

# **ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Хабаровск 2016

***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 проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме.***

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

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

Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года

Н представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности 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 и опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем.



# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Сердечная недостаточность является одним из самых распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. В основе патологического процесса лежит нарушение сократительной функции миокарда с дистрофическими, биохимическими изменениями его рабочих клеток.

Сердечная недостаточность может развиваться в результате:

- уменьшения массы нормально функционирующей сердечной мышцы;
- перегрузки объемом;
- перегрузки давлением.

Смертность составляет в среднем 25% в год. Зависит от тяжести СН: при легкой 10% в год, а при тяжелой СН до 50% в течение 6 месяцев.

# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В рамках исследований ЭПОХА–ХСН (8 регионов РФ, 19 500 респондентов) и ЭПОХА–СН (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 0 до 29 лет составляет только 0,3 % случаев, а в возрастной группе старше 90 лет ХСН имеют почти 70 % респондентов.

Из-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.

# Принципы диагностики ХСН

Установка диагноза ХСН возможна при наличии двух ключевых критериев:

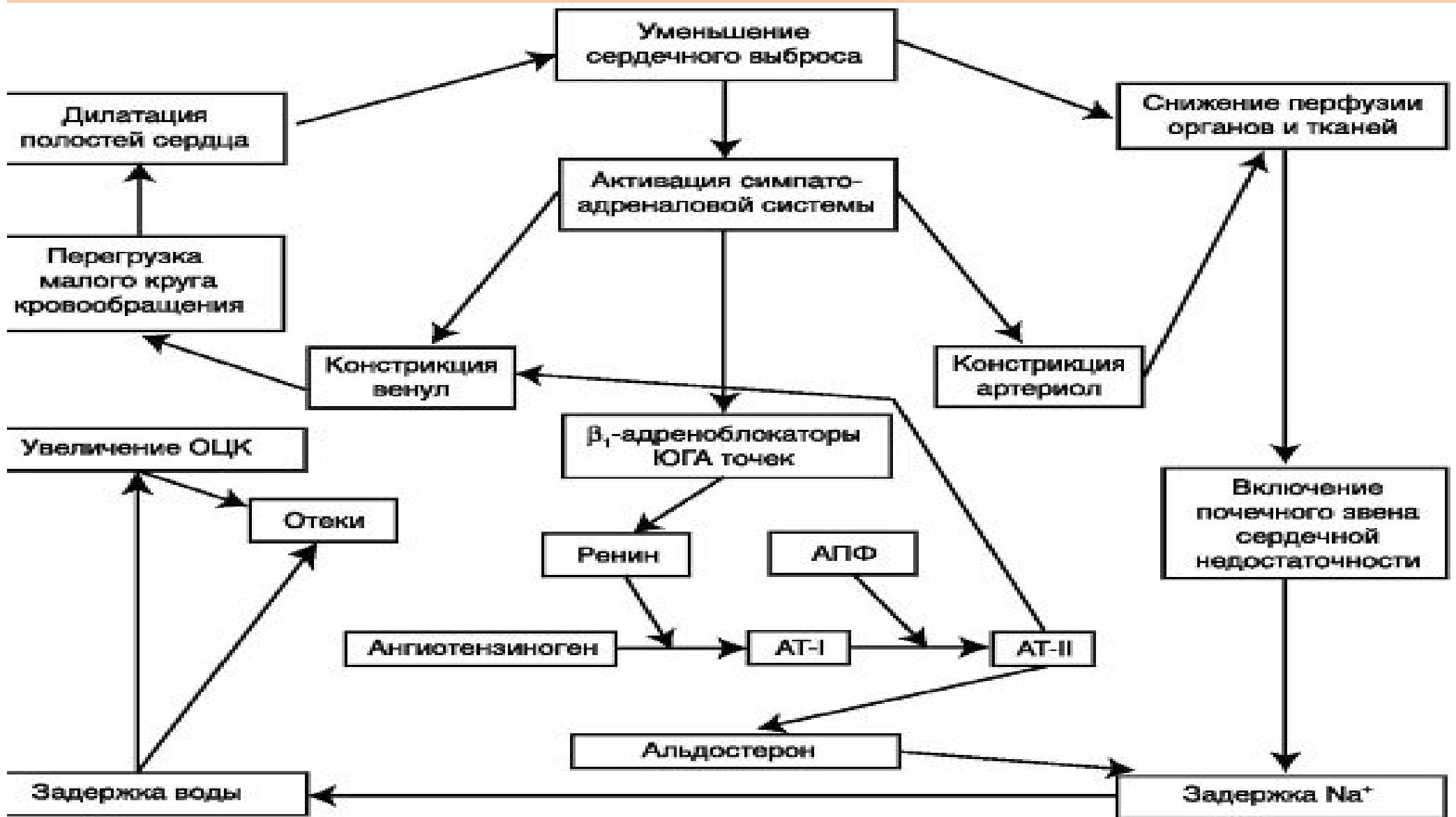
• Характерных симптомов СН (главным образом, одышки, утомляемости и ограничения физической активности, отеков лодыжек);

• Объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не каких-либо других органов (например, с заболеваниями легких, анемией, почечной недостаточностью).

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
<ul style="list-style-type: none"><li>• Одышка (от незначительной до удушья)</li><li>• Быстрая утомляемость</li><li>• Сердцебиение</li><li>• Кашель</li><li>• Ортопноэ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Застой в легких (хрипы, рентгенологическая картина)</li><li>• Периферические отеки</li><li>• Тахикардия (&gt;90–100 уд/мин)</li><li>• Набухшие яремные вены</li><li>• Гепатомегалия</li><li>• Ритм галопа (S3)</li><li>• Кардиомегалия</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ЭКГ, рентгенография грудной клетки</li><li>• Систолическая дисфункция (↓ сократимости)</li><li>• Диастолическая дисфункция (доплер-ЭхоКГ, ↑ ДЗЛЖ)</li><li>• Гиперактивность НУП</li></ul>

# Основные патогенетические звенья ХСН



# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Исходя из патогенеза сердечной недостаточности, основные направления терапии ХСН должны быть следующие:

• снижение избыточной активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона).

• воздействие на почечное звено сердечной недостаточности (ограничение поступления  $\text{Na}^+$  и воды в организм, применение диуретиков).

• снижение периферического сосудистого тонуса (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, вазодилататоры).

• нормализация сердечного выброса (кардиотонические средства, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы).



# Классификации сердечной недостаточности по стадиям заболевания и функциональному классу (NYHA)

Классификация Н. Д. Стражеско, В. К. Василенко, Г. Ф. Ланга		Классификация NYHA	
Описание		ФК	Описание
Начальная, скрытая недостаточность кровообращения (НК), проявляющаяся только при физической нагрузке в виде одышки, тахикардии, чрезмерной утомляемости. Гемодинамика не нарушена		I	Больные с сердечной патологией, которая не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает чрезмерной усталости, сердцебиения, одышки
Выраженная длительная НК с нарушениями гемодинамики (застой в большом и/или малом кругах кровообращения) выражены в покое	IIА	II	Больные с сердечной патологией, которая приводит к некоторому ограничению физической активности. В покое самочувствие хорошее. Обычная физическая нагрузка вызывает чрезмерную усталость, сердцебиение, одышку
	IIБ		
Недостаточность всего сердца. Выраженные явления застоя, значительное нарушение обмена веществ и функций других органов. Наличие необратимых структурных и морфологических изменений в органах		IV	Больные с сердечной патологией, которые не переносят никакой нагрузки ухудшения самочувствия. Субъективные проявления сердечной недостаточности могут возникать даже в состоянии покоя. Любая физическая нагрузка приводит к ухудшению состояния

## Классификация сердечной недостаточности

Отнести больного к одному из 4 функциональных классов (ФХСН по NYHA можно по результатам простого и безопасного **теста с 6минутной ходьбой**).

Пациенты, способные за 6 мин преодолеть:

426–550 м, соответствуют легкой ХСН (I ФК);

300–425 м – умеренной ХСН (II ФК);

