---|---|
| Новорожденные | | |
| недоношенные | 0,04-0,05 (0,02-0,03) | 1/6-1/7 |
| доношенные | 0,05-0,07 (0,025 -0,05) | 1/5-1/7 |
| До 2 лет | 0,06-0,09 | 1/4-1/5 |
| Старше 2 лет | 0,05—0,08 | 1/5 |
| При парентеральном введении доза составляет 80 % пероральной. | | |

**Ребенок массой 32 кг. Диагноз: хроническая сердечно-сосудистая недостаточность II Б ст. на фоне миокардита. Назначаем дигоксин внутрь.**

- Доза насыщения — 2,4 мг (0,075 мг • 32 кг). Решено вводить ее в течение 3 дней.
- За этот период из организма будет выводиться около 20 % препарата ежедневно.
- С учетом элиминации для насыщения организма (доза действия — 2,4 мг) к 4-му дню данный больной должен получить не 2,4, а около 3 мг (приблизительно на 25% больше).

**Пример 2. Ребенок массой 32 кг. Диагноз: хроническая сердечно-сосудистая недостаточность II Б ст. на фоне ревматического порока сердца. Назначаем дигоксин внутрь.**

| День | Доза насыщения | Кол-во элиминируемого вещества | Остаточное действие за предыдущий день | Суточная доза в мг. | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **1,2** | | 0 | 1,2 | |
| 2 | **0,6** | 0,24 | 0,96 | 0,84 | |
| 3 | **0,6** | 0,36 | 1,8 | 0,96 | |
| 4 | | 0,48 | | 0,48 | |

Rp.: Digoxini 0,00025

D.t.d. N. 50 in tab.

S

# Ребенок массой 8 кг.
# Диагноз: острая сердечная недостаточность в связи с тяжелой пневмонией.

- Дигоксин вводим внутривенно в дозе насыщения 0,06 мг/кг (80 % средней пероральной дозы — 0,075 мг/кг).
- Общая доза насыщения будет 0,48 мг (0,06 мг X 8 кг) или приблизительно 2 мл 0,025 % раствора.
- Решено сначала ввести 1/2 дозы насыщения (1 мл), а затем с промежутком в 8 ч еще 2 раза по 1/4 дозы насыщения (по 0,5 мл).

- После введения 1 мл, а через 8 ч еще 0,5 мл получен терапевтический эффект.
- Следовательно, доза насыщения для данного больного будет не 2 мл 0,025 % раствора, как предполагалось, а 1,5 мл.
- Поддерживающая доза составляет 20% дозы насыщения, т. е. 0,3 мл (0,075 мг).

- Пероральная доза будет на 20 % больше дозы, вводимой парентерально.
- В нашем примере — 0,097 мг или округленно 1 таблетка (по 0,1 мг) в сутки (по 1/2 таблетки через 12 ч).

## Противопоказания к назначению СГ.

- *Относительные:* резкая брадикардия, групповые экстрасистолы, значительная гипокалиемия и гиперкальциемия, выраженное нарушение атриовентрикулярной проводимости.
- *Абсолютные:* интоксикация сердечными гликозидами, гипертрофическая кардиомиопатия, в том числе у новорожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом.

## Интоксикация СГ.

*Механизм развития интоксикаций сердечными гликозидами заключается* в том, что токсические концентрации сердечных гликозидов, существенно снижая активность мембранной АТФ-азы, нарушают функцию калий-натриевого насоса.

- Ингибирование фермента приводит:

  а) к нарушению возврата ионов калия в клетку, а также к накоплению в ней ионов натрия, что способствует повышению возбудимости клетки и развитию аритмий;

  б) к увеличению входа и нарушению выхода ионов кальция, что реализуется гиподиастолией, ведущей к уменьшению сердечного выброса.

# Интоксикация СГ.

- Важную роль в реализации токсических эффектов сердечных гликозидов играет их влияние на центральную и периферическую нервную систему.
- Проникая в мозг, гликозиды взаимодействуют с Na/K - АТФ-азой на поверхности нейронов и окончаний их аксонов и тем самым изменяют интенсивность освобождения нейромедиаторов и условия функционирования нейронов.

## Интоксикация СГ.

Симптомы интоксикации делят на:

- Кардиальные симптомы интоксикации.
- Внекардиальные (экстракардиальные) симптомы интоксикации .

## Интоксикация СГ.

**Кардиальные симптомы интоксикации:**

1. **Брадикардия.**
2. **На ЭКГ удлинение интервала *PQ,* снижение S-T, отрицательный T; вслед за ними возникают узловые и предсердные экстрасистолы, предсердная тахикардия, атриовентрикулярный блок).**
3. **Возобновление сердечной и появление признаков коронарной недостаточности.**

# Интоксикация СГ.

II. Внекардиальные (экстракардиальные) симптомы интоксикации:

- Со стороны ЖКТ *(75-90%)*: снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе. Это наиболее ранние симптомы интоксикации со стороны ЖКТ.
- Неврологическая симптоматика (30-90%) адинамия, головокружение, слабость, головная боль, спутанность сознания, афазия, нарушение цветоощущения, галлюцинации, "дрожание предметов" при их рассматривании, падение остроты зрения.

## Подход к лечению интоксикации СГ зависит от степени тяжести отравления ими.

*I степень тяжести отравления:*

- **Клинически - небольшая брадикардия; на ЭКГ - удлинение интервала *P-Q* до 0,18-0,2 мс, небольшое снижение *S-T.***
- **При легкой передозировке - препарат может быть кратковременно отменен или только снижена его доза;**
- **Лечебных мероприятий не требуется.**

# Подход к лечению интоксикации СГ зависит от степени тяжести отравления ими.

*II степень тяжести:*

- **Клинически - анорексия, диарея, увеличивающаяся брадикардия, усталость, головная боль, невралгия (преимущественно нижней части лица); на ЭКГ - атриовентрикулярный блок I-II степени, резкое снижение S-T, отрицательный T, экстрасистолы.**
- **При средней степени передозировки — гликозид необходимо отменить.**
- ***Препараты, уменьшающие поступление гликозидов из желудочно-кишечного тракта* - рвотные (сироп рвотного корня, поваренная соль); холестирамин, активированный уголь (последние образуют невсасывающиеся комплексы); слабительные (вазелиновое масло, английская и карловарская соль). Их назначают независимо от пути введения сердечных гликозидов, так как и при внутривенном введении они участвуют в энтерогепатической циркуляции;**
- ***Препараты, связывающие гликозиды, циркулирующие в крови* - унитиол, диджибайнд (антитела или их F ab - фрагменты к дигиталисным гликозидам), дигибинд, дигиталис-Антидот.**
- ***Препараты калия* — калия хлорид, панангин (аспаркам), поляризующие смеси (калия хлорид, инсулин и глюкоза).**

## Подход к лечению интоксикации СГ зависит от степени тяжести отравления ими.

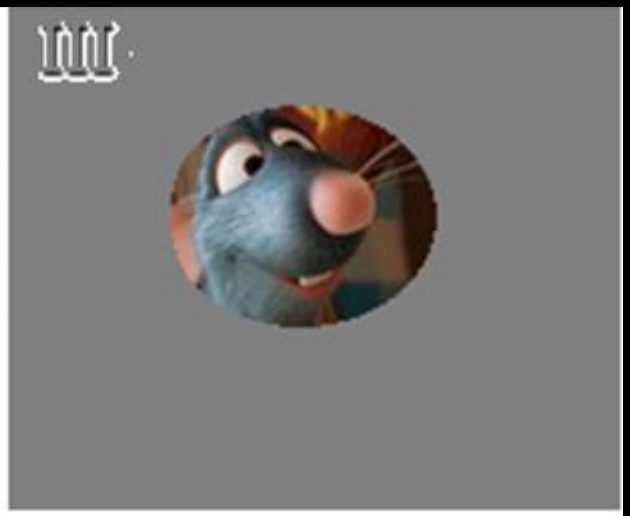
*III степень тяжести:*

- *Клинически* - симптомы сердечной и коронарной недостаточности, неукротимая рвота, «глазные» симптомы, галлюцинации, афазия, судороги; на ЭКГ - суправентрикулярные экстрасистолы, предсердная тахикардия, полный атриовентрикулярный блок.
- Наиболее частая причина смерти от отравлений - фибрилляция желудочков.
- При тяжелой передозировке - гликозид необходимо отменить.

# Глазные симптомы при отравлении СГ.

Норма

Сужение полей зрения



Нарушение цветового восприятия

Макропсия

Микропсия

# Подход к лечению интоксикации СГ зависит от степени тяжести отравления ими.

***III степень тяжести:***

**Препараты, используемые для оказания помощи больному в случае, объединяют в несколько групп:**

- ***Препараты, связывающие гликозиды циркулирующие в крови - дигибинд*;**
- ***Противорвотные* - метоклопрамид, домперидон;**
- ***Препараты, устраняющие гиперкалиемию* - соли магния, в/в введение глюкозы и инсулина;**
- ***Препараты, снижающие в крови и миокарде концентрацию кальция,* угнетающего активность мембранной Na+, К-АТФ-азы - натрия цитрат, трилон Б;**
- ***Препараты, устраняющие симптомы интоксикации,* в первую очередь аритмии - фенитоин (дифенин), атропин, лидокаин и др.;**
- ***Препараты, устраняющие* гипоксию - оксигенотерапия;**
- ***Препараты, устраняющие судороги, бред, галлюцинации* - фенобарбитал и хлорпромазин;**
- ***Препараты, устраняющие гипотонию* - фенилэфрин и т. п.**

# ПРОФИЛАКТИКА ИНТОКСИКАЦИИ СГ

1. Соблюдение принципов назначения сердечных гликозидов и индивидуализация лечения больного.
2. Рациональная комбинация сердечных гликозидов с другими лекарственными средствами.
3. Постоянный контроль ЭКГ (удлинение интервала PQ, появление аритмий).
4. Диета, богатая калием (курага, изюм, бананы, печеный картофель);
5. Назначение препаратов калия: ПАНАНГИН, АСПАРКАМ (калия аспарагинат в сочетании с магния аспарагинатом).

## Факторы, повышающие чувствительность к сердечным гликозидам:

- пожилой возраст
- острый инфаркт миокарда
- воспалительные поражения миокарда
- гипоксия любой этиологии
- гипокалиемия и гипомагниемия
- гиперкальциемия
- нарушение функций щитовидной железы
- повышенная активность симпато-адреналовой системы
- почечная и печёночная недостаточность
- алкалоз
- гипопротеинемия

# Взаимодействие

***К числу синергистов относят:***

- ***Препараты калия, витамины В1, В5, В6, В12, Вс, Е, а также стероидные анаболизаторы, калия оротат, рибоксин, карнитин и другие.***
- **Сердечные гликозиды комбинируют с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и диуретиками.**
- **Фенилбутазон, ибупрофен, резерпин, рифампицин, метоклопрамид, калийсберегающие диуретики препятствуют развитию гипокалиемии и редуцируют риск относительной передозировки.**

## Взаимодействие.

- Снижение биодоступности: активированный уголь, антациды, вяжущие средства, каолин, сульфасалазин, аминогликозидами, тетрациклинами, холестирамин (так как эти препараты образуют невсасывающиеся комплексы с гликозидами в кишечнике и этим резко снижают их биоусвоение); метоклопрамид, неостигмин (прозерин) (усиление моторики ЖКТ).
- Лекарственные средства - фенобарбитал, фенилбутазон, фенитоин, сульфасалазин, пероральные сахароснижающие препараты, рифампицин и некоторые другие индукторы ферментов печени, участвующих в биотрансформации гликозидов, снижают их эффективность, а при их отмене возможна дигиталисная интоксикация.

## Опасно (!) использовать сердечные гликозиды одновременно с:

- Увеличение биодоступности: антибиотики широкого спектра действия, подавляющие кишечную микрофлору (уменьшение разрушения в ЖКТ).
- ГКС (развитие гипокалиемии) и тиазидные диуретики (развитие гипокалиемии и гиперкальциемии), соли Ca2+ (особенно при в/в введении) снижают переносимость сердечных гликозидов. Предрасполагающих к интоксикации гликозидами);
- Бета-адреноблокаторы и верапамил усиливают выраженность отрицательного хронотропного действия, снижают силу инотропного эффекта.
- Хинидин, метилдопа, спиронолактон, амиодарон, повышают концентрацию в крови вследствие конкурентного снижения секреции проксимальными канальцами почек.

## Опасно (!) использовать сердечные гликозиды одновременно с:

- Нестероидными противовоспалительными средствами, хинидином, сульфаниламидами, гепарином, непрямыми антикоагулянтами (так как эти препараты вытесняют гликозиды из связи с белками плазмы крови, увеличивают их свободную фракцию и, следовательно, опасность интоксикации);
- Адреномиметиками и ксантинами (так как эти препараты повышают чувствительность миокарда к гликозидам, увеличивают опасность интоксикации ими);
- Антихолинэстеразными препаратами - увеличивают вероятность развития брадикардии.