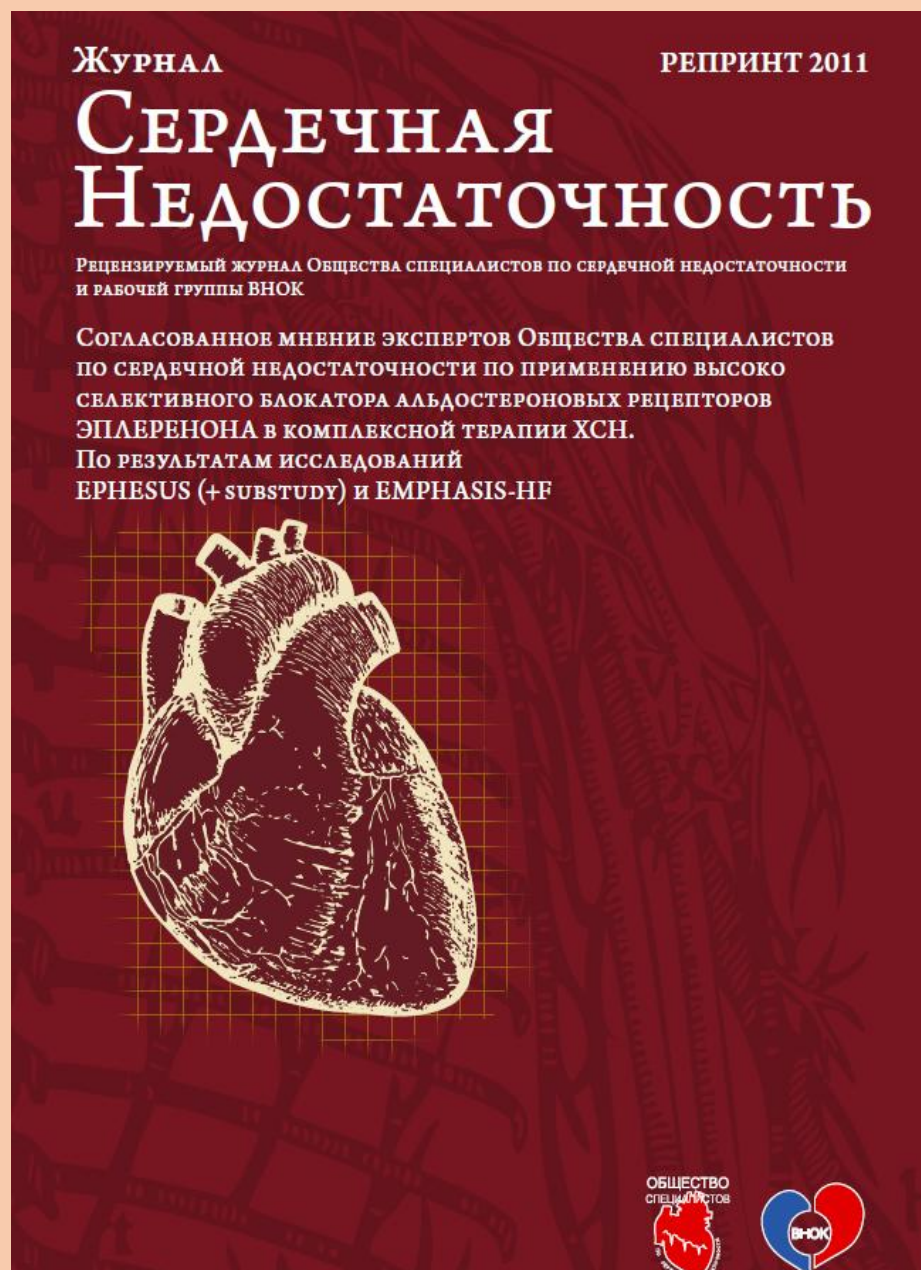
150–300 м – среднетяжелой ХСН (III ФК);

<150 м – тяжелой ХСН (IV ФК).

# Лечение ХСН

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

Ø 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 IIА–III];
- ∅ Замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов–мишеней (мозг, почки, сосуды) [для стадий I–III];
- ∅ Улучшение качества жизни [для стадий IIА–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.

# Классификация препаратов для лечения ХСН

**ОСНОВНЫЕ** - препараты, влияние которых на клиническую картину, качество жизни и прогнозы и не вызывают сомнений (уровень доказательности А):

ингибиторы АПФ.

бета-адреноблокаторы и смешанные адреноблокаторы.

диуретики.

антагонисты альдостерона.

сердечные гликозиды.

антагонисты рецепторов ангиотензина II.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ** - средства, эффективность и безопасность которых были продемонстрированы в отдельных крупных исследованиях, но требуют уточнения (уровень доказательности В).

статины.

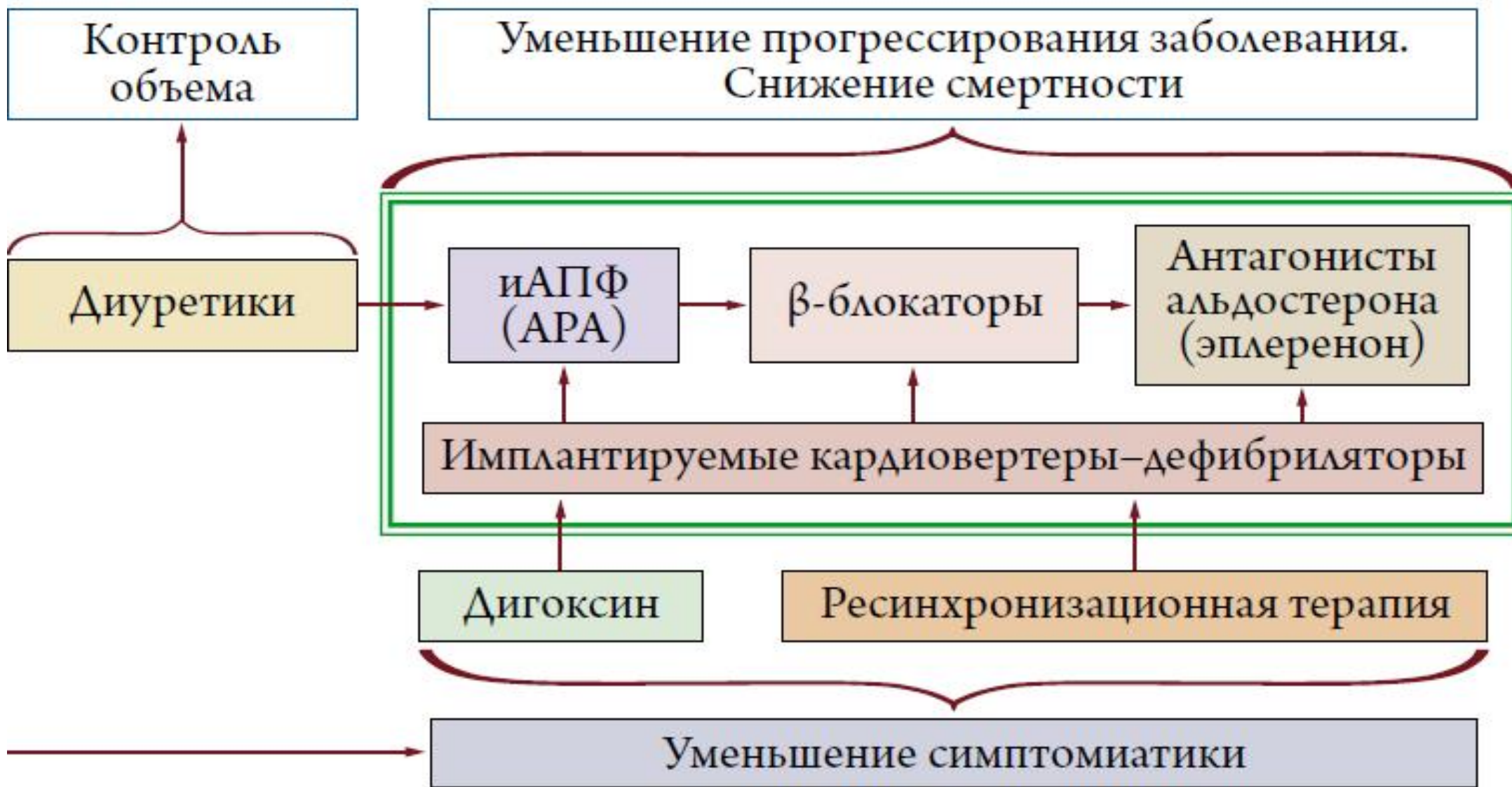
антикоагулянты.

## Классификация препаратов для лечения ХСН

• **Вспомогательные** - их эффективность и влияние на прогноз при ХСН не определены либо не доказаны (уровень доказательности C).

1. Периферические вазодилататоры (нитраты).
2. Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые).
3. Антиаритмические средства.
4. Антиагреганты.
5. Негликозидные кардиотоники.

# Выбор препаратов исходя из патогенетических звеньев ХС





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

## Препараты для лечения ХСН

### ОСНОВНЫЕ

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

1. Ингибиторы АПФ
2. АРА
3.  $\beta$ -АБ
4. Антагонисты альдостерона
5. Диуретики
6. Гликозиды
7.  $\omega$ -3 ПНЖК

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения

1. Статины (только при ИБС)
2. Антикоагулянты

### ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ

Влияние на прогноз неизвестно, применение диктуется клиникой

1. ПВД
2. БМКК
3. Антиаритмики
4. Аспирин
5. (+) инотропные



Уровни доказанности

# Ингибиторы АПФ

В 1994 году Департаментом Здравоохранения США в официальных рекомендациях по лечению сердечной недостаточности было заявлено о необходимости назначения ингибиторов АПФ всем больным с толической дисфункцией левого желудочка в качестве препаратов первой линии.

В соответствии с этими рекомендациями все другие лекарственные препараты являются дополнением к базисной терапии ингибиторами АПФ.

Несколько лет спустя Европейская ассоциация кардиологов полностью поддержала эту точку зрения.

**Таким образом, назначение ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности показано всем больным, имеющим толическую дисфункцию левого желудочка, вне зависимости от наличия или отсутствия у них ее клинических симптомов и признаков перегрузки объемом.**

## Ингибиторы АПФ

с исключением случаев противопоказания или непереносимости ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рекомендуется использовать у всех больных с симптомами СН и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $\leq 40\%$ .

Лечение с помощью ИАПФ улучшает функцию желудочков сердца, самочувствие пациентов, снижает частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН и увеличивает выживаемость.

У госпитализированных больных лечение ИАПФ нужно начинать еще до выписки из стационара.

**класс рекомендаций I, уровень доказательности A.**

# Ингибиторы АПФ

значение ингибиторов АПФ больным с сердечной недостаточностью позволяет:

снизить смертность от сердечной недостаточности на 15-30%;

уменьшить число госпитализаций в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности;

замедлить прогрессирование сердечной недостаточности;

уменьшить гипертрофию миокарда; предотвратить новые эпизоды коронарной ишемии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Для каптоприла, эналаприла, рамиприла, лизиноприла и периндоприла полностью доказана способность улучшать **прогноз** больных с ХСН. Общепринята точка зрения о характерном для всего класса эффекте ингибиторов АПФ при ХСН и возможности применения лизиноприла и квинаприла.