# ПРЕПАРАТЫ

- **СТРОФАНТИН (STROPHANTINUM) -** ампулы по 1 мл 0,05% раствора
- **КОРГЛИКОН (CORGLYCONUM) -** ампулы по 1 мл 0,06% раствора
- **ДИГОКСИН (DIGOXINUM) -** ампулы по 1 мл 0,025% раствора и таблетки по 0,00025
- **ДИГИТОКСИН (DIGITOXINUM) -** таблетки по 0,0001 и свечи по 0,00015

# НЕГЛИКОЗИДНЫЕ (НЕСТЕРОИДНЫЕ) СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАРДИОТОНИКИ

# Негликозидные инотропные средства

**1. Стимуляторы b1-адренорецепторов**

- **Добутамин (*Добутрекс*)**
- **Дофамин**
- **Эпинефрин**

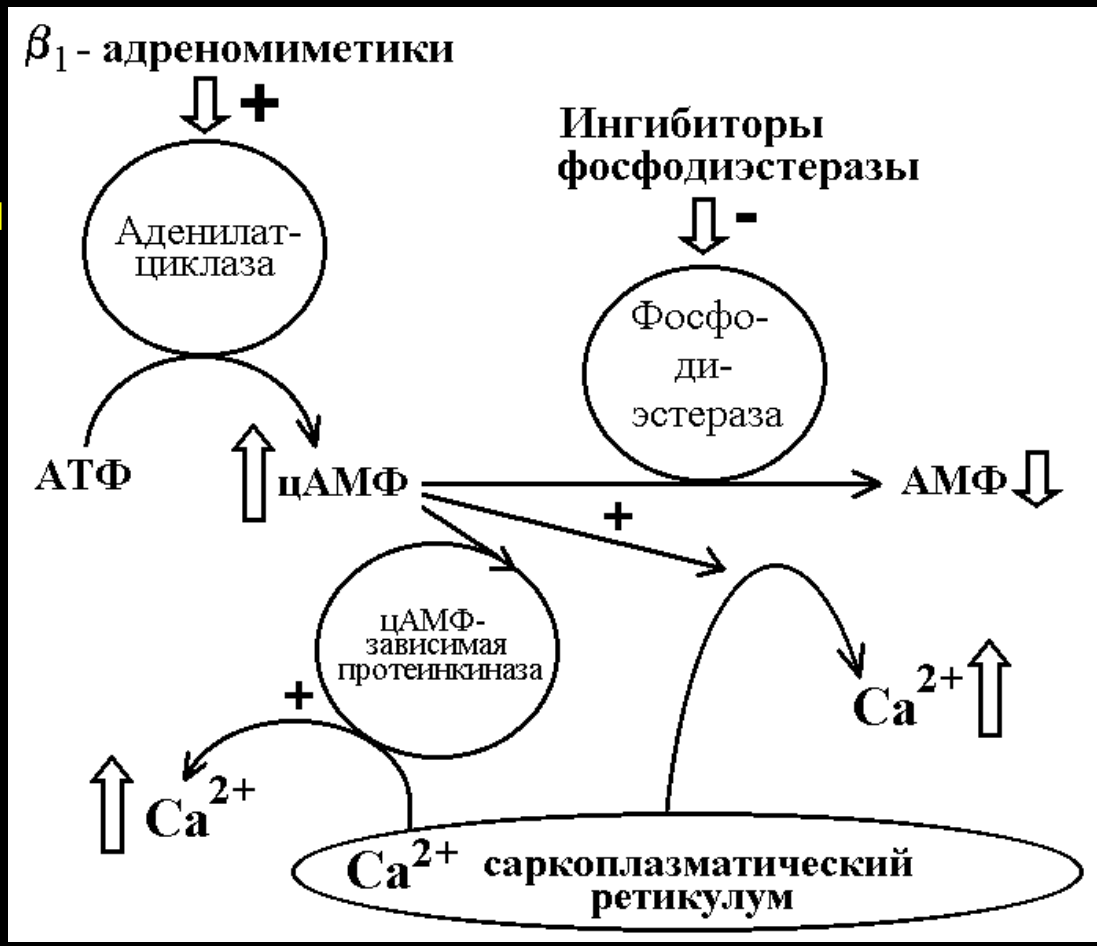
**2. Не влияющие на адренорецепторы**

- **а) Ингибиторы фосфодиэстеразы III (с 1960-х гг.) - Амринон, Милринон**
- **б) Ингибиторы ФДЭ-III + сенситайзеры кальция (повышают сродство тропонина к ионам кальция, облегчают взаимодействие актина с миозином) - Левосимендан**

# МИЛРИНОН

**Механизм действия:**

- **Ингибиция фосфодиэстеразы**
- **Увеличение концентрации цАМФ;**
- **Активация протеинкиназ;**
- **Увеличение поступления ионов кальция в цитоплазму;**
- **Стимуляция мышечного сокращения.**



## Милринон

Препарат оказывает:

- положительное инотропное действие,
- сосудорасширяющее действие,
- увеличивает сердечный выброс,
- снижает давление в системе легочной артерии,
- уменьшает периферическое сопротивление сосудов.

## Милринон

- Показание к применению:
  - только для кратковременной терапии острой застойной сердечной недостаточности (в отделении интенсивной терапии под контролем гемодинамики).
- Побочные эффекты:
  - снижение АД, тахикардия, наджелудочковая и желудочковая аритмия, тромбоцитопения, нарушение функции почек и печени.

# Левосимендан (симдакс)

Механизм действия.

- Ингибиция фосфодиэстеразы III, увеличение концентрации цАМФ, увеличение поступления ионов кальция в цитоплазму - стимуляция мышечного сокращения.
- Взаимодействует с тропонином С миокарда в кальциево-зависимой фазе – увеличивает чувствительность сократительных белков к $Ca^{2+}$ возрастает сила сердечных сокращений, не влияет на расслабление желудочков.
- Открывает АТФ-чувствительные $K^{+}$ - каналы в гладких мышцах сосудов, вызывает расслабление системных и коронарных артерий и вен, снижению как пред-, так и постнагрузки.
- Увеличивает ударный объем и МОК, а также снижает давление в легочно-капиллярной сети, ОПСС.
- За счет активного метаболита - гемодинамические эффекты сохраняются, как минимум на протяжении 24 ч и могут наблюдаться вплоть до 9 дней после прекращения 6 ч инфузии.

# Левосимендан (симдакс)

*Фармакокинетика.*

- Связь с белками плазмы (в первую очередь с альбумином) — 97–98%. Связь с белками активного метаболита (OR-1896) — 40%.
- Полностью метаболизируется. Первичный метаболизм осуществляется путем конъюгации с циклическим или N-ацетилированным цистеинилглицином и цистеиновыми конъюгатами.
- Циркулирующие метаболиты OR-1855 и OR-1896 образуются и выводятся медленно.
- Cmax левосимендана в плазме достигается примерно через 2 дня после прекращения введения препарата. T1/2 метаболитов — около 75–80 ч.
- 54% дозы выводится почками, 44% — с каловыми массами.

# Левосимендан (симдакс)

*Показания.*

- Краткосрочное лечение острой декомпенсации тяжелой ХСН.

*Противопоказания.*

- гиперчувствительность,
- механическая обструкция, препятствующая заполнению и/или выбросу крови из желудочков,
- тяжелая почечная (КК меньше 30 мл/мин),
- печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пьюга),
- выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.),
- выраженная тахикардия (ЧСС более 120 уд/мин),
- желудочковая тахикардия типа "пируэт" в анамнезе,
- нескорректированная гипокалиемия или гиповолемия,
- период лактации,
- возраст до 18 лет.

# Левосимендан (симдакс)

*Дозирование.*

- В/в (возможно введение как в центральные, так и в периферические вены).
- Дозы и длительность терапии устанавливаются индивидуально в зависимости от состояния пациента и его реакции на терапию.
- Начальная доза — 6–12 мкг/кг при длительности введения не более 10 мин, затем переходят на длительное непрерывное введение со скоростью 0,1 мкг/кг/мин.
- Назначение более высокой нагрузочной дозы 12 мкг/кг сопровождается более выраженным гемодинамическим эффектом, однако, при этом может увеличиваться частота преходящих побочных эффектов.
- Реакцию пациента на терапию следует оценивать при введении нагрузочной дозы или в течение 30–60 мин после коррекции дозы или в зависимости от клинической картины.
- Рекомендуемая длительность инфузии — 24 ч.

# Левосимендан (симдакс)

*Побочное действие.*

- Очень часто (1/10 и более): головокружение, головная боль, мерцательная аритмия, трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, снижение АД, в т.ч. выраженное, СН, ишемия миокарда, экстрасистолия.
- Часто (1/100 и более и менее 1/10): снижение Hb, гипокалиемия, бессонница, тошнота, рвота, диарея, запор.
- Постмаркетинговые: фибрилляция желудочков.

# Левосимендан (симдакс)

*Передозировка.*

Симптомы:

- выраженное снижение АД;
- тахикардия
- удлинение интервала QT (дозы 0,4 мкг/кг/мин и выше).

Лечение:

- при снижении АД — парентеральное введение жидкости, допамин — для больных с ХСН и эпинефрин — для больных, перенесших кардиохирургическую операцию.
- Необходимо проводить постоянный контроль ЭКГ, гемодинамики (с использованием инвазивных методов) и содержания электролитов в сыворотке крови.
- Передозировка приводит к увеличению концентрации в плазме активного метаболита, что в свою очередь может привести к более выраженному и длительному эффекту в отношении ЧСС.
- Это в свою очередь требует увеличения времени наблюдения за пациентом.

# Дофамин (допамин, допмин)

- Действие дофамина отличается своеобразием и обусловлено как прямым, так и непрямым действием на рецепторы.
- Эффект препарата значительно варьирует в зависимости от дозы.
- Дофамин, так же как эпинефрин и норэпинефрин, действует непродолжительно (менее 10 минут), его эффект хорошо управляем.

# Дофамин (допамин, допмин)

- В малых дозах (0,5-2 мкг/кг/мин) дофамин возбуждает периферические дофаминовые рецепторы, вызывая расширение сосудов: мезентеральных, почечных, конечностей, коронарных, - остальные сосуды суживаются.
- В дозе 3-8 мкг/кг/мин вызывает активацию b1-адренорецепторов (путем вытеснения норадреналина из пресинаптических окончаний), что приводит к увеличению силы сердечных сокращений, сердечного выброса. При этом повышается кислородный запрос миокарда и существует опасность возникновения аритмии.
- В больших дозах (8-20 мкг/кг/мин) в действии дофамина преобладает стимуляция a1-адренорецепторов (по-видимому обусловленное непосредственной стимуляцией дофамином данных рецепторов и увеличения уровня норадреналина в пресинаптическом окончании), что вызывает сужение сосудов, подъем артериального давления и спазм сосудов почек.

# Дофамин (допамин, допмин)

- Учитывая особенности действия дофамина на гемодинамику, его предпочтительнее назначать больным, которым требуется и увеличение сердечного выброса, и нормализация почечного кровотока, и повышение артериального давления при отсутствии у них тахикардии и аритмии.
- Длительность внутривенных инфузий дофамина индивидуальна, но не должна быть больше 2-3 дней, т.к. к этому времени к нему развивается тахифилаксия, и эффект намного снижается.

# Дофамин (допамин, допмин)

Показания:

- Кардиогенный шок.
- Нефросклероз.
- Острая почечная недостаточность.

# Добутамин

## Механизм действия

- Оказывает прямое возбуждающее действие на бета1-адренорецепторы миокарда и вызывает положительный инотропный эффект.
- Умеренно увеличивает ЧСС, ударный и минутный объем сердца, снижает ОПСС и сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения.
- Эффект развивается через 1–2 мин и достигает максимума через 10 мин.

# Добутамин

**Применение**

- Острая сердечная недостаточность: острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, последствия оперативного вмешательства на сердце, применение ЛП с отрицательным инотропным действием (например бета-адреноблокаторов);
- Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (как временное вспомогательное средство на фоне основной терапии);
- острая сердечная недостаточность некардиогенного генеза (в т.ч. при токсическом и травматическом шоке)

# Добутамин

**Противопоказания**

- гиперчувствительность,
- идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз,
- тампонада сердца,
- стеноз аорты,
- феохромоцитома,
- желудочковые аритмии (в т.ч. фибрилляция желудочков).

**Побочные действия**

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* тахикардия (в т.ч. желудочковая), мерцательная аритмия, боль в области сердца и в груди, сердцебиение, одышка, повышение АД/гипотензия, гипокалиемия, торможение агрегации тромбоцитов (при длительном применении), петехиальные кровотечения.
- *Аллергические реакции:* кожная сыпь, лихорадка, бронхоспазм, эозинофилия и др.).
- *Прочие:* головная боль, тошнота, полиурия (при введении высоких доз); флебит, в отдельных случаях — некроз кожи (в месте введения).