# Классификация ингибиторов АПФ

Класс	Под-класс	Препараты	Дополнительная функциональная группа
гидрофильные препараты)	—	Каптоприл (Капотен)	Сульфгидрильн
липофильные препараты)	IIa	Эналаприл (Энап) Периндоприл (Престариум) Беназеприл (Лотензин) Цилазаприл (Инхибейс) Квинаприл (Аккупро)	Карбоксильная Карбоксильная Карбоксильная Карбоксильная Карбоксильная
	IIb	Моноксиприл (Моакс) Рамиприл (Тритаце) Фозиноприл (Моноприл) Зофеноприл (Зокардис)	Карбоксильная Карбоксильная Фосфинильная Сульфгидрильн
	IIc	Спироприл (Квадроприл) Трандолаприл (Топтен)	Карбоксильная Карбоксильная
гидрофильные препараты)	—	Лизиноприл (Диротон)	Карбоксильная

## Классификация ингибиторов АПФ

**I классу** относятся липофильные иАПФ типа каптоприла;

АПФ **II класса** являются пролекарствами, которые становятся активными после биотрансформации в печени; прототипом этих препаратов служит эналаприл. Препараты II класса делятся на три подкласса. **Подкласс IIa** включает лекарственные средства, активные метаболиты которых выводятся преимущественно (более 60%) через почки. Активные метаболиты препаратов **подкласса IIb** имеют два основных пути элиминации (печень и почки), а метаболиты **подкласса IIc** характеризуются преимущественно печеночной (более 60%) элиминацией.

АПФ **III класса** - это гидрофильные препараты типа лизиноприла, которые не метаболизируются в организме, не связываются с белками, выводятся почками.

## Механизм действия иАПФ

Ангиотензинпревращающий фермент участвует в превращении ангиотензина I в ангиотензин II (АТ-II) и за счет дополнительной киназной активности инактивирует брадикинин.

Физиологические эффекты АТ-II реализуются в основном через два типа ангиотензиновых рецепторов - АТ<sub>1</sub> и АТ<sub>2</sub>.

В результате активации АТ<sub>1</sub>-рецепторов возникает вазоконстрикция, что приводит к повышению ОПСС и АД, стимулируется синтез и секреция альдостерона, соответственно увеличивается реабсорбция Na<sup>+</sup> и воды, повышается ОЦК и АД, развивается гипертрофия и пролиферация кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Через активацию АТ<sub>2</sub>-рецепторов опосредуется вазодилатация, высвобождение оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) и вазодилатирующих простагландинов (PG), в частности P<sub>2</sub>.

## Механизм действия иАПФ

Ингибиторы АПФ, подавляя активность АПФ, одновременно оказывают влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и калликреин-кининовую системы.

При этом за счет уменьшения образования АТ-II ослабляются сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РААС, а за счет накопления брадикинина потенцируется вазодилатирующее действие иАПФ.



## Гемодинамические эффекты иАПФ

сширение артерий, снижение ОПСС, снижение АД, снижение преднагрузки;

сширение вен, снижение преднагрузки;

оричное уменьшение сердечного выброса за счет снижения преднагрузки;

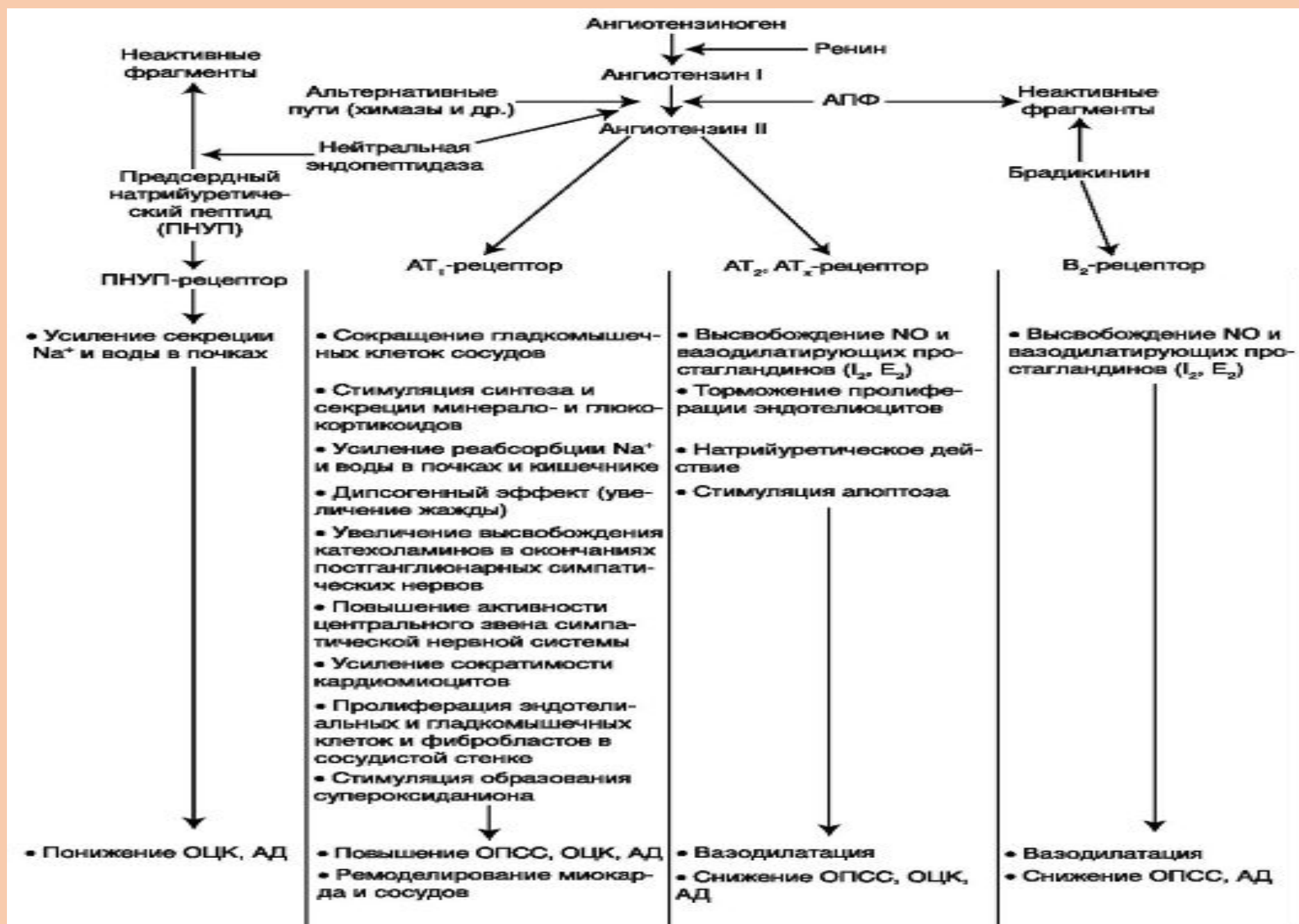
еличение натрийуреза, диуреза, снижение ОЦК;

ратное развитие гипертрофии левого желудочка;

давление развития гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий, что способствует дилатации сосудов.

***ингибиторы АПФ характеризуются нелинейной фармакокинетикой, при которой эффективность препарата и длительность его действия могут скачкообразно нарастать с увеличением дозы.***

# Механизм действия иАПФ на клеточном и системном уровнях



## иАПФ при ХСН

Результатом снижения содержания ангиотензина II и накопления брадикинина является артерио- и венодилатация.

Расширение артериол приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и постнагрузки. Вследствием расширения вен является снижение венозного возврата и преднагрузки.

Увеличение в тканях сосудорасширяющих кининов (брадикинина) в частности, в почках, приводит к дилатации почечных сосудов в результате, улучшению почечного кровотока.

Вследствие этого увеличивается фильтрация, повышается выведение избыточного количества  $\text{Na}^+$  и воды, снижается ОЦК. Вследствие, уменьшается венозный возврат.

Уменьшение содержания альдостерона также приводит к увеличению выведения  $\text{Na}^+$  и воды.

## иАПФ при ХСН

При лечении иАПФ у больных с сердечной недостаточностью повышается давление в венах, правом предсердии, легочной артерии, легочных капиллярах, общее периферическое сопротивление. Вторично возрастает фракция выброса, ударный объем. Частота сердечных сокращений не меняется или урежается, снижается содержание катехоламинов.

Кроме того, через 3-4 недели постоянного применения иАПФ в терапевтических дозах начинается регрессия ремоделирования левого предсердия и миокарда, обусловленная уменьшением влияния ангиотензина II на специфические рецепторы в этих тканях.

В результате развивается дополнительное снижение ОПСС и купируются явления гипертрофии миокарда.

## **иАПФ при ХСН**

аибиторы АПФ показаны всем больным с ХСН при любой этиологии и стадии процесса.

епараты эффективны от начальных признаков заболевания (включая бессимптомную дисфункцию левого желудочка) до самых поздних стадий декомпенсации.

**группы лиц, которым необходимо назначение ИАПФ**

казания по результатам РКИ:

ВЛЖ  $\leq 40\%$  независимо от наличия симптомов.

и улучшают клиническую картину заболевания, качество жизни, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных с ХСН, т. е. позволяют достичь всех пяти целей лечения ХСН.

пользование иАПФ снижает летальность больных, страдающих ХСН.

## Особенности применения ингибиторов АПФ с максимальной степенью доказанности при ХСН (по данным рандомизированных клинических исследований)

Особенности применения	Препарат								
	Каптоприл	Эналаприл	Периндоприл	Лизиноприл	Фозиноприл	Стенраприл	Квинаприл	Рамиприл	Трацедолаприл
ХСН начальная, I ФК	+	+							
ХСН клинически выраженная, II ФК	+	+	+	+	+	+	+		
ХСН тяжелая, III–IV ФК		+							
Профилактика ХСН	+		+	+	+			+	
Профилактика ХСН у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе ИБС)			+					+	
Профилактика ХСН у больных, перенесших ИМ	+		+		+			+	
Профилактика ХСН у больных с ИБС и сохранной функцией сердца			+					+	–

## иАПФ при ХСН

нически важными различиями между ними являются:

тельность действия (наибольшую продолжительность действия имеют трандалоприл, рамиприл и периндоприл, наименьшую - лозинаприл)

ь выведения из организма (почечный путь элиминации типичен для большинства ингибиторов АПФ, за исключением трандалоприла и фозиноприла, которые частично выводятся через печень, и это делает их применением у пожилых людей и при патологии почек более безопасным);

на ремодулирующего действия (наиболее выраженная способность уменьшать гипертрофию миокарда и сосудистой стенки имеется у лозинаприла и периндоприла);

отсутствие "эффекта первой дозы" (снижение АД при первом приеме препарата), наиболее аргументировано доказано у рамиприла и периндоприла.

## **иАПФ при ХСН**

- При назначении иАПФ больным с ХСН следует учитывать, что данное заболевание оказывает значимое влияние на фармакокинетику этих препаратов, что обусловлено снижением их абсорбции из ЖКТ и объема распределения, нарушением биотрансформации и выведения из организма.



# Особенности фармакокинетики некоторых ингибиторов АПФ при ХСН (Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г., 2005)

Препарат	Всасывание	Метаболизм	Почечная элиминация
Каптоприл	—	—	Снижена из-за вторичного воздействия препарата на функцию почек
Эналаприл	Снижено	Замедлено образование активного метаболита	Снижена при снижении функции почек
Лизиноприл	Замедлено	—	Снижена при снижении функции почек
Цилазаприл	—	Замедлено образование активного метаболита	Снижена при снижении функции почек
Квинаприл	Нет данных	Нет данных	Снижена при снижении функции почек
Рамиприл	Нет данных	Замедлено образование активного метаболита	Увеличена
Фозиноприл	Не изменено	Не изменен	Не изменена

# Принципы использования ИАПФ при СН

## Контроль функции почек

Проверить функцию почек и концентрацию электролитов в крови. Провести повторное обследование на протяжении 1-2 нед от начала лечения.

## Повышение дозы

Рассмотреть целесообразность титрования дозы после 2-4 нед лечения. Не повышать дозу при существенном ухудшении функции почек или при гиперкалиемии. Повторно проверить функцию почек и уровень электролитов в крови через 1 и 4 нед после повышения дозы. Более быстрое титрование может проводиться при условии хорошей переносимости и возможности выполнения тщательного мониторинга. При отсутствии противопоказаний следует пытаться достигнуть целевой (по данным доказательной медицины) или максимально переносимой дозы.

Повторно проверять функцию почек и уровень электролитов в крови через 1; 3 и 6 мес после достижения поддерживающей дозы и каждые 6 мес в дальнейшем.

## Дозировка препаратов иАПФ

Терапию ингибиторами АПФ следует начинать с назначения малых доз в связи со снижением функции почек у многих больных с ХСН.

После приема первой дозы в течение нескольких часов необходимо контролировать АД. Если снижение АД будет больше 20 мм рт. ст., дозу необходимо уменьшить или увеличить интервал между приемами препарата.

Увеличение дозы осуществляется не чаще одного раза в 2-3 дня (а при системной гипотензии не чаще одного раза в неделю) до достижения оптимальной (средней терапевтической) дозы.

В случае гипотензии начальные дозы препаратов необходимо уменьшить в 2 раза.

После назначения ингибиторов АПФ в первые 48 часов после их приема необходимо следить за уровнем АД у пациента и появлением слабости или головокружения. В течение первой недели лечения необходимо контролировать за уровнем АД, калия и функцией почек. Повышение уровня креатинина  $> 45$  ммоль/л, уровня калия  $> 5.5$  моль/л или появление симптомов гипотонии требует корректировки дозы препарата или его отмены.

## Дозировка препаратов иАПФ

При снижении почечной фильтрации ниже 60 мл в мин доза иАПФ должна быть уменьшена в 2 раза, а при снижении ниже 30 мл в мин - на  $\frac{3}{4}$ .

То же относится и к лечению пожилых больных с ХСН, у которых почечная функция, как правило, нарушена.

Включение могут составлять фозиноприл и спираприл, имеющие двойной путь выведения из организма.

## Дозировка препаратов иАПФ

Общий принцип назначения ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности заключается в использовании в начале лечения низких доз препаратов с последующим их увеличением.

Фундаментальным отличием в использовании ингибиторов АПФ в России и за рубежом является применение у нас в стране более низких поддерживающих доз. Поэтому предпочтение должно отдаваться тем препаратам, которые при использовании их в минимальных дозах могут обеспечить подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ремодуляцию сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время при подборе индивидуальных доз ингибиторов АПФ целесообразно придерживаться следующего правила: начальная доза препарата определяется уровнем АД, функцией почек и функциональной переносимостью препарата.

**Начальные, средние терапевтические и максимальные дозы ингибиторов АПФ, используемые для лечения ХСН (Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности, второй пересмотр, 2006)**

<b>Препарат</b>	<b>Начальная доза, мг</b>	<b>Терапевтическая доза, мг</b>	<b>Максимальная доза, мг</b>	<b>Кратность назначения</b>
Каптоприл	6,25	25	50	2–3 раза в сутки
Эналаприл	2,5	10	20	2 раза в сутки
Квинаприл	5,0	10–20	40	1–2 раза в сутки
Лизиноприл	2,5	10	20	1 раз в сутки
Рамиприл	2,5	5	5	2 раза в сутки
Периндоприл	2	4	8	1 раз в сутки
Фозиноприл	5	10–20	20	1–2 раза в сутки
Беназеприл	2,5	5	10	2 раза в сутки
Трандолаприл	0,5–1	4	8	1 раз в сутки
Цилазаприл	0,5	1	2,5	1 раз в сутки
Спираприл	3	3	6	1 раз в сутки

## Рекомендуемые дозы ингибиторов АПФ, улучшающие прогноз сердечной недостаточности по данным кооперативных исследований

	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл	Рамиприл	Периндоприл
Суточная доза (мг)	6.25 (6.25-12.5)	2.5 (2.5-5.0)	1.25-2.5	1.25 (2.5-5.0)	2
Суточная доза (г/сут)	75	20	20-40	5	4
Максимальная доза	(50-100)	(10-40)	10-20	(10)	4-6
Поддерживающая доза	25-50	20	5-20	2.5-5.0	4
Максимальная доза	100	40	40	20	8
Количество приемов в сутки	3	2	2	1-2	1-2

**Примечание:** в скобках указаны дозы, принятые за рубежом

## иАПФ при ХСН

Критериями положительного терапевтического действия препаратов при ХСН являются: улучшение клинического состояния больных (уменьшение одышки, увеличение переносимости физической нагрузки и т. д.), стойкое снижение давления сокращения желудочков в покое и при физической нагрузке, уменьшение риска развития внезапной смерти, ИМ, острых ишемических катастроф, увеличение продолжительности и качества жизни.

В этом раз начатая терапия при адекватно подобранной дозе в отсутствие побочных эффектов должна продолжаться определенно долго.

Если не устранена причина сердечной недостаточности и нет побочных эффектов от применения ингибиторов АПФ, то прием должен быть постоянным, а перерывы в лечении противопоказаны!



## **В какие сроки после острого инфаркта миокарда целесообразно назначать ингибиторы АПФ?**

Большинство исследований выявило, что назначение ингибиторов АПФ в 1-3 сутки после перенесенного инфаркта миокарда является не только безопасным, но и благоприятно влияет на прогноз заболевания.

Так в исследовании AIRE, было показано, что применение ингибиторов АПФ в течение первого месяца после инфаркта миокарда достоверно уменьшает смертность больных, перенесших его.

## **Зависит ли эффективность применения ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности в зависимости от ее этиологии?**

- Убедительно доказана эффективность ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности, обусловленной гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, дилатационной кардиомиопатией.
- Осторожность при назначении ингибиторов АПФ необходима в том случае, если сердечная недостаточность имеет место на фоне аортального или митрального стеноза.

## Побочные эффекты

Наиболее частым **побочным эффектом**, который встречается при лечении ингибиторами АПФ, является кашель.

Частота его возникновения варьирует от 5 до 20%.

При сердечной недостаточности только непереносимый кашель может быть причиной отмены ингибиторов АПФ.

Хронический мучительный кашель - следствие интерстициального отека тканей верхних дыхательных путей (за счет увеличения содержания брадикинина), нередко ограничивает применение АПФ у больных с бронхолегочной патологией. Чаще встречается у женщин, лиц негроидной и монголоидной расы и у курильщиков. Кашель обычно возникает в первые дни лечения иАПФ, но иногда может длиться несколько месяцев или даже лет после начала приема препарата. Исчезает через 1-2 недели после отмены иАПФ.