# Добутамин

**Передозировка**

- *Симптомы:* анорексия, тошнота, рвота, тремор, тревога, сердцебиение, головная боль, одышка, стенокардия или кардиалгия, тахиаритмия, чрезмерное повышение АД, ишемия миокарда.
- *Лечение:* уменьшение скорости или прекращение введения препарата, обеспечение вентиляции легких и оксигенации крови, при желудочковой тахиаритмии применяют пропранолол или лидокаин.

# Добутамин

**Способ применения и дозы**

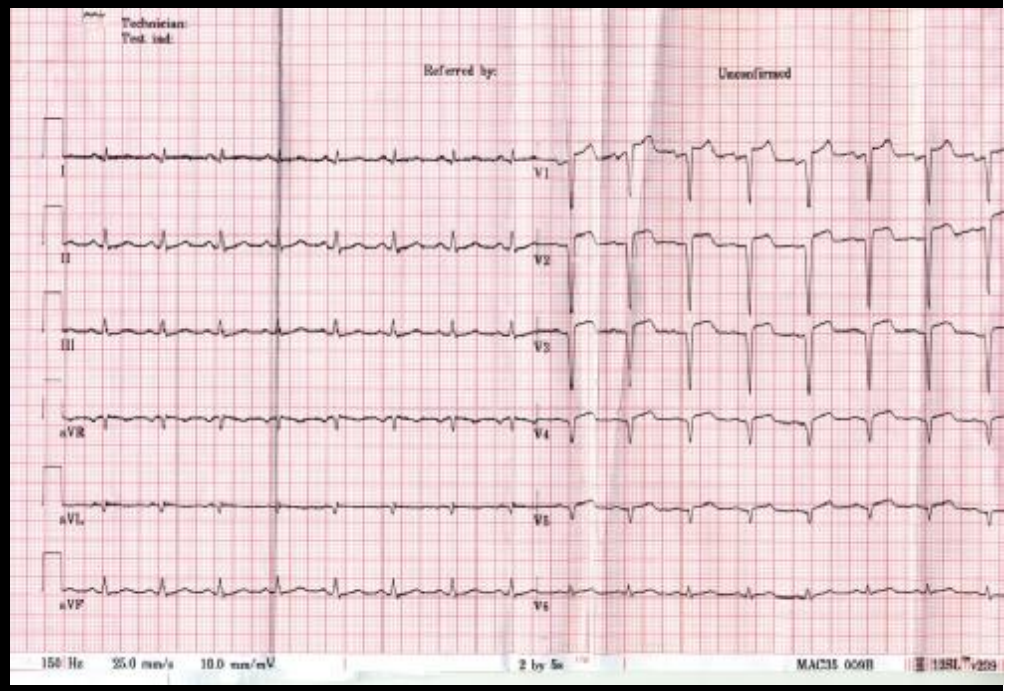
- *В/в,* капельно (желательно с использованием инфузионного насоса), взрослым обычно 2,5–10 (при необходимости — 20–40) мкг/кг/мин.
- Доза устанавливается индивидуально.
- Необходимая доза для детей должна быть рассчитана с учетом меньшей, чем у взрослых, широты терапевтического действия.

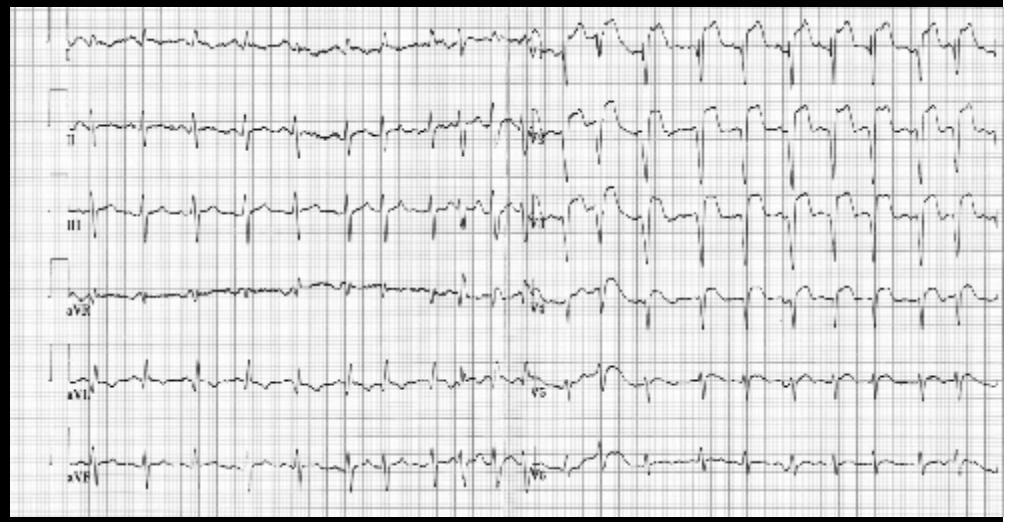
**Особые указания**

- При непрерывном применении препарата более 72 ч возможно развитие толерантности (при этом необходимо повышение дозы).
- При наличии механических препятствий для наполнения желудочков (пороки, тампонада сердца, перикардит) и/или оттоку крови из них инфузия не вызывает улучшения гемодинамики.
- При тампонаде сердца, клапанном аортальном стенозе, субаортальном стенозе возможно развитие парадоксальной реакции (снижение сердечного выброса).

# Клинический случай

- Больной Б., 56 лет
- Q-ИМ, СН - III
- Добутамин, лазикс, антитромботики
- ФВ ЛЖ – 26%

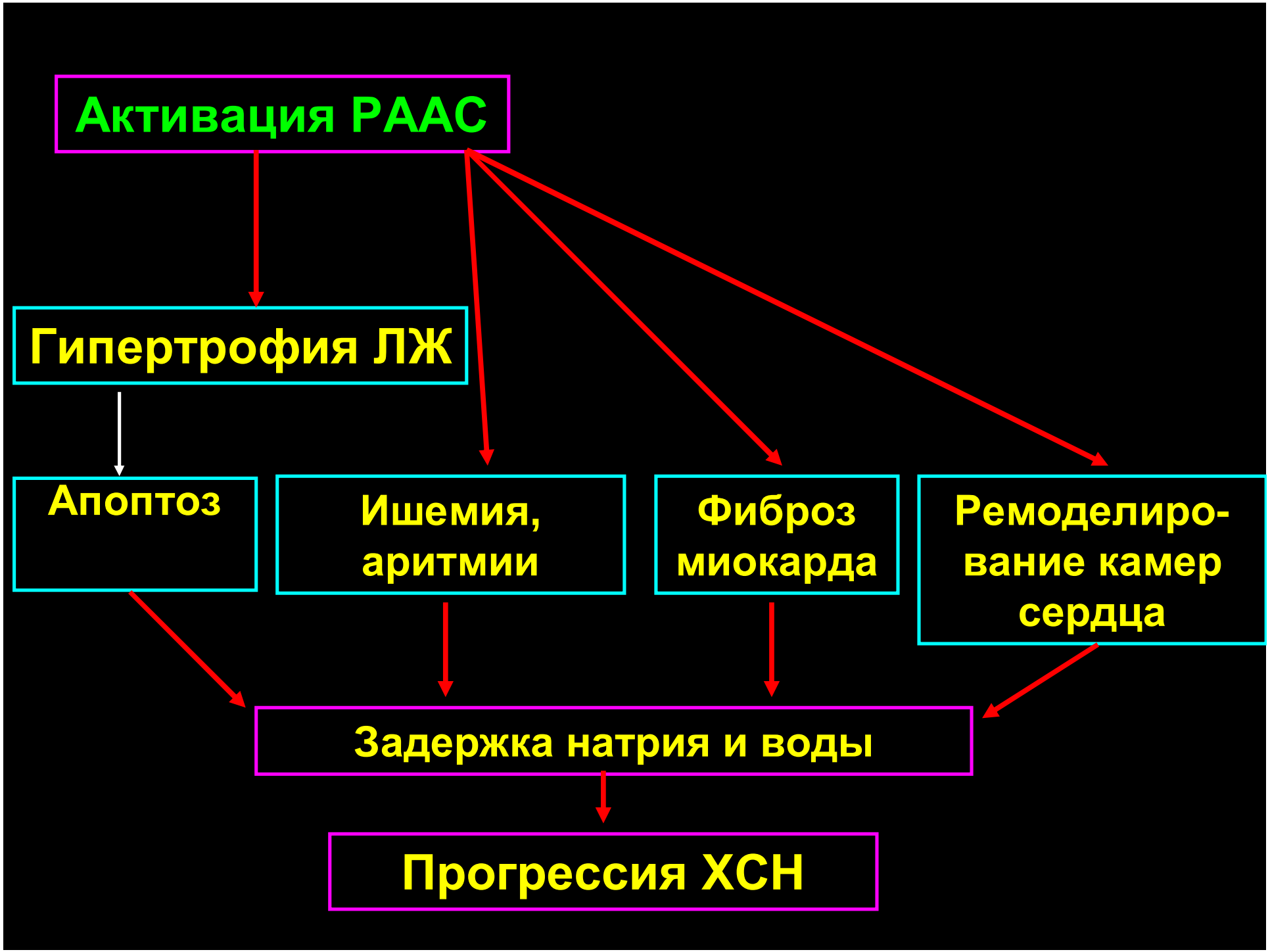


# Ингибиторы АПФ

# Синтез ангиотензина II

Willenbrock R, JRAAS, 2000;1(S1):24-29


Активация РААС
Гипертрофия ЛЖ
Апоптоз
Ишемия, аритмии
Фиброз миокарда
Ремоделиро-вание камер сердца
Задержка натрия и воды
Прогрессия ХСН

# Эффективность иАПФ по снижению риска смерти при ХСН в зависимости от степени декомпенсации ФК

| Протокол | Препарат | ФК ХСН | Риск смерти |
|---|---|---|---|
| ИКК, Москва, 1977-1982 | Каптоприл | III-IV | - 39 |
| CONSENSUS | Эналаприл | III-IV | - 31 |
| AIRE | Рамиприл | III | - 27 |
| SAVE | Каптоприл | II-III | - 21 |
| FAMIS+FEST+Фоз. | Фозиноприл | II | - 21 |
| SOLVD (лечение) | Эналаприл | II | - 17 |
| SOLVD (профилактика) | Эналаприл | I | - 8 |
| Метаанализ R.Gard и S.Yusuf | Различные | Любая | - 23 |

*Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, 2000*

# Ингибиторы АПФ, клинически доказавшие свою эффективность в лечении ХСН

| | Профилактика ХСН | I ФК. Начальная ХСН | II ФК. Клинически выраженная ХСН | III–IV ФК. Тяжелая ХСН |
|---|---|---|---|---|
| Эналаприл | | SOLVD prev [169] | SOLVD treat [170], V – HeFT II [171], RESOLVD [172] | CONSENSUS [173] |
| Каптоприл | SAVE [70], VALIANT [63], OPTIMAAL [174] | Munich MHF [175, 176] | Captopril–Degoxin [177], ELITE–II [178], САДКО ХСН [179] | – |
| Фозиноприл | FAMIS [180] | – | FEST [181], SHF без глик. [182], Fosinopril-Enalapril [183], ФАСОН [76] | – |
| Периндоприл | PROGRESS [48], EUROPA [52] | – | PEP–CHF [184] | – |
| Лизиноприл | GISSI–3 [61] | – | ATLAS [185] Лизиноприл–Каптоприл [186] | – |

# Ингибиторы АПФ

- ИАПФ показаны всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и характера ХСН.
- Не назначение ИАПФ больным с ХСН не может считаться оправданным и сознательно ведет к повышению риска смерти больных с ХСН.

# Ингибиторы АПФ

*Правила минимизации риска развития побочных эффектов:*

- Терапия иАПФ не показана больных с исходным уровнем САД менее 85 мм рт. ст.
- В случае исходной гипотонии предпринять усилия к стабилизации АД перед началом терапии иАПФ: постельный режим, стероиды (до 15 мг/сутки), в/в растворы альбумина, положительные инотропные препараты (0.25 дигоксина в/в).
- Избегать параллельного назначения препаратов, снижающих АД (вазодилататоры, в том числе нитраты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы).
- Избегать массированного диуреза (особенно накануне старта терапии иАПФ).
- Стартовая терапия иАПФ с минимальных доз (примерно 1/8 таблетки).