## Побочные эффекты

основным побочным реакциям, связанным с приемом ингибиторов АПФ, относят:

гипотонию, синкопальные состояния, развитие почечной недостаточности, гиперкалиемию и ангионевротический отек.

Риск возникновения гипотонии и почечной недостаточности увеличивается у больных с тяжелой ХСН, получающих высокие дозы диуретиков, у пожилых и у пациентов с нарушением функции почек или гипонатриемией.

## ***Осторожность при применении ингибиторов АПФ необходима***

и наличии двухстороннего стеноза почечной артерии и энзирующих пороков сердца (особенно при применении лтоприла). Этим больным ингибиторы АПФ не противопоказаны, при их применении требуется более тщательное динамическое наблюдение за пациентом. При наличии тенденции к гипотонии и еренной гиперкалиемии ингибиторы АПФ не противопоказаны, их суточная доза обычно уменьшается в 2 раза.

пациентов, предрасположенных к развитию "эффекта первой дозы" (лица с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка, исходным систолическим АД < 100 мм рт. ст., уровнем грия крови < 135 ммоль/л и в возрасте старше 75 лет) лечение предпочтительно начинать с назначения 6.25 мг/сутки каптоприла, обязательно следить за состоянием пациента в течение следующих 2 часов.

## Противопоказания для назначения ингибиторов АПФ

выраженная и стойкая артериальная гипотония (снижение систолического АД < 90 мм рт. ст.);

беременность;

наличие повышенной чувствительности к ингибиторам АПФ (в анамнезе и ангионевротического отека), подтвержденной их предшествующим применением;

выраженная гиперкалиемия (>5 ммоль/л);

уровень креатинина в крови > 220 мкмоль/л (~ 2,5 мг/дл);

стеноз аорты, почечных артерий.

трансплантация почек.

коллагенозы, особенно на фоне лечения иммунодепрессантами

## Взаимодействия

ледует избегать одновременного назначения больным, получающим иАПФ, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так как последние блокируют синтез простагландинов и могут вызывать задержку жидкости в организме с обострением заболевания.

Наиболее опасными считаются индометацин и рофекоксиб, самой безопасной - ацетилсалициловая кислота.

Поэтому у больных ХСН по возможности следует избегать использования НПВП. Альтернативой АСК может служить антиагрегационный препарат клопидогрел (плавикс), который не ослабляет гемодинамических эффектов ингибиторов АПФ.

## Блокаторы рецепторов ангиотензина II

с исключением случаев противопоказаний и непереносимости, блокаторы рецепторов ангиотензина рекомендованы лицам с СН и ФВЛЖ  $\leq 40\%$ , у которых симптомы сохраняются, несмотря на применение ИАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов, кроме случаев отсутствия приема АА. Лечение блокаторами рецепторов ангиотензина улучшает желудочковую функцию и самочувствие пациентов, а также снижает частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН.  
**класс рекомендаций I, уровень доказательности A.**

лечение снижает риск смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии.  
**класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B.**

Блокаторы рецепторов ангиотензина могут использоваться как альтернатива у пациентов с непереносимостью ИАПФ. У таких больных эти препараты снижают частоту смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН. У госпитализированных больных лечение блокаторами рецепторов ангиотензина следует начинать еще перед выпиской из стационара.  
**класс рекомендаций I, уровень доказательности B.**



## Блокаторы рецепторов ангиотензина II

лосартан (Козаар).

валсартан (Диован).

кандесартан (Атаканд).

В последние годы были получены убедительные данные, что при ХСН новые блокаторы рецепторов ангиотензина II (БАР): лозартан, валсартан и кандесартан - практически сравнимы по эффективности с

ингибиторами АПФ. Однако не менее блокаторы рецепторов к ангиотензину II не следует использовать при лечении ХСН у больных, которые ранее не получали ингибиторов АПФ и ими нельзя заменять ингибиторы АПФ при хорошей переносимости последних.

Блокаторы рецепторов АТ II могут использоваться в качестве альтернативы ингибиторам АПФ в случае их непереносимости (например, ангионевротический отек или мучительный кашель).



## Блокаторы рецепторов ангиотензина II

ют ряд преимуществ перед ингибиторами АПФ:

они более эффективно, чем ингибиторы АПФ, подавляют активность РА как действуют на более низком уровне - на уровне клеточных рецепторов. Их действие более избирательно, так как они подавляют активность лишь АТ II, но не оказывают влияния на калликреин-кининовую и другие нейро-гормональные системы, играющие роль в патогенезе ХСН.

Блокаторы рецепторов АТ II гораздо лучше переносятся, чем ингибиторы АПФ.

В то же время, имеющиеся на сегодняшний день результаты длительных проспективных рандомизированных исследований не дают убедительных аргументов в пользу того, что блокаторы рецепторов АТ II по эффективности эквивалентны или превосходят ингибиторы АПФ при ХСН.

## Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Блокаторы рецепторов ангиотензина II можно назначать как в качестве альтернативы иАПФ, так и в комбинации с иАПФ, хотя предпочтение всегда должно отдаваться комбинации иАПФ с  $\beta$ -адреноблокатором.

Только при непереносимости  $\beta$ -адреноблокатора стоит переходить на лечение иАПФ с БАР II.

Оптимальная комбинация иАПФ + БАР II +  $\beta$ -адреноблокатор хотя и может в большей степени блокировать нейрогормоны и процессы ремоделирования миокарда и сосудов, но может приводить к чрезмерному снижению АД и вторичной реактивации нейрогормональных систем, ответственных за прогрессирование ХСН. Поэтому в качестве третьего компонента, дополняющего иАПФ и БАР II, лучше использовать антагонисты альдостерона.

## начальные, средние терапевтические и максимальные дозы БАР используемые для лечения ХСН

Препарат	Доза, мг			Кратность назначения	Показания к назначению
	начальная	средняя терапевтическая	максимальная		
Лосартан	25	50	100	1 раз в день	Непереносимость иАПФ, профилактика ХСН
Валсартан	20	80	160	2 раза в день	ХСН II–IV ФК, после ИМ
Кандесартан	4	16	32	1 раз в день	ХСН I–IV ФК, диастолическая ХСН

## Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Титрование доз препаратов осуществляется так же, как и для ИАПФ. Стартовая доза может удваиваться каждые 3-5 дней (при стабильном АД и отсутствии осложнений) до достижения средних терапевтических и максимальных доз.

При исходной гипотензии (АДс менее 100 мм рт. ст.) стартовую дозу следует уменьшить в 2 раза.

Вреди побочных эффектов подобно ингибиторам АПФ, блокаторы рецепторов АТ II вызывают гипотонию, нарушение функции почек, гиперкалиемию, однако они не вызывают кашель.

## Группы пациентов, которым следует назначать блокаторы рецепторов ангиотензина

Показания по результатам РКИ:

ЗЛЖ  $\leq 40\%$ .

как альтернатива у пациентов с СН разной тяжести (ФК II-IV по NYHA) у которых наблюдается непереносимость ИАПФ.

больных с симптомами, которые сохраняются (ФК II-IV по NYHA), несмотря на лечение ИАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторами.



## Противопоказания:

ие же, как и для ИАПФ (кроме ангионевротического отека);

ойная блокада РААС антагонистами ангиотензиновых рецепторов, биторамидом или алискиреном ассоциирована с повышенным риском гипотензии, синкопе, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией. Необходимо контролировать АД, функцию почек и электролитный баланс у пациентов, принимающих лозартан и другие ЛС, влияющие на РААС. Противопоказано применение лозартана с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом. Следует исключить использование лозартана с алискиреном у пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин).

Антагонисты рецепторов ангиотензина следует применять только у пациентов с нормальной почечной функцией и нормальной концентрацией калия в крови. Важным является мониторинг уровня электролитов в крови и функции почек, особенно если такие препараты в течение определенного времени принимались в комбинации с ИАПФ.

# Лозартан

дана эффективность при длительном лечении ХСН (исследования ELITE, ELITE II).

**Показания:** применение в качестве альтернативы ингибиторам АПФ при непереносимости последних.

**Противопоказания:** беременность, повышенная чувствительность к препарату.

**Нужно соблюдать осторожность:**

при обезвоживании (массивной терапии диуретиками), заболеваниях печени, стенозе почечных артерий.

**Побочные эффекты:** головокружение, гиперкалиемия, аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница), диарея, мигрень, зуд, нарушения функции почек, миалгии.

**Способ дозирования:**

Начальная доза 12,5 мг 1 раз в сутки, в дальнейшем

постепенно титруется с недельным интервалом

(12,5 мг - 25 мг - 50 мг) до поддерживающей дозы

50 мг 1 раз в сутки.





# Принципы применения блокаторов рецепторов ангиотензина при СН

## Начало терапии

Проверить функцию почек и уровень электролитов в крови.

Начальная доза: кандесартана 4-8 мг/сут или валсартана 40 мг дважды в сутки.

Повторно проверить функцию почек и уровень электролитов в крови через 1 нед от начала лечения.

## Титрование дозы

Рассмотреть целесообразность титрования дозы после 2-4 нед лечения.



# **β-адреноблокаторы и смешанные адреноблокаторы**

## **Селективные β<sub>1</sub>-адреноблокаторы**

Метопролола сукцинат (Беталок ЗОК).

Карведилол (Конкор).

Бисопролол (Небилет).

Первая публикация о применении β-адреноблокаторов для лечения хронической сердечной недостаточности была сделана в 1975 г. Но в те годы считалось, что они противопоказаны больным ХСН из-за отрицательного инотропного эффекта.

Однако уже тогда отмечалось, что большую роль в развитии фрактерности к лекарственной терапии ХСН играет избыточная активация симпатoadреналовой системы.

## **β-адреноблокаторы и смешанные адреноблокаторы**

Во всех случаях противопоказаний или непереносимости, β-адреноблокаторы нужно использовать у всех больных с симптомами СН и ФВЛЖ ≤ 40%.

Доказано, что β-адренорецепторами улучшает функцию желудочков сердца и самочувствие пациентов, снижает частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН, а также повышает выживаемость.

Если это возможно, у госпитализированных пациентов лечение β-адреноблокаторами следует начинать под пристальным наблюдением еще перед выпиской из стационара.

**Класс рекомендаций I, уровень доказательности A.**

## Патогенетические обоснования использования $\beta$ -адреноблокаторов при ХСН:

снижение избыточной симпатической стимуляции миокарда;

снижение активности РААС;

повышение секреции натрийуретических пептидов;

воздействие на миокардиальную генную экспрессию;

предотвращение гипертрофии миокарда;

противоаритмический эффект.

При применении БАБ происходит направленное изменение экспрессии генов, кодирующих белки-регуляторы процессов сократимости и патологической гипертрофии левого желудочка (повышается уровень  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФ-азы саркоплазматического ретикулума и  $\alpha$ -цепи миозина, снижается уровень  $\beta$ -цепи миозина). Кроме того,  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают блокирующее влияние и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН (эндотелиновая, система цитокинов).

**Больных с ХСН  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают двухфазное влияние на центральную гемодинамику:**

Первые две недели применения препаратов у больных сердечный выброс может снижаться (как за счет уменьшения относительной сократимости, так и в результате снижения ЧСС), а клинические проявления ХСН могут даже несколько нарастать; в последующем в результате уменьшения тахикардии и гипоксии миокарда в кислороде гибернированные кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и сердечный выброс начинает увеличиваться.

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования у больных ХСН показали, что БАБ при длительном лечении не только не ухудшают, но и повышают ФВ ЛЖ.

## Селективные $\beta$ -адреноблокаторы

Кроме этого к основным положительным эффектам терапии БАБ при ХСН относятся:

уменьшение ЧСС (тахикардии), антиаритмическое и антифибрилляторное действие, уменьшение электрической нестабильности миокарда,

стабилизацию процессов ремоделирования сердца (уменьшение гипертрофии миокарда и сокращение размеров полостей сердца), оптимизация диастолической функции ЛЖ, уменьшение ишемии миокарда, опосредованное уменьшение выраженности стойких явлений (через блокаду РААС),

восстановление чувствительности бета-рецепторов к внешним стимулам, уменьшение гибели кардиомиоцитов (пути некроза и аптоза), уменьшение фиброза миокарда и дегенерации коллагенового матрикса.

## Селективные $\beta$ -адреноблокаторы

использование  $\beta$ -адреноблокаторов позволяет, наряду с улучшением прогноза для больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, уменьшить степень ремоделирования сердца и тем самым позволяет замедлить прогрессирование декомпенсации и частоту госпитализаций.

По способности снижать риск заболеваемости и смертности декомпенсированных больных  $\beta$ -адреноблокаторы даже превосходят ИАПФ.

АБ, подобно ингибиторам АПФ, могут ослаблять симптомы ХСН, улучшать клиническое состояние и общее самочувствие больных ХСН.

При этом препараты данной группы оказывают одинаково выраженный эффект по снижению смертности как у мужчин, так и у женщин.

## Селективные $\beta$ -адреноблокаторы

В национальных рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности рекомендуется использовать селективные БАБ - бисопролол (Конкор) и метопролола сукцинат или формы метопролола тартрата с замедленным высвобождением препарата).

У больных старше 70 лет возможно применение небиволола, который хотя и не снижает смертность, но уменьшает заболеваемость пациентов и частоту повторных госпитализаций. Необходимо помнить, что БАБ - лишь часть комплексной терапии СН. БАБ применяются только дополнительно к ИАПФ и диуретикам.



## Показания:

постоянная терапия больных со стабильным течением ХСН II-IV ст. по NYHA ишемической и неишемической этиологии и низкой фракцией выброса левого желудочка, получающих стандартную терапию (диуретики+ингибиторы АПФ);

постоянная терапия больных с систолической дисфункцией левого желудочка, перенесших инфаркт, вне зависимости от наличия и отсутствия симптомов ХСН (в дополнение к ингибиторам АПФ).

## **Абсолютные противопоказания:**

клинически значимая брадикардия (ЧСС менее 48 уд. в 1 мин);  
наличие атриовентрикулярной блокады не ниже II степени;  
бронхоспастические заболевания;  
тяжелый облитерирующий эндартериит.  
переносимость препаратов.

## **Относительные противопоказания:**

ЧСС менее 60 уд. в 1 мин.;  
гипотония, при систолическом АД менее 85-90 мм рт. ст.  
выраженная декомпенсация и неподобранная оптимальная дозировка диуретических препаратов.

# Метопролол

относится к жирорастворимым препаратам.

Этим свойством объясняется органопротекторное действие (связывание белками и прохождение в органы и ткани). При этом метопролол обладает большой вариабельностью воздействия на организм, связанной с тем, что он метаболизируется в печени. Кроме того с селективностью препарата связана способность преодолевать гематоэнцефалический барьер, что способствует возникновению побочных реакций в виде заторможенности, депрессии, рассеивания внимания.

Положительные свойства метопролола в лечении ХСН доказаны лишь для формы с медленным высвобождением, а результаты применения короткодействующего метопролола неоднозначны.

## **Режим дозирования:**

Начальная доза 5 мг в сутки. Этапы титрования: 10-15-30-50-75-100 мг/сут. на протяжении 1-3 недель. Целевая доза 150 мг в сутки.

# Бисопролол

занимает промежуточное положение между липо- и гидрофильными БАБ, удачно сочетая все плюсы прорастворимых (высокая эффективность на органном и тканевом уровнях) и водорастворимых (длинный период полувыведения, невысокое количество побочных явлений) БАБ. Его положительным качеством можно отнести два пути выведения из организма, в связи с чем препарат может быть полезен при нарушении функции как печени, так и почек.

## **Режим дозирования:**

Начальная доза 1,25 мг в сутки. Этапы титрования: 2,5-3,75-5-7 мг/сут. на протяжении 1-3 недель. Целевая доза 10 мг в сутки.

# Карведилол

обладает дополнительным альфа-блокирующим, вазодилатирующим, антиоксидантным и антипролиферативным действием.

Вазодилатация при ХСН, способствует снижению посленагрузки и облегчению опорожнения ЛЖ. Это свойство позволяет рекомендовать препарат при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей, высокой артериальной гипертензии.

Антипролиферативная активность может дополнительно блокировать гипертрофию и ремоделирование кардиомиоцитов, а антиоксидантные свойства способны замедлить развитие оксидативного стресса.

Необходима осторожность в применении карведилола вследствие вазодилатации у больных с гипотонией.

## **Режим дозирования:**

Начальная доза 6,25 мг в сутки. Этапы титрования: 6,25-12,5-25-50 мг/сут. на протяжении 1-3 недель. Целевая доза 50 мг в сутки.

# Карведилол

Анализ вторичных конечных точек испытания COMET у больных СН и систолической дисфункцией левого желудочка продемонстрировал бóльшую профилактическую эффективность карведилола в сравнении с метопрололом в отношении большинства основных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин.

Изопротективная эффективность карведилола обусловлена его специфическим фармакологическим профилем в целом и бóльшими антиишемическими возможностями в частности, в сравнении с селективной  $\beta_1$ -адреноблокадой.

## Дозы $\beta$ -адреноблокаторов и смешанных адреноблокаторов, используемые для лечения хронической сердечной недостаточности

препараты	Доза, мг			Кратность назначения
	начальная	средняя терапевтическая	максимальная	
пролол	1,25	10	10	1 раз в сутки
прололаинат	12,5	100	200	1 раз в сутки
едидиол	3,125	25	25	2 раза в сутки
эволол*	1,25	10	10	1 раз в сутки

Примечание: \* - только у больных старше 70 лет

## Дозы $\beta$ -адреноблокаторов и смешанных адреноблокаторов, используемые для лечения хронической сердечной недостаточности

Лечение  $\beta$ -адреноблокаторами при ХСН нужно проводить осторожно, начиная с  $1/8$  терапевтической дозы.

Дальнейшее увеличение дозы осуществляется медленно (раз в 2 недели, а при сомнительной переносимости или чрезмерном снижении артериального давления - раз в месяц) до достижения средней терапевтической дозы.

В обычных клинических ситуациях  $\beta$ -адреноблокаторы должны применяться в дополнение к иАПФ и у больных, у которых достигнуто оптимальное состояние. В тех случаях, когда имеется преобладание тяжелой тахикардии при невысоком АД и сочетание  $\beta$ -адреноблокатора и иАПФ затруднено, можно начать терапию с пропранолола с последующим присоединением иАПФ.

Конечная цель в любом случае - максимально быстрый перевод больных с ХСН на комбинацию иАПФ +  $\beta$ -адреноблокатор.



# Диуретики

тиазидные и тиазидоподобные диуретики:

. Тиазидные диуретики:

гидрохлоротиазид (Дихлотиазид, Гипотиазид).

. Тиазидоподобные диуретики:

топамид (Бринальдикс).