## Системные побочные эффекты иАПФ:

| | |
|---|---|
| Ø Кашель | 3% |
| Ø Азотемия | до 1,5% |
| Ø Гиперкалиемия | до 1,5% |
| Ø Гипотония | до 4,5% |

# Ингибиторы АПФ

- Только пять иАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и фозиноприл) могут быть в первую очередь рекомендованы для профилактики и лечения
- ХСН, хотя это не исключает возможности применения и других представителей этого класса.
- Для профилактики ХСН у больных, перенесших острый ИМ , могут применяться каптоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл и зофеноприл (класс рекомендаций I, степень доказанности А) (SAVE, AIRE, TRACE).
- Периндоприл в исследовании PRE–AMI продемонстрировал способность достоверно блокировать процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ, что является основным механизмом в предотвращении развития ХСН [192].
- Для профилактики ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в частности, ИБС) возможно использование трех иАПФ – периндоприла, рамиприла и трандолаприла (класс рекомендаций I, степень доказанности А).

# Дозировка иАПФ для лечения ХСН

| Препарат | Стартовая доза | Стартовая доза (при гипотонии) | Терапевтическая доза | Максимальная доза |
|---|---|---|---|---|
| Эналаприл | 2,5×2 | 1,25×2 | 10×2 | 20×2 |
| Каптоприл | 6,25×3 (2)** | 3,125×3 (2) | 25×3 (2) | 50×3 (2) |
| Фозиноприл | 5×1 (2) | 2,5×1 (2) | 10–20×1 (2) | 20×1 (2) |
| Периндоприл | 2×1 | 1×1 | 4×1 | 8×1 |
| Лизиноприл | 2,5×1 | 1,25×1 | 10×1 | 20×1* |
| Рамиприл | 2,5×2 | 1,25×2 | 5×2 | 5×2 |
| Спираприл | 3×1 | 1,5×1 | 3×1 | 6×1 |
| Трандолаприл | 1×1 | 0,5×1 | 2×1 | 4×1 |
| Хинаприл | 5×1 (2) | 2,5×1 (2) | 10–20×1 (2) | 40×1 (2) |
| Зофеноприл | 7,5×1 (2) | 3,75×1 (2) | 15×1 (2) | 30×1 (2) |

# Режимы дозирования АРА в профилактике и лечение ХСН

| Препарат | Стартовая доза | Стартовая доза (при гипотонии) | Терапевтическая доза | Максимальная доза |
|---|---|---|---|---|
| Кандесартан | 4 мг × 1 р/д | 2 мг × 1 р/д | 16 мг × 1 р/д | 32 мг × 1 р/д |
| Валсартан | 40 мг × 2 р/д | 20 мг × 2 р/д | 80 мг × 2 р/д | 160 мг × 2 р/д |
| Лозартан | 50 мг × 1 р/д | 25 мг × 1 р/д | 100 мг × 1 р/д | 150 мг × 1 р/д |

# Бета-адреноблокаторы

**Применение бета-адреноблокаторов оправдано и называется «миокардиальная разгрузка»**

- Если блокада РААС - применение иАПФ разрывает этот порочный круг и эффективно снижает смертность, то почему не разорвать этот круг применяя бета-адреноблокаторы?

## Положительное действие β-адреноблокаторов при ХСН обеспечивается тремя основными путями:

1. Действием на миокард

- Защита от токсического действия кальция (взаимодействуя с β- рецепторами в последующем тормозит повышение цАМФ и перегрузку клеток ионами кальция)
- Снижение (уменьшение) ишемии миокарда – отрицательный хронотропный эффект, удлинение диастолы
- Восстановление ритма сердцебиений

2. Нейроэндокринные воздействия – снижение норадреналина и ангиотензина II
3. Гемодинамические влияния – увеличение УО

# Бета-адреноблокаторы

- Нельзя начинать терапию бета-адреноблокаторами при исходно нестабильном состоянии пациента.
- То есть, все случаи прогрессии сердечной недостаточности, требующие в/в введения диуретиков и положительных инотропных препаратов являются противопоказанием для начала терапии бета-адреноблокаторами.

# Бета-адреноблокаторы

- Бета-адреноблокаторы не являются препаратами экстренной помощи при лечении застойной сердечной недостаточности.
- Старт терапии бета-адреноблокаторами без предшествующей терапии иАПФ не может считаться оправданным.

# Бета-адреноблокаторы

- Абсолютным показанием к старту терапии бета-адреноблокаторами при застойной сердечной недостаточности является стойкая тахикардия.

## Ослабить побочные эффекты первого периода можно соблюдая следующее правило: стартовая терапия должна быть минимальной

| Препарат | Стартовая доза | Целевая доза |
|---|---|---|
| Карведилол | 3.125 мг 2 р.д. | 25 мг 2 р.д. |
| Бисопролол | 1.25 мг 1 р.д. | 2.5-5 мг 1 р.д. |
| Метопролол | 5 мг 2 р.д. | 75 мг 2 р.д. |
| Метопролол CR/XL | 12.5 мг 1 р.д. | 200 мг 1 р.д. |

# Перевод больных с ХСН получавших атенолол и метопролол на различные БАБ

| Уже назначенные БАБ | Бисопролол | Метопролола сукцинат | Карведилол |
|---|---|---|---|
| Атенолол <25 мг/сут | 1,25 мг | 12,5 мг | 3,125 мг × 2 р/д |
| Атенолол 25–75 мг/сут | 2,5 мг | 25 мг | 6,25 мг × 2 р/д |
| Атенолол ≥75 мг/сут | 5 мг | 50 мг | 12,5 мг × 2 р/д |
| Метопролола тартрат <25 мг/сут | 1,25 мг | 12,5 мг | 3,125 мг × 2 р/д |
| Метопролола тартрат 25–75 мг/сут | 2,5 мг | 25 мг | 6,25 мг × 2 р/д |
| Метопролола тартрат ≥75 мг/сут | 5 мг | 50 мг | 12,5 мг × 2 р/д |

## Бета-адреноблокаторы

- Наиболее сложный период - период начала терапии бета-адреноблокаторами, занимающий от 2 до 6 недель.
- Именно в этот период от 15% до 30% пациентов в различных клинических группах отмечают значимые побочные эффекты.

## Бета-адреноблокаторы

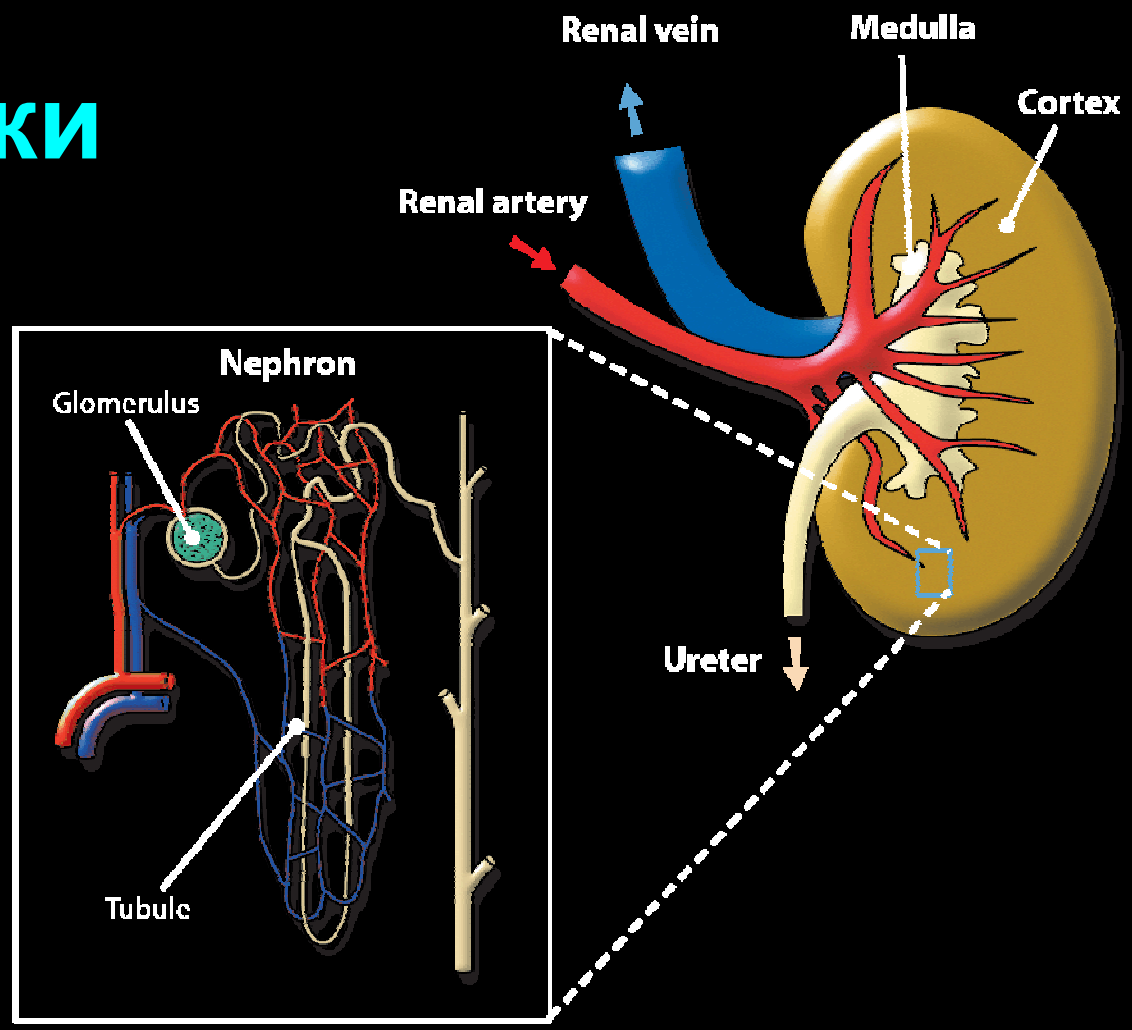
- Дозу бета-адреноблокатора, титруя, следует повышать до максимально возможного уровня.
- Конечной точкой в ходе титрования могут быть:

- максимальная терапевтическая доза
- доза, меньшая той, при которой возникает побочный эффект.

## Бета-адреноблокаторы

**Терапия бета-адреноблокаторами должна осуществляться максимально долго - пожизненно**

# Диуретики

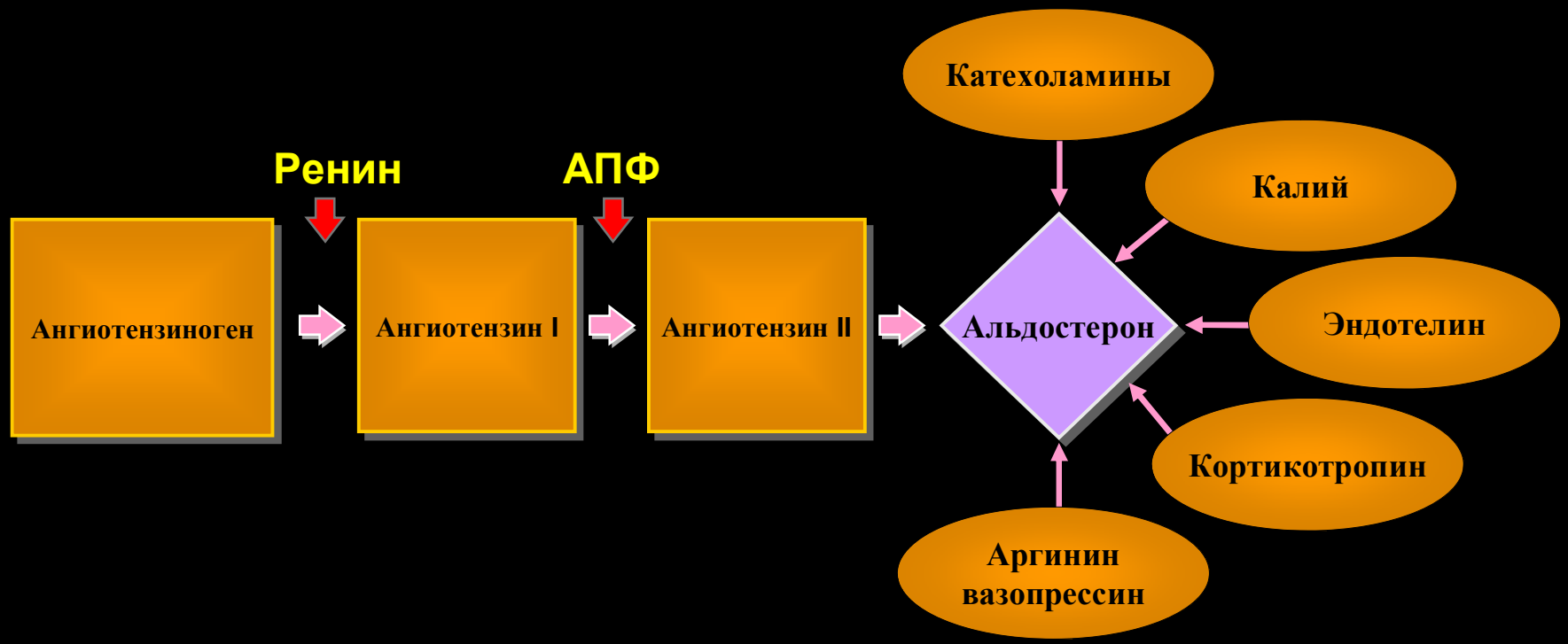

Renal vein
Medulla
Cortex
Renal artery
Nephron
Glomerulus
Tubule
Ureter

# Диуретики

*Клинический эффект диуретиков*

- **Уменьшение симптомов легочного застоя;**
- **Снижение венозного давления;**
- **Уменьшение периферических отеков;**
- **Снижение массы тела;**
- **Увеличение переносимости физических нагрузок.**

# Факторы, стимулирующие секреция альдостерона



# Альдостерон оказывает негативное влияние на структуру и функцию сердечно-сосудистой системы

## Негативные эффекты альдостерона

- У пациентов с сердечной недостаточностью после ИМ часто выявляется повышенный уровень альдостерон.
- Альдостерон обладает множеством негативных эффектов на сердечно-сосудистую систему, которые могут повышать риск тромбоза и аритмий.
- Повышенный уровень альдостерона высоко коррелирует с развитием фиброза миокарда.