ацетазоламид (Хлорталидон).

ацетазоламид (Индап, Арифон)

петлевые диуретики:

фуросемид (Лазикс).

этакриновая кислота (Буфенокс).

этакриновая кислота (Урегит).

осмолиты (Диувер).

адренокортикостероиды – антагонисты альдостерона:

тиронолактон (Верошпирон);

спиронолактон (Инспра)

ингибиторы карбоангидразы: Ацетазоламид (Диакарб).



## ***Диуретики***

ут быть необходимы в случае задержки жидкости в организме, но у иентов с диастолической СН их следует использовать с осторожностью бы не вызвать чрезмерного снижения преднагрузки на ЛЖ и падения дечного выброса (уровень доказательности С).

омендованы пациентам с СН, которая сопровождается симптомами ержки жидкости.

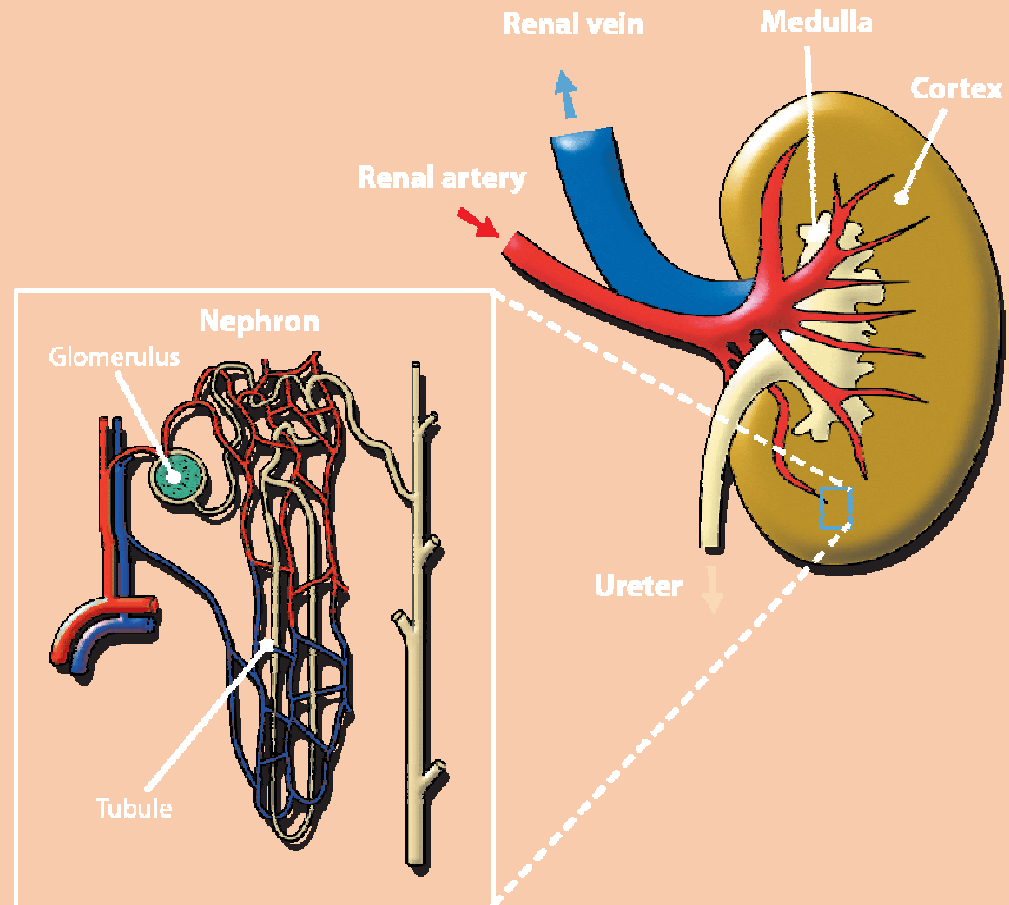
**сс рекомендаций I, уровень доказательности B.**

### ***агонисты альдостерона***

ольных с диастолическими расстройствами должны рассматриваться не лько как калийсберегающие диуретики, *сколько как антифибротически параты*.

астоящее время в США проходит первое многоцентровое контролируем едование (TOPCAT), целью которого является изучение влияния ронолактона на выживаемость больных с начальной и умеренной стадии Н и ФВ ЛЖ >45 %.

# 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.

# Диуретики

*унический эффект диуретиков:*

**уменьшение симптомов легочного застоя (устранение ышки);**

**уменьшение венозного давления;**

**уменьшение периферических отеков;**

**уменьшение массы тела;**

**увеличение переносимости физических нагрузок.**

д влиянием диуретиков влажные застойные хрипы в легких и риферические отеки исчезают в течение нескольких часов ил ей, тогда как клинические эффекты сердечных гликозидов, гибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов могут проявляться шь спустя недели или месяцы.

# Диуретики

Поддержка жидкости в организме (преимущественно во внеклеточном пространстве) с формированием отечного синдрома является типичным проявлением ХСН. Для выведения этой жидкости из организма необходимо осуществление следующих мероприятий:

Перевод избыточной жидкости из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Для этого применяют достаточно мощные диуретики, которые за счет снижения объема циркулирующей крови и гидростатического давления обеспечивают переход жидкости из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Также эффективно применение на этом этапе ИАПФ, БАР, возможно использование кардиотоников. Дополнительный эффект достигается добавлением к терапии средств, повышающих онкотическое давление плазмы крови (альбумин или препараты плазмы) и антагонистов альдостерона (спиронолактона).

## Диуретики

. Доставка избыточной жидкости к почкам и обеспечение ее фильтрации. Это может быть осуществлено с помощью вазодилатирующих средств (в первую очередь дофамина в «почечной» дозе). При уровне АДс более 100 мм рт. ст. эффективно применение теофиллина (эуфиллина).

. Блокада реабсорбции натрия (и воды) из первичной мочи в почечных канальцах. Именно на этом этапе диуретики играют решающую роль. Они устраняют отечный синдром и улучшают гемодинамическую симптоматику у больных с ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций, однако не замедляют прогрессирования заболевания и не улучшают прогноза больных. При неправильном назначении (ударные дозы раз в 3-7 дней) их влияние на качество жизни может быть даже негативным.

## Диуретики

Диуретики (в первую очередь петлевые и тиазидные) следует назначать всем больным с симптомами ХСН, у которых имеется предрасположенность к задержке жидкости. Действие петлевых диуретиков симптоматическое, поскольку они не оказывают влияния на основной патологический процесс в миокарде при ХСН. Мочегонные препараты показаны лишь больным с ХСН, имеющим клинические признаки задержки жидкости в организме. Однако препараты данной группы следует применять не в качестве монотерапии, а, как правило, в комбинации с иАПФ или антагонистами альдостерона.

Для лечения сердечной недостаточности **I и II ФК без застоя** назначение диуретических препаратов нецелесообразно, так как на данном этапе нет видимых нарушений функции почек.

## Диуретики

безусловным показанием к назначению диуретических препаратов является **ХСН IIА стадии (II ФК с явлениями застоя)**. Как правило, лечение ХСН II ФК с явлениями застоя начинается с использования малых доз тиазидных диуретиков (ТД), чтобы избежать больших и чрезмерно быстрых потерь воды и электролитов, чреватых развитием толерантности к препаратам. По мере необходимости доза ТД может увеличиваться.

В случае недостаточной эффективности ТД возможно их комбинированное применение с калийсберегающими диуретиками (КСД) 1-2 раза в неделю или через день в меньших дозах. В тех случаях, когда такая комбинация оказывается неэффективной, применяются петлевые диуретики (ПетД). Следует также отметить, что тиазидные диуретики эффективны только при почечной фильтрации не менее 30- 50 мл/мин, в то время как петлевые реализуют свой эффект даже при почечной фильтрации 5 мл/мин.



## Диуретики

Терапия ХСН III ФК осуществляется ПетД (или ТД) совместно с КСД. ТД лучше назначать однократно утром, натощак. Суточную дозу ПетД можно назначить в 2 приема (утром и в обед) за 1 ч до приема пищи. ТД и Д рекомендуется назначать за 2 ч до приема петлевых диуретиков.

Точная доза спиронолактона не должна превышать 250-300 мг, триамте 100-250 мг. Иногда может возникнуть необходимость в одновременном назначении ПетД, ТД и КСД. Длительность диуретической терапии зависит от состояния больного и эффективности проводимого лечения.

Возможно дополнительное назначение ингибитора карбоангидразы ацетазоламида (диакарба) для сохранения чувствительности к традиционным диуретикам. С этой целью препарат назначают по 0,25 г 3 раза в сутки курсами по 3-4 дня с двухнедельным перерывом. Доза применяемых осмолитических препаратов подбирается индивидуально.

## Диуретики

**Н IV ФК** предусматривает сочетанное применение ТД и ПетД (когда требуется назначение сразу двух ПетД) с одновременным использованием антагонистов альдостерона и ацетазоламида.

Диуретическая терапия ХСН включает две фазы: быстрой дегидратации и поддерживающую. В фазу быстрой дегидратации повышение диуреза над принятой жидкостью должно составлять 1 л/сут при ежедневном снижении массы тела на 0,5-1 кг. В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным (масса тела - стабильной при регулярном назначении мочегонных средств).