# Причины возрождения интереса к применению антагонистов альдостерона при ХСН

*Феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона при длительном применении ингибиторов АПФ.*

- В 90-е годы произошли события, послужившие основой для возрождения интереса к конкурентным антагонистам альдостерона в лечении ХСН.
- Одна из основных причин заключалась в росте сообщений, свидетельствующих об отсутствии у ингибиторов АПФ способности эффективно контролировать активность альдостерона при длительном применении у больных ХСН.
- Оказалось, что первоначальный эффект применения ингибиторов АПФ нестабилен.
- С течением времени у больных ХСН наблюдается постепенное увеличение активности альдостерона, что связано как с активацией альтернативных стимулов его синтеза, так и с наличием дополнительных путей, обеспечивающих реактивацию образования А II.

## Причины возрождения интереса к применению антагонистов альдостерона при ХСН

- Точный механизм данного феномена не до конца установлен. Наиболее важное значение при длительной терапии ИАПФ отводится АПФ-независимому образованию А II, увеличению концентрации $K^+$ и адренокортикотропному гормону (АКТГ).
- В итоге, несмотря на применение ИАПФ, до 40% пациентов имеют концентрацию альдостерона в плазме выше 144пг/мл , а развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона может в значительной степени варьировать и происходить у 20%-50% больных с ХСН и левожелудочковой дисфункцией.
- С позиции сегодняшних дней, важно отметить, что развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона характерно не только для ИАПФ, но и для терапии блокаторами рецепторов к А II.

## Причины возрождения интереса к применению антагонистов альдостерона при ХСН

- Помимо этого, повышение активности альдостерона сопровождается увеличением плотности АТ1-рецепторов к А II и рецепторов к эндотелину, что обеспечивает дополнительную стимуляцию биосинтеза коллагена.
- В итоге, в значительной степени нарастает фиброз миокарда, увеличивается дистанция между кардиомиоцитами и питающими их капиллярами, нарушается архитектоника миокарда. Как результат, длительный гиперальдостеронизм влечет за собой снижение числа сократительных элементов в единице объема миокарда, с развитием гипоксии кардиомиоцитов и нарушением их синхронной работы для поддержания насосной функции сердца.

## Причины возрождения интереса к применению антагонистов альдостерона при ХСН

- Традиционное на сегодняшний день, сочетанное применение ингибитора АПФ и β-адреноблокатора (БАБ) обеспечивает более адекватный контроль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных ХСН, благодаря способности данной группы НГМ самостоятельно влиять на активность системы на уровне секреции ренина.

# Причины возрождения интереса к применению антагонистов альдостерона при ХСН

## Ускользание контроля альдостерона [1]

Эналаприл 20 мг в сутки

Уровень альдостерона в плазме крови измеряли у 9 пациентов с артериальной гипертензией.
В течение исследования для дополнительного контроля артериального давления 5 пациентам назначали гидрохлортиазид 50 мг 1 раз в сутки
Адаптировано из Biollaz *et al* 1982 [2].

**В исследованиях показано, что терапия ингибиторами АПФ или БРА не достаточна для длительного контроля уровня альдостерона**


1. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: ran-domized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. Circulation 1999;100:1056-64.

2. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, et al. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II—renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. J Cardiovasc Pharmacol 1982;4:966-72.

# Диуретики

1. Диуретики улучшают состояние больного ХСН в течение часов или дней, в то время как клинический эффект дигоксина, ИАПФ, бета-адреноблокаторов наступит через недели или месяцы их применения;

2. Диуретики являются единственным препаратом, адекватно контролирующим задержку жидкости;

3. Правильное применение диуретиков – ключевой фактор комплексного лечения ХСН.

# Рекомендации Европейского Общества Кардиологов по применению блокаторов альдостерона [1,2]

- **При ИМ без подъема сегмента ST:[1]**

«Блокаду альдостерона следует рассматривать у пациентов после ИМ, уже получавших ингибиторы АПФ и бета-блокаторы и имеющих ФВЛЖ <40 % и сахарный диабет либо сердечную недостаточность, * без выраженного нарушения функции почек или гиперкалиемии».

- **При ИМ с подъемом сегментаST:[2]**

«Блокаду альдостерона следует рассматривать у пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST с фракцией выброса <40 % и сердечной недостаточностью или сахарным диабетом*, при уровне креатинина <2,5 мг/дл
у мужчин и 2,0 мг/дл у женщин и уровнем калия ≤ 5,0 мЭкв/л».

- Рекомендации Европейского кардиологического общества, 2007 и 2008

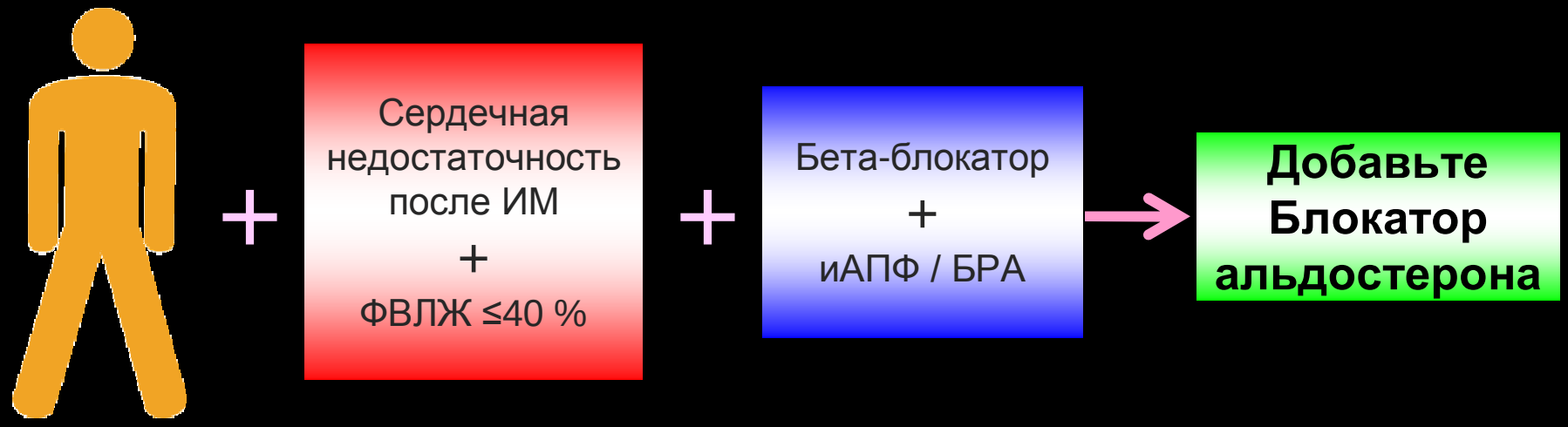
**Эплеренон рекомендована пациентам с сердечной недостаточностью после ИМ, как с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST [20,21]**


1. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28:1598-660.

2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29:2909-45.

# Рекомендации Европейского Общества Кардиологов по применению блокаторов альдостерона

Ø **Эплеренон** – единственный антагонист альдостерона, зарегистрированный для пациентов с сердечной недостаточностью после ИМ, [1] и единственный блокатор альдостерона, который снижает заболеваемость и смертность у данной категории пациентов [2].





1. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28:1598-660.

2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29:2909-45.

# «КАЛИЙ СБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ»

- **Конкурентные антагонисты альдостерона – *Спиронолактон (верошпирон), Канреонат калия, Эплеренон*;**
- **Блокаторы транспорта Na – *Триамтерен (птерофен), Амилорид (мидамор).***

- **Место действия**

  **Конечный сегмент дистального канальца и собирательная трубка.**

# Спиронолактон

## Конкурентные антагонисты альдостерона

- **Место действия**

  Конечный сегмент дистального канальца и собирательная трубка.

# Спиронолактон

**Механизм действия**

- **Являются антагонистами минералокортикоидного гормона альдостерона.**
- **Связываются с цитоплазматическим рецептором альдостерона и предупреждают его переход в активную конформацию, синтез альдостерон-индуцированных протеинов и их эффекты.**
- **После введения препарата происходит ингибирование Na+, K+ -АТФазы в дистальном отделе нефрона и зависимой от неё секреции ионов калия в его просвет (уменьшается число и проходимость калиевых каналов в апикальной мембране эпителиальных клеток).**
- **В результате снижается выделение калия с мочой.**

# Спиронолактон

- Одновременно спиронолактон ограничивает поступление натрия в сосудистую стенку, понижая чувствительность к сосудосуживающим веществам и артериальное давление.
- Этим препарат уменьшает постнагрузку на сердце.
- Препятствует в сердце активации фибробластов, что приводит к понижению синтеза коллагена, росту коллагенового матрикса и развитию интерстициального миокардиального фиброза, уменьшению «жёсткости» левого желудочка, а в конечном счёте к остановке прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

# Спиронолактон

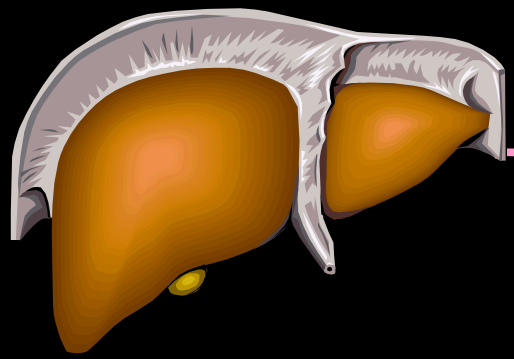
- Диуретический эффект после приема многократных доз проявляется на 2–5-й день и сохраняется в течение 2–3 дней после прекращения приема.
- Гипотензивное действие проявляется на 2–3-й неделе лечения.

# Спиронолактон

- При приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ (биодоступность более 90%), абсорбция повышается при одновременном приеме с пищей (биодоступность почти 100%).
- Быстро и экстенсивно биотрансформируется в печени с образованием нескольких серосодержащих метаболитов, в т.ч. 7-альфа-тиометилспиролактона (ТМС), 6-бета-гидрокси−7-альфа-тиометилспиролактона (ГТМС) и основного активного метаболита — канренона.
- Антиминералокортикоидная активность метаболитов спиронолактона была оценена у адреналэктомированных крыс и составила для канренона, ТМС и ГТМС 1,10; 1,28 и 0,32 активности спиронолактона соответственно;

Спиронолактон

*пролекарство*



Канренон

*активное вещество*

Изофермент

3А4

# Спиронолактон

**Фармакокинетика.**

- Выводится главным образом с мочой в виде метаболитов, 10% — в неизмененном виде, а также в виде метаболитов с желчью / фекалиями.
- T1/2 спиронолактона — 10 мин,
- T1/2 канренона составляет 13–24 ч (в среднем 19 ч) при приеме 1–2 раза в сутки.

# Спиронолактон

*Канцерогенность, мутагенность, влияние на фертильность*

- В исследованиях хронической токсичности у крыс установлено онкогенное действие спиронолактона, особенно в отношении эндокринных органов и печени.
- В одном исследовании у самцов крыс, получавших спиронолактон в дозах, в 25, 75 и 250 раз превышающих суточную дозу для человека (2 мг/кг), было выявлено статистически значимое дозозависимое повышение частоты доброкачественных аденом щитовидной железы и яичек. У самок крыс было отмечено статистически значимое повышение частоты злокачественных опухолей молочной железы при использовании средних доз. У самцов крыс было обнаружено дозозависимое повышение частоты пролиферативных изменений в печени.
- При наивысшем уровне доз (500 мг/кг) выявленные эффекты включали гепатоцитомегалию, очаги гиперплазии и гепатоклеточную карциному (развитие последней не было статистически значимым при p=0,05). Дозозависимые (при дозах свыше 20 мг/кг/сут) случаи развития миелоцитарной лейкемии наблюдались у крыс, получавших с кормом ежедневно в течение 1 года калия канреноат. В длительных (двухгодичных) исследованиях канцерогенности калия канреноата у крыс при пероральном введении наблюдались миелоцитарная лейкемия и опухоли печени, щитовидной железы, яичка и молочной железы.

# Спиронолактон

**Применение.**

- Отечный синдром при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени (особенно при одновременном наличии гипокалиемии и гиперальдостеронизма), нефротическом синдроме;
- эссенциальная гипертензия у взрослых;
- асцит;
- диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна);
- профилактика гипокалиемии при лечении салуретиками и у больных, получающих сердечные гликозиды, миастения (вспомогательное средство).

# Спиронолактон

**Противопоказания.**

- Гиперчувствительность, болезнь Аддисона, острая или быстро прогрессирующая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность со значительным снижением выделительной функции (Cl креатинина менее 10 мл/мин), анурия, гиперкалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.

# Спиронолактон

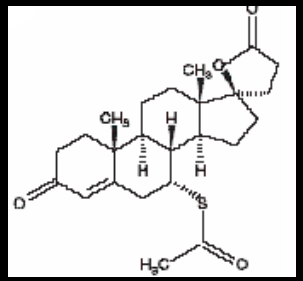
**Применение при беременности и кормлении грудью.**

- Применение спиронолактона противопоказано в I триместре беременности. Во II и III триместре беременности возможно только по строгим показаниям, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.
- *Категория действия на плод по FDA* — С. (Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.)
- На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (канренон — активный метаболит спиронолактона — проникает в грудное молоко).

# АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

# Побочные эффекты

Спиронолактон




Рецепторы к

- ü Андрогенам
- ü Минералокортикоидам
- ü Прогестинам

**Неселективные**

# АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

**Побочные эффекты**

- **Гиперкалиемия и метаболический ацидоз.**
- **У мужчин – гинекомастия.**
- **У женщин – андрогенные эффекты (нарушение менструального цикла).**
- **Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (результат устранения благоприятного влияния альдостерона на репаративные процессы в слизистой оболочке.**

# Спиронолактон

- **Взаимодействие.**
- Одновременное применение с индометацином, ингибиторами АПФ, препаратами калия приводит к развитию гиперкалиемии. Во избежание гиперкалиемии не принимают спиронолактон одновременно с амилоридом или триамтереном. При одновременном приеме с карбеноксолоном снижается терапевтический эффект спиронолактона, т.к. карбеноксолон вызывает задержку натрия в организме. Спиронолактон снижает чувствительность сосудов к норадреналину, что необходимо учитывать при проведении общей и местной анестезии у пациентов, получавших спиронолактон. Ацетилсалициловая кислота ослабляет диуретический эффект спиронолактона. Спиронолактон потенцирует действие диуретических и гипотензивных средств (при одновременном применении с гипотензивными средствами дозу последних следует уменьшить на 50%), снижает эффект антикоагулянтов непрямого действия (производные кумарина). Повышает Т1/2, плазменные уровни и токсичность дигоксина (при их совместном приеме необходимо уменьшать дозу или увеличивать интервал между приемами дигоксина). Сочетание спиронолактона с трипторелином, бусерелином, гонадорелином усиливает их действие.

# Спиронолактон

**Способ применения и дозы.**

- *Внутрь*. Режим дозирования устанавливают индивидуально.
- Обычные дозы для взрослых: 25-200 мг/сут в один или несколько приемов;
- при необходимости дозу увеличивают до 400 мг/сут.
- Детям обычно назначают из расчета 3 мг/кг/сут, однократно или в 2 приема, доза подбирается индивидуально.

# Спиронолактон

**Меры предосторожности.**

- Не следует назначать спиронолактон совместно с ЛС, вызывающими гинекомастию.
- При дозах свыше 100 мг/сут чаще развиваются эндокринные/антиандрогенные эффекты, проявляется действие на ЦНС и раздражение слизистой оболочки ЖКТ.
- Во время терапии необходимо тщательно контролировать содержание электролитов, уровень мочевинного азота, мочевины и креатинина в крови (особенно у пожилых больных с нарушением функции почек и/или печени), регулярно следить за показателями АД.
- При развитии гиперкалиемии следует прекратить прием спиронолактона.
- Следует избегать поступления в организм избыточных количеств калия, в т.ч. исключить или ограничить пищу, богатую калием (картофель, абрикосы, изюм, томатный сок и т.п.), а также ЛС, содержащие калий.
- При проведении теста на толерантность к глюкозе у пациентов с диабетической нефропатией спиронолактон следует отменить, по крайней мере, за 3 дня до проведения теста (в связи с риском тяжелой гиперкалиемии).

# Эплеренон

- *блистерах по 10 или 14 шт.; в пачке картонной по 2 блистера (по 10 или 14 табл.) или 3, 5, 10 или 20 блистеров (по 10 табл.).*
- **Описание лекарственной формы.**
- *Таблетки 25 мг:* желтые, ромбовидные, покрытые оболочкой, с надписью «NSR» над цифрой «25» — на одной стороне и «Pfizer» — на другой стороне.
- *Таблетки 50 мг:* желтые, ромбовидные, покрытые оболочкой, с надписью «NSR» над цифрой «50» — на одной стороне и «Pfizer» — на другой стороне.

- Важной вехой в развитии антагонистов альдостерона явилось появление эплеренона, синтезированного на основе спиронолактона, но практически полностью лишенного нежелательных эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогенными и прогестероновыми рецепторами (гинекомастия, масталгия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла).

Фармакодинамика

- Аффинность к этим рецепторам у эплеренона 100-1000-кратно ниже, чем у спиронолактона.
- Обладая также более низкой аффинностью и к минералокортикоидным рецепторам in vitro, доза эплеренона in vivo составляет 50-75% от дозы спиронолактона для развития адекватной альдостероновой блокады.

# Эплеренон

**Фармакокинетика.**

- *Всасывание и распределение.*
- Абсолютная биодоступность эплеренона не известна.
- Равновесное состояние достигается в течение 2 дней.
- Прием пищи не влияет на абсорбцию.
- Эплеренон примерно на 50% связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альфа1-кислотной группой гликопротеинов.
- Метаболизм эплеренона осуществляется в основном под действием CYP3A4. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови человека неидентифицированы.
- В неизмененном виде с мочой и калом выводится менее 5% дозы эплеренона.
- T1/2 эплеренона составляет около 3–5 ч, клиренс из плазмы крови — примерно 10 л/ч.

# Эплеренон

**Показания.**

- В качестве дополнительного средства к стандартной терапии (в т.ч. с применением бета-адреноблокаторов), с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса <40 %) и клиническими признаками сердечной недостаточности после недавно перенесенного ИМ.

# EPHESUS –исследование эффективности эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда (ОИМ)

## Дизайн исследования

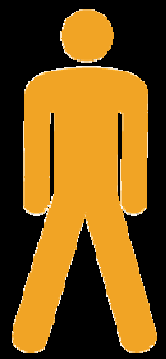
**Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое**

**Острый ИМ, клинические признаки сердечной недостаточности (СН), в т.ч. переходящей, ФВЛЖ ≤ 40 %**
(для пациентов с сахарным диабетом клиническая СН необязательна)*

**Рандомизация через 3-14 дней после ИМ**

| Стандартная терапия плюс **Инспра 25 мг – 50 мг 1 р/сут** n=3319 | Стандартная терапия плюс плацебо n=3313 |
|---|---|

| Конечные точки | | |
|---|---|---|
| **Первичные** | | **Вторичные**** |
| Смертность от всех причин | СС смертность и СС госпитализации | СС смерть<br>Все случаи смерти или госпитализации |



Терапия:

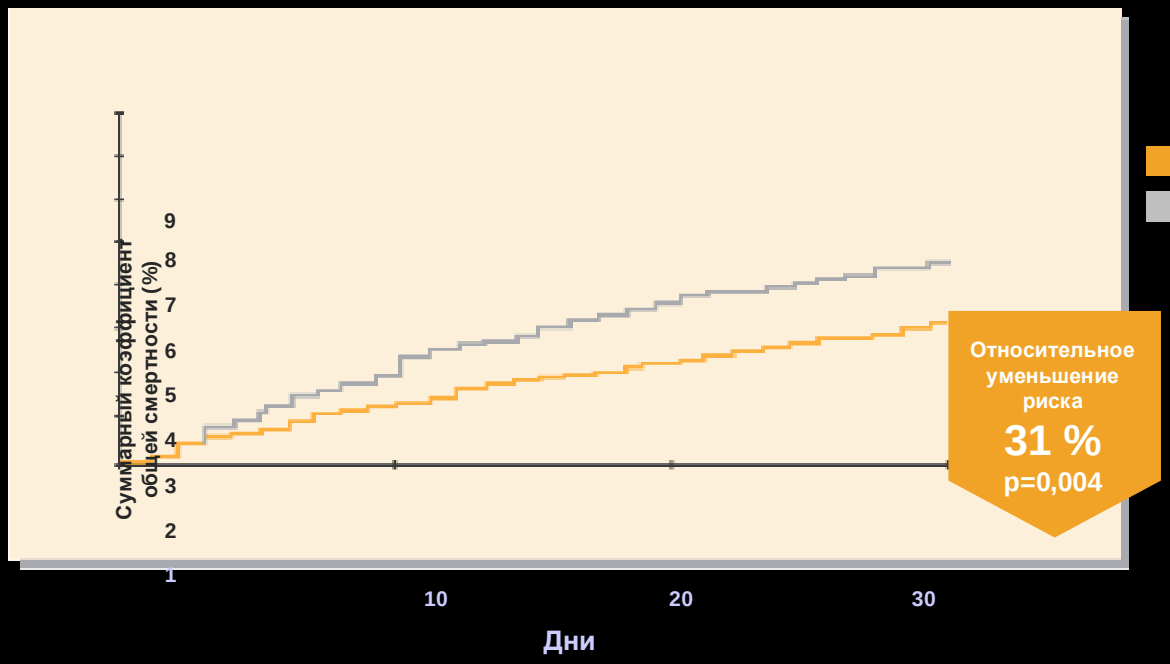
- > 85 % иАПФ или БРА
- 75 % бета-блокаторы
- > 60 % диуретики
- > 88 % аспирин
- 47 % статины
- 45 % после операции реваскуляризации

Адаптировано из Pitt *et al* 2003 [16].

16. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.

# Эплеренон

## EPHESUS: снижение смертности от всех причин через 30 дней терапии




Инспра®
Плацебо

ARR=1,4 %
Влияние эплеренона на смертность через 30 дней применения. Умерли в течение первых 30 дней (3,2 % vs. 4,6 %; ОР 0,69; 95 % ДИ 0,54-0,89; p=0,004). 107 пациентов в группе Инспры и 153 – в группе плацебо

Адаптировано из Pitt *et al* 2005 [18].

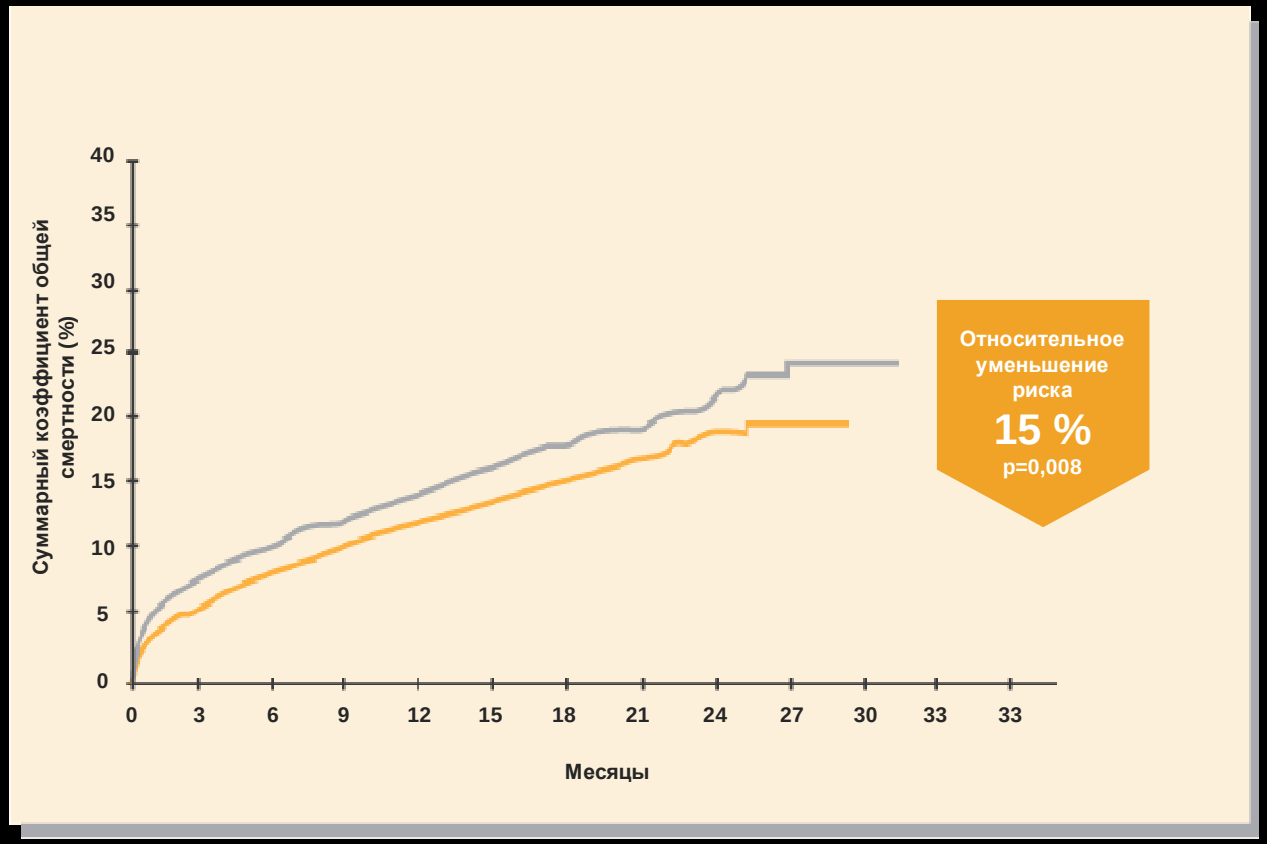
**Инспра® заметно улучшает выживаемость уже через 30 дней после начала терапии [18]**

ARR = абсолютное уменьшение риска; ДИ = доверительный интервал; ОР = отношение рисков.

18. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomisation following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol 2005;46:425-31.

# Эплеренон

## EPHESUS: результаты для смертности от всех причин




Инспра®
Плацебо

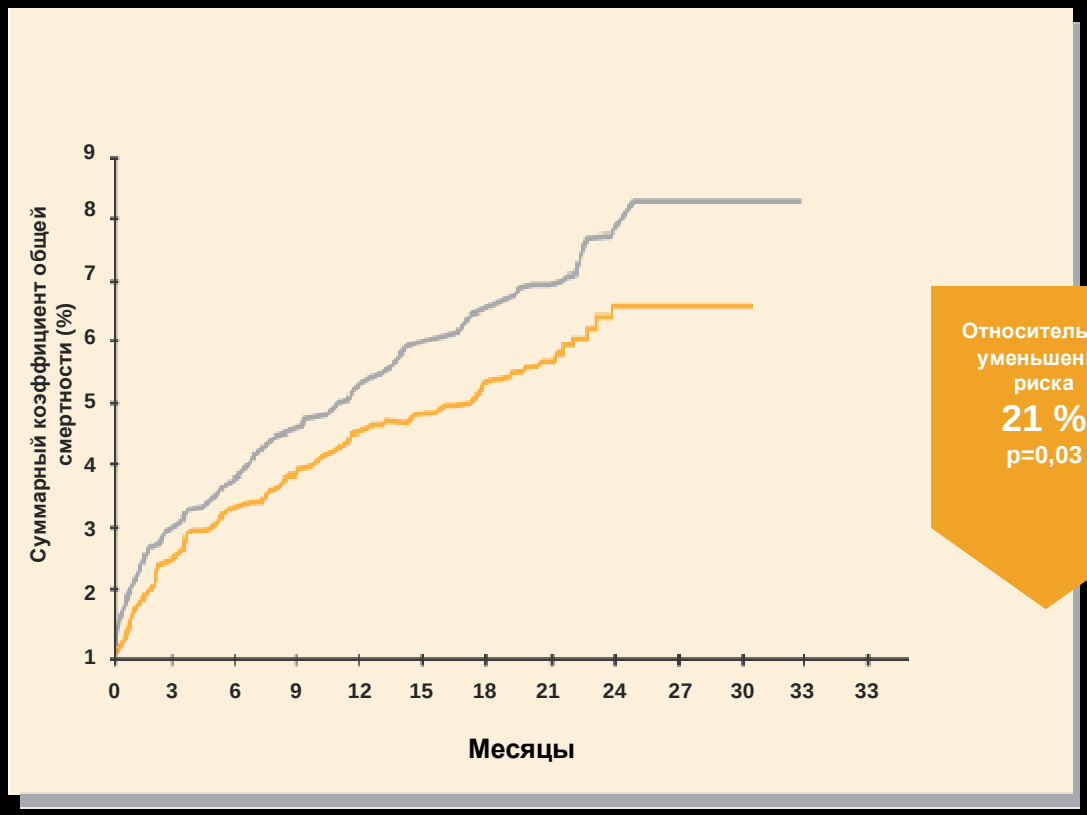
ARR=2,3 %
За период до 33 месяцев в группе Инспры и плацебо умерли 478 и 554 пациента, соответственно (14,4 % по сравнению с 16,7 %; ОР 0,85; 95 % ДИ 0,75-0,96; p=0,008)
Адаптировано из Pitt *et al* 2003 [16] (исследование EPHESUS).

- Инспра статистически значимо уменьшает риск смерти от всех причин – на **15 %** по сравнению с плацебо – в течение периода наблюдение 16 месяцев.

Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.

# Эплеренон

## EPHESUS: снижение риска внезапной сердечной смерти




Относительное уменьшение риска
**21 %**
p=0,03

Инспра ®
Плацебо

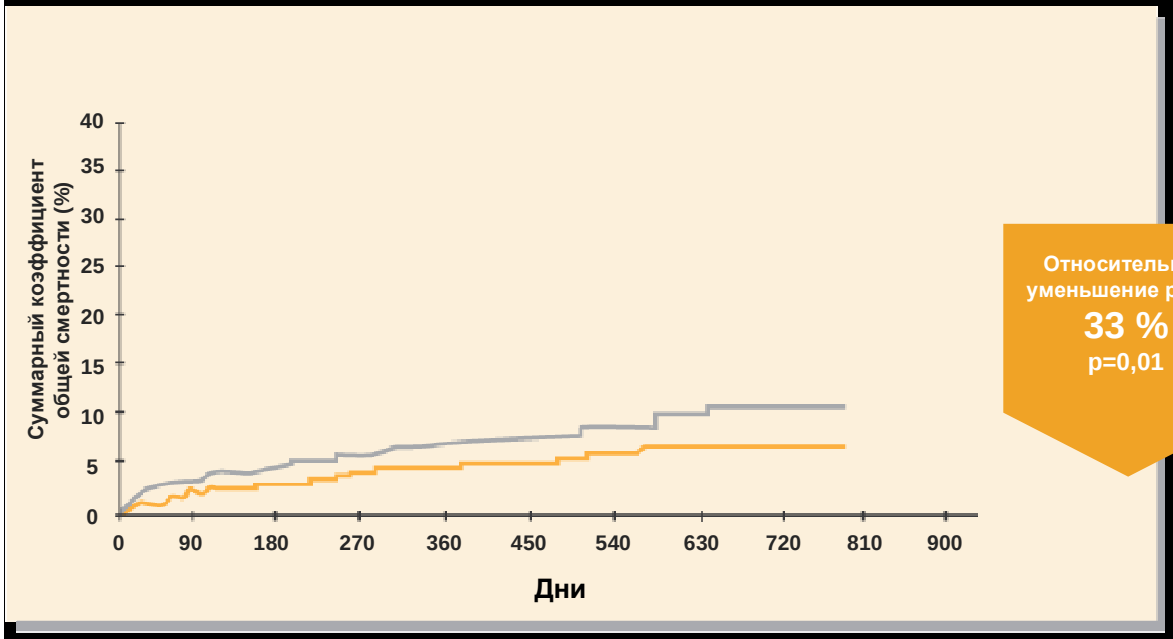
ARR=1,2 %
Частота внезапной сердечной смерти у пациентов EPHESIS.
За весь период наблюдения в группе Инспры и плацебо умерли 162 и 201 пациента, соответственно (4,9 % по сравнению с 6,1 %; ОР 0,79; 95 % ДИ 0,64-0,97; p=0,03)
Адаптировано из Pitt *et al* 2003 [16] (исследование EPHESUS).

- Инспра® статистически значимо уменьшает риск внезапной сердечной смерти – на **21 %** по сравнению с плацебо – в течение всего периода наблюдения [16].

16. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.

# Эплеренон

## EPHESUS: снижение риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ФВЛЖ ≤30 %




Инспра
Плацебо

ARR=2,9 %
Пациенты EPHESUS с ФВЛЖ* ≤30 %(n=2106, 1048 из них получали Инспру).
За период до 33 месяцев в группе Инспры и плацебо было 71 и 103 случаев внезапной сердечной смерти, соответственно (6,8 % по сравнению с 9,7 %; ОР 0,67; 95 % ДИ 0,50-0,91)
С изменениями из Pitt *et al* 2006 [19].

- У пациентов с ФВЛЖ ≤30 % Инспра® статистически значимо уменьшает риск внезапной сердечной смерти – на **33 %** по сравнению с плацебо – в течение всего периода наблюдения [1].
- В первые 30 дней терапии у пациентов с ФВЛЖ ≤30 % терапия Инспрой привела к уменьшению риска внезапной сердечной смерти на **58 %** (p=0,008) [2].

1. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
2. Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ven-tricular jection fraction ≤30%. Eur J Heart Failure 2006; 8:295-301.

# Эплеренон

**Противопоказания.**

- повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата;
- концентрация калия в сыворотке крови в начале лечения более 5,0 ммоль/л;
- умеренная или выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 50 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);
- одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов CYP3A4, например итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона;
- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- детский возраст до 18 лет (нет опыта применения у пациентов этой возрастной группы)

# Эплеренон

| Нежелательное явление | Инспра (n=3307) | Плацебо (n=3301) | Значение *p* |
|---|---|---|---|
| Прерывание лечения из-за нежелательных явлений | 4,4 % | 4,3 % | |
| **Статистически значимо чаще в группе Инспры по сравнению с плацебо наблюдались** | | | |
| Нарушения со стороны ЖКТ | 19,9 % | 17,7 % | 0,02 |
| Гиперкалиемия * | 3,4 % | 2,0 % | <0,001 |
| **Выраженная гиперкалиемия (калий ≥6,0 ммоль/л)** | **5,5 %** | **3,9 %** | **0,002** |
| **Статистически значимо чаще в группе плацебо по сравнению с Инспрой** | | | |
| Гипогликемия | 0,6 % | 1,1 % | 0,03 |
| Гипокалиемия * | 0,5 % | 1,5 % | <0,001 |
| **Выраженная гипокалиемия (калий <3,5 ммоль/л)**** | **8,4 %** | **13,1 %** | **<0,001** |
| **Другие побочные эффекты** | | | |
| **Гинекомастия у мужчин †** | **0,5 %** | **0,6 %** | **0,70 (NS)** |
| Боль в молочной железе у женщин ‡ | 0,1 % | 0,3 % | 0,63 (NS) |

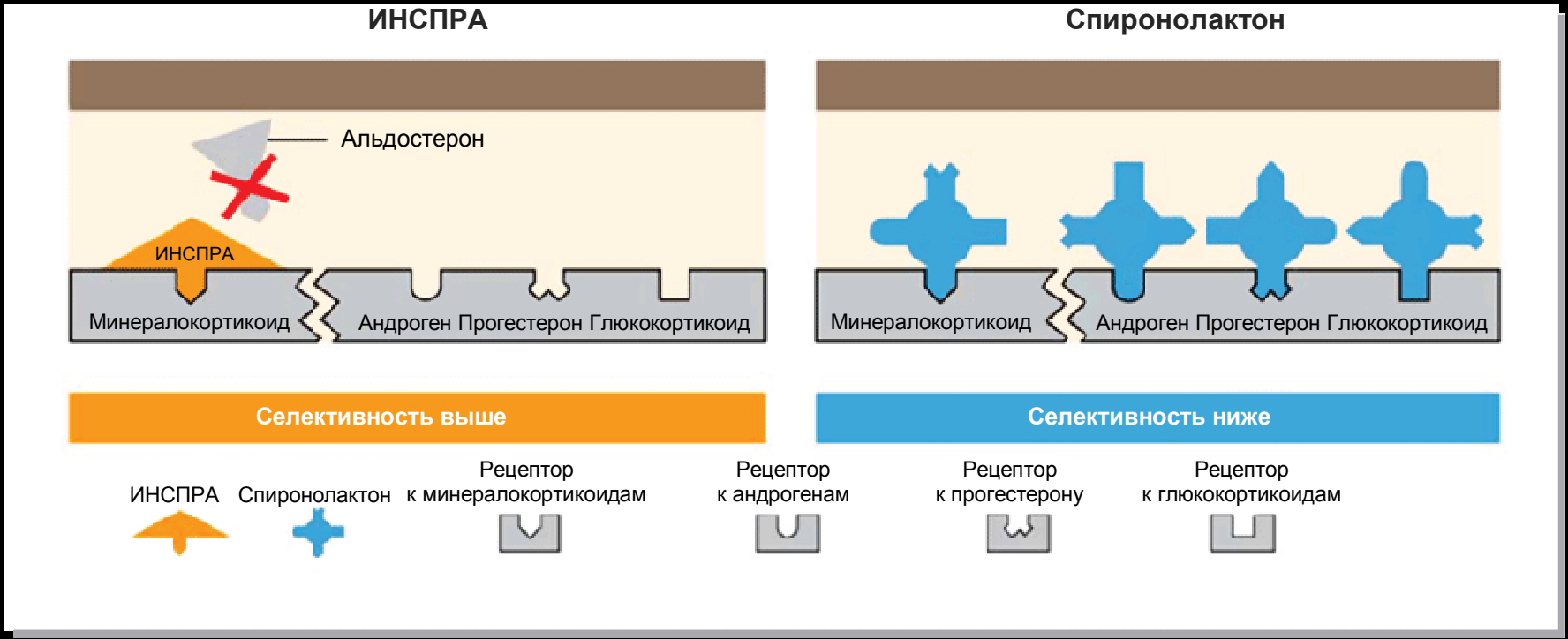
Адаптировано из Pitt B *et al* 2003[1] (Исследование EPHESUS).

- Частота выраженной гиперкалиемии ($K^+$ ≥6 ммоль/л) была 5,5 % и 3,9 % в группах Инспры® и плацебо, соответственно с учётом высокой частоты применения ингибиторов АПФ или БРА (> 85 %).
- У пациентов в группе Инспры была выраженная гипокалиемия встречалась значительно реже по сравнению с группой плацебо ($K^+$ 3,5 ммоль/л; 8,4 % vs. с 13,1 %; p<0,001).

1. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21

# Эплеренон

## Профиль связывания с рецепторами



# Эплеренон

**Взаимодействие.**

- *Калийсберегающие диуретики и препараты калия*. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, эплеренон не следует назначать больным, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия (см. раздел «Противопоказания»).
- *НПВП*. Лечение НПВП может привести к острой почечной недостаточности за счет прямого подавления клубочковой фильтрации, особенно у больных группы риска (пожилые пациенты и/или пациенты с дегидратацией). При совместном применении этих средств до начала и во время лечения необходимо обеспечивать адекватный водный режим и контролировать функцию почек.
- *Триметоприм*. Одновременное применение триметоприма с эплереноном повышает риск развития гиперкалиемии. Рекомендуется контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у больных с почечной недостаточностью и у пожилых людей.
- *Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II*. Применять эплеренон с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II следует с осторожностью. Подобная комбинация может привести к увеличению риска развития гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек, в т.ч. у пожилых людей. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек и концентрацию калия в сыворотке крови.

# Эплеренон

**Взаимодействие.**

- Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что эплеренон не ингибирует изофермен CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингиб гликопротеина P.
- *Дигоксин*. AUC дигоксина при одновременном применении с эплереноном увеличивается на 16% (90% ДИ — 4–30%). Необходимо соблюдать осторожность, если дигоксин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.
- *Варфарин*. Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с варфарином не выявлено. Необходимо соблюдать осторожность, если варфарин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.
- *Мощные ингибиторы CYP3A4*. При применении эплеренона со средствами, ингибирующими CYP3A4, возможно значимое фармакокинетическое взаимодействие. Мощный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки) вызывал увеличение AUC эплеренона на 441%. Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазадон, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
- *Слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4*. Одновременное применение с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом сопровождалось значимым фармакокинетическим взаимодействием (степень увеличения AUC варьировала от 98 до 187%). При одновременном применении этих средств с эплереноном доза последнего не должна превышать 25 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- *Индукторы CYP3A4*
- Одновременный прием настойки зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) с эплереноном вызывал снижение AUC последнего на 30%. При применении более мощных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение AUC эплеренона. Учитывая возможное снижение эффективности эплеренона, одновременное применение мощных индукторов CYP3A4 (рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, настойки зверобоя) не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
- *Антациды*. На основании фармакокинетического клинического исследования значительного взаимодействия антацидов с эплереноном при их одновременном применении не предполагается.

# Подбор дозы после начала лечения

**Способ применения и дозы.**

- Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и увеличивать ее до 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед с учетом концентрации калия в сыворотке крови.
- Терапию препаратом целесообразно начинать в течение 3–14 дней после острого ИМ.
- Рекомендуемая поддерживающая доза препарата составляет 50 мг 1 раз в сутки.
- Концентрацию калия в сыворотке крови следует определять до назначения препарата, в течение 1-й нед и через 1 мес после начала терапии или при изменении дозы препарата. В дальнейшем также необходимо периодически контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.
- После временного прекращения приема препарата в связи с повышением концентрации калия в сыворотке крови более 6,0 ммоль/л, терапию препаратом можно возобновить в дозе 25 мг через день, когда концентрация калия в сыворотке крови составит <5,0 ммоль/л.

| Концентрация калия в сыворотке крови, ммоль/л | Действие | Изменение дозы |
|---|---|---|
| <5,0 | Увеличение дозы | С 25 мг через день до 25 мг 1 раз в сутки |
| | | С 25 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки |
| 5,0–5,4 | Поддерживающая доза | Доза остается прежней |
| 5,5–5,9 | Снижение дозы | С 50 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в сутки |
| | | С 25 мг 1 раз в сутки до 25 мг через день |
| | | С 25 мг через день — временная отмена препарата |
| >6,0 | Отмена препарата | Неприменимо |

# Добавление ИНСПРЫ® к стандартной терапии сердечной недостаточности после инфаркта миокарда спасает жизни[16]

## Терапия сердечной недостаточности после ИМ

- Инспра® (эплеренон) – первый и единственный селективный блокатор рецепторов альдостерона, зарегистрированный специально для терапии сердечной недостаточности после ИМ [17].
- Инспра улучшает выживаемость при добавлении к стандартной терапии при сердечной недостаточности после ИМ [16].


16. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.

17. NICE clinical guideline 48. MI: secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Costing report. May 2007. Available at: http://www.nice.org.uk/CG48 [accessed 18 September 2009]..

# Эплеренон (Инспра®)

- Целесообразность любого вида терапии ХСН определяется достижением двух основных целей лечения ХСН, сформулированных Европейским общество кардиологов и Российским обществом специалистов по сердечной недостаточности – это устранение симптомов болезни и замедление ее прогрессирования, т. е. продление жизни.
- Использование эплеренона в качестве третьего нейрогормонального модулятора дополнительно к иАПФ и БАБ позволит достичь оптимального результата при лечении больных ХСН II–IV ФК с систолической дисфункцией ЛЖ (для пациентов III–IV ФК с ФВ ЛЖ ≤5 %; для больных с II ФК с ФВ ЛЖ ≤30 % и ≤35 %, если величина QRS >130 мс), а также пациентам с 3-го дня острого ИМ, осложненного развитием систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤40 %) и явлениями СН с целью:
  - улучшения выживаемости и снижения риска ранней и отдаленной смертности,
  - снижения частоты госпитализаций,
  - улучшения прогноза,
  - уменьшения клинической симптоматики.

# Пероральные диуретики: дозировки и побочные эффекты

| | Начальная доза (мг) | Максимальная рекомендованная суточная доза (мг) | Основные побочные эффекты |
|---|---|---|---|
| **Петлевые диуретики** | | | |
| Фуросемид | 20-40 | 250-500 | Гипокали-, магни-, натриемия |
| Буметанид | 0,5-1,0 | 5-10 | Гиперурикемия, НТГ |
| Торасемид | 5-10 | 100-200 | Нарушение КЩС |
| **Тиазидные диуретики** | | | |
| Гидрохлоротиазид | 25 | 50-75 | Гипокали-, магни-, натриемия |
| Метолазон | 2,5 | 10 | Гиперурикемия, НТГ |
| Индапамид | 2,5 | 2,5 | Нарушение КЩС |
| **Калий-сберегающие диуретики** | +ИАПФ -ИАПФ | +ИАПФ -ИАПФ | |
| Амилорид | 2,5 5 | 20 40 | Гиперкалиемия, сыпь |
| Триамтерен | 25 50 | 100 200 | Гиперкалиемия |
| Спиронолактон | 25 50 | 50 100-200 | Гиперкалиемия, гинекомастия |

*НТГ – нарушение толерантности к глюкозе*

# Рекомендации по приему диуретиков

| Препарат (петлевые диуретики) | Начальная доза | Максимальная доза |
|---|---|---|
| Фуросемид | 20-40 мг \ 1 или 2 раза\сут | Титровать до достижения сухого веса (до 400 мгсут) |
| Буметанид | 0,5-1 мг \ 1 или 2 раза\сут | Титровать до достижения сухого веса (до 10 мгсут) |
| Торсемид | 10-20 мг \ 1 или 2 раза\сут | Титровать до достижения сухого веса (до 200 мгсут) |

1. Тиазидные диуретики не представлены в этой таблице, но могут быть полезными у больных с ХСН легкого течения или сочетающейся с артериальной гипертензией или как второй диуретик, добавляемый к петлевому диуретику при резистентности к монотерапии
2. Антагонисты альдостерона рассматриваются как препараты, польза которых еще обсуждается. В США разрешен к применению только спиронолактон

*ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult 2001*

## РАЗЛИЧАЮТ ДВА ВИДА РЕФРАКТЕРНОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕГОННЫМИ:

**Ранняя (торможение)**

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

**Поздняя рефрактерность к лечению мочегонными**

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

# Оптимальные комбинации основных препаратов для 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 мерцательной аритмией |
| ИАПФ + диуретик + БАБ | ХСН II ФК и выше с синусовым ритмом |
| ИАПФ + диуретик + спиронолактон | Редко при III ФК и отсутствии тахикардии |
| ИАПФ + диуретик + СГ + спиронолактон | ХСН III ФК и выше, противопоказания к БАБ |
| ИАПФ + диуретик + БАБ + спиронолактон | 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 + спиронолактон | То же + рефрактерный отечный синдром |

# Дозировка и продолжительность действия мочегонных препаратов у больных с ХСН

| Препараты | | Показания | Стартовая доза | Максимальная доза | Длительность действия |
|---|---|---|---|---|---|
| Тиазидные | Гидрохлоротиазид | II–III ФК (СКФ>30 мл/мин) | 25 мг × 1–2 | 200 мг/сут | 6–12 час |
| | Индапамид СР | II ФК (СКФ>30 мл/мин) | 1,5 мг × 1 | 4,5 мг /сут | 36 час |
| | Хлорталидон | II ФК (СКФ>30 мл/мин) | 12,5 мг × 1 | 100 мг/сут | 24–72 часа |
| Петлевые | Фуросемид | II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин) | 20мг × 1–2 | 600 мг/сут | 6–8 час |
| | Буметанид | II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин) | 0,5 мг × 1–2 | 10 мг/сут | 4–6 час |
| | Этакриновая к-та | II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин) | 25 мг × 1–2 | 200 мг/сут | 6–8 час |
| | Торасемид* | I–II ФК | 2,5 мг × 1 | 5 мг × 1 | 12–16 час |
| | Торасемид | II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин) | 10 мг × 1 | 200 мг/сут | 12–16 час |
| ИКАГ | Ацетазоламид | Легочно-сердечная недостаточность, апноэ сна, устойчивость к активным диуретикам (алкалоз) | 0,25 мг × 1 – 3–4 дня с перерывами 10–14 дней* | 0,75 мг/сут | 12 час |
| Калий-сберегающие | Спиронолактон** | Декомпенсация ХСН | 50 мг × 2 | 300 мг/сут | До 72 час |
| | Триамтерен*** | Гипокалиемия | 50 мг × 2 | 200 мг/сут | 8–10 час |

* – при выраженном апноэ сна ацетазаломид назначается в дозах 250–500 мг ежедневно, за 1 час до отхода ко сну; ** – имеется в виду применение спиронолактона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками в качестве калийсберегающего диуретика; *** – применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне активных диуретиков при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона

## РАЗЛИЧАЮТ ДВА ВИДА РЕФРАКТЕРНОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕГОННЫМИ:

**Ранняя (торможение)**

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

**Поздняя рефрактерность к лечению мочегонными**

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

# Оптимальные комбинации основных препаратов для 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 мерцательной аритмией |
| ИАПФ + диуретик + БАБ | ХСН II ФК и выше с синусовым ритмом |
| ИАПФ + диуретик + спиронолактон | Редко при III ФК и отсутствии тахикардии |
| ИАПФ + диуретик + СГ + спиронолактон | ХСН III ФК и выше, противопоказания к БАБ |
| ИАПФ + диуретик + БАБ + спиронолактон | 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 + спиронолактон | То же + рефрактерный отечный синдром |

Репутацию врачу
создают знаменитости,
которые умирают
под его наблюдением

Шоу Бернард