## Дозы мочегонных препаратов, используемых в лечении ХСН

Препарат	Длительность действия, ч	Начальная доза	Максимальная суточная доза, мг/сут	Показания к применению при ХСН
<i>Петлевые диуретики</i>				
осемид	6–8	20 мг 1–2 раза в сутки	600	II–IV ФК (СКФ* > 5 мл/мин)
фриновая тола	6–8	25 мг 1–2 раза в сутки	200–250	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)
етанид	4–6	0,5 мг 1–2 раза в сутки	10	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)
осемид	12–16	10 мг 1 раза в сутки	200	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)
<i>Тиазидные и тиазидоподобные диуретики</i>				
юхлортиазид	6–12	25 мг 1–2 раза в сутки	200	II–III ФК (СКФ > 30 мл/мин)
олазон	24	2,5 мг 1 раза в сутки	10	II–III ФК (СКФ > 30 мл/мин)
эпамид СР	36	1,5 мг 1 раза в сутки	4,5	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)
риллидон	24–72	12,5 мг 1 раза в сутки	100	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)
<i>Ингибиторы карбоангидразы</i>				
азапамид	12	250 мг 3 раза в сутки Курс 3–4 дня с перерывом в 10–14 дней	750	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ во сне, рефрактерность к основным диуретикам, алкалоз
<i>Калийсберегающие диуретики</i>				
лорид	24	5 мг 1 раза в сутки	40	Гипокалиемия
амтерен	8–10	50 мг 2 раза в сутки	200	Гипокалиемия
ронолактон	До 72	50 мг 2 раза в сутки	300	Декомпенсация ХСН

## Нежелательные эффекты

Активная мочегонная терапия может осложняться **обезвоживанием**, **гипокалиемией** (проявляющейся мышечной слабостью, анорексией, депрессией сегмента *ST*, снижением амплитуды зубца *T* на ЭКГ), **гипонатриемией**.

Диуретики **активируют нейрогормоны**, способствующие прогрессированию ХСН (например, в рамках всего ренин-ангиотензин-альдостероновой системы).

В ряде случаев к диуретическому действию мочегонных препаратов может добавляться **толерантность (рефрактерность)**, которая может быть **ранней** (так называемое торможение эффекта) и **поздней**. Ранняя рефрактерность развивается в первые часы или дни после начала активного назначения диуретиков и зависит от гиперактивации нейрогормонов. Она тем сильнее, чем активнее происходит дегидратация. Преодолевается адекватным, но не избыточным диурезом, при обязательном одновременном назначении иАПФ или спиронолактона.

Поздняя рефрактерность возникает спустя недели и месяцы постоянной диуретической терапии и обусловлена гипертрофией апикальных клеток почечных канальцев. Для борьбы с ней требуется периодическая (раз в 3-4 недели) смена активных диуретиков и их комбинация с иАПФ.

# Диуретики

Эффективность мочегонных зависит от того, на какой отдел нефрона они воздействуют. Наиболее мощными являются петлевые диуретики (фуросемид), так как действуют на всем протяжении петли Генле, где происходит основная реабсорбция натрия. Менее выражен эффект тиазидных диуретиков, казывающих свое действие лишь в кортикальном сегменте петли Генле.

При выборе диуретика для лечения ХНК предпочтение отдается наиболее эффективному из эффективных у данного больного.

По мере улучшения состояния больного диуретики следует применять реже и в меньшей дозе.

# ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ

тиазидные обладают умеренным диуретическим и натрийуретическим эффектом и неэффективны при почечной недостаточности. Усиление диуретического эффекта при увеличении их дозы происходит в очень ограниченном диапазоне (для фрохлоротиазиды - 25-100 мг). Усвояемость диуретиков снижается после приема пищи, поэтому рекомендуемое время приема утром натощак. Оптимальная комбинация с ИАПФ, позволяющая усилить диуретическое действие при снижении риска побочных эффектов.

**показания:** лечение умеренной ХСН.

**противопоказания:** тяжелая почечная недостаточность, анурия, гиперчувствительность к сульфонидам, предкома у больных с циррозом печени, тяжелая функциональная недостаточность печени, печеночная кома, прием препаратов лития, выраженная гипотония, гипокалиемия, гиперкальциемия, гиперурикемия и подагра, гипонатриемия, лактация.

**побочные эффекты:** гипонатриемия, гипокалиемия, гипогликемия, гипофосфатемия, гиперкальциемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, головокружения, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, нарушение толерантности к углеводам, гиперурикемия, головная боль, импотенция, парестезии, сонливость, тошнота, фоточувствительность, постуральная гипотония, сыпь, нарушения зрения, гематологические изменения (необходима коррекция), внутрипеченочный холестаза, желтуха, боли в грудной клетке.

## Гидрохлоротиазид (гипотиазид)

стандартный тиазидный диуретик непродолжительного действия

**фармакокинетика:** начало диуретического действия - через 2 ч, до пика - через 4 ч, длительность эффекта - около 10-12 ч.

**противопоказания:** беременность и общие для тиазидов.

**режим дозирования:**

начальная суточная доза обычно составляет 25-100 мг в течение нескольких дней, поддерживающая доза 12,5-50 мг 1 раз в день утром. В дозах до 25 мг вызывает минимум побочных эффектов, электролитных нарушений. В дозах выше 75 мг число побочных эффектов возрастает.

## ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Петлевые диуретики имеют мощное диуретическое действие, которое дополняется венозной вазодилатацией, высокой эффективностью при почечной недостаточности, выраженной зависимостью эффекта от дозы (фуросемид при хронической почечной недостаточности вводят до 2000 мг/сут); Для них характерно быстрое начало и короткая продолжительность действия.

**показания:** лечение отечного синдрома у больных ХСН, отек легких, наличие сопутствующей почечной недостаточности, отек резистентные к другой терапии.



## Фуросемид (лазикс)

более известный из мощных петлевых диуретиков. Выводится из организма почками, в соотношении: 60% - препарат и 40% - метаболиты. Вызывает быстрый, мощный, но непродолжительный диуретический эффект. Обладает достаточно выраженным синдромом отмены. Усиливает выведение фосфатов, кальция и магния, не влияя на скорость клубочковой фильтрации, увеличивает экскрецию бикарбонатов и повышает рН мочи. Противопоказан при почечной недостаточности.

**фармакокинетика:** при приеме внутрь его действие начинается через 30 минут, продолжается 4-6 ч, при в/в введении эффект наступает через 10-15 минут, продолжается 2-3 ч (6 ч).

**противопоказания:** печеночная кома, анурия, тяжелая почечная недостаточность, гиперчувствительность к сульфонидамидам, нарушенный электролитный баланс, кормление грудью, беременность.

## Фуросемид (лазикс)

**Побочные эффекты:** лейкопения, агранулоцитоз, ортостатическая гипотония (особенно при физических нагрузках и в жаркую погоду, после употребления алкоголя), панкреатит, тромбоцитопения, фоточувствительность, головная боль, нарушение зрения, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, потеря аппетита, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, диарея, сексуальные нарушения, токсичность.

### **Жим дозирования:**

препарат назначают внутрь по 20-240 мг/сут. Применяется несколько раз в день (утром натощак). При рефрактерных отеках доза максимального парентерально фуросемида может быть увеличена до 400 мг.

## ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

**ацетазоламид (диакарб)** - слабый диуретик из группы ингибиторов карбоангидразы, действующий в области проксимальных канальцев. Единственный из диуретиков, повышающий рН мочи и вызывающий метаболический ацидоз.

Применяется в качестве дополнительного средства при длительном применении мощных диуретиков для восстановления рН и чувствительности к петлевым мочегонным.

Лекарственные формы ацетазоламида.  
*для перорального применения: таб. 250 мг.*

**режим дозирования:** по 250 мг 2-3 раза в сутки в течение 3-4 дней с последующей заменой (перерывом на 1-2 дня) в лечении.



## Комбинации мочегонных препаратов

Мочегонные препараты всегда целесообразно назначать на фоне АПФ. Такая комбинация очень эффективна и безопасна, так как позволяет избежать многих побочных реакций, свойственных уретической терапии.

Полезна комбинация тиазидных или петлевых диуретиков с ингибиторами карбоангидразы.

Полезной является комбинация диуретиков с калийсберегающими препаратами, действующими на дистальные каналы.

Веронолактон или триамтерен предотвращают развитие электролитных расстройств и подкисляют среду, что усиливает эффект активных диуретиков.

## Антагонисты альдостерона

Во всех случаях противопоказаний или непереносимости, АА в высоких дозах дополнительно назначают всем пациентам с ФВЛЖ  $\leq 40\%$  и тяжелой СН (т.е. при ФК III или IV по NYHA) при отсутствии гиперкалиемии и существенной почечной дисфункции.

АА снижают частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН и повышают выживаемость при добавлении к поточной терапии АПФ включительно.

У госпитализированных пациентов, которые отвечают перечисленным критериям, лечение АА необходимо начинать перед выпиской из стационара.

**Класс рекомендаций I, уровень доказательности B.**

## АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

Отдельную группу средств, используемых в лечении ХСН, составляют антагонисты альдостерона, которые одновременно сочетаются с калийсберегающими диуретиками. Благодаря своему модулирующему действию на нейрогормональную регуляцию они заняли особое место в лечении ХСН.

Представителями этой группы являются:

спиронолактон (Верошпирон);

елеренон (Инспра).

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

## Негативные эффекты альдостерона



Ø У пациентов с сердечной недостаточностью после ИМ часто выявляется повышенный уровень альдостерона.

Ø Альдостерон обладает множеством негативных эффектов на сердечно-сосудистую систему, которые могут повышать риск тромбоза и аритмий.

Ø Повышенный уровень альдостерона высоко коррелирует с развитием фиброза миокарда.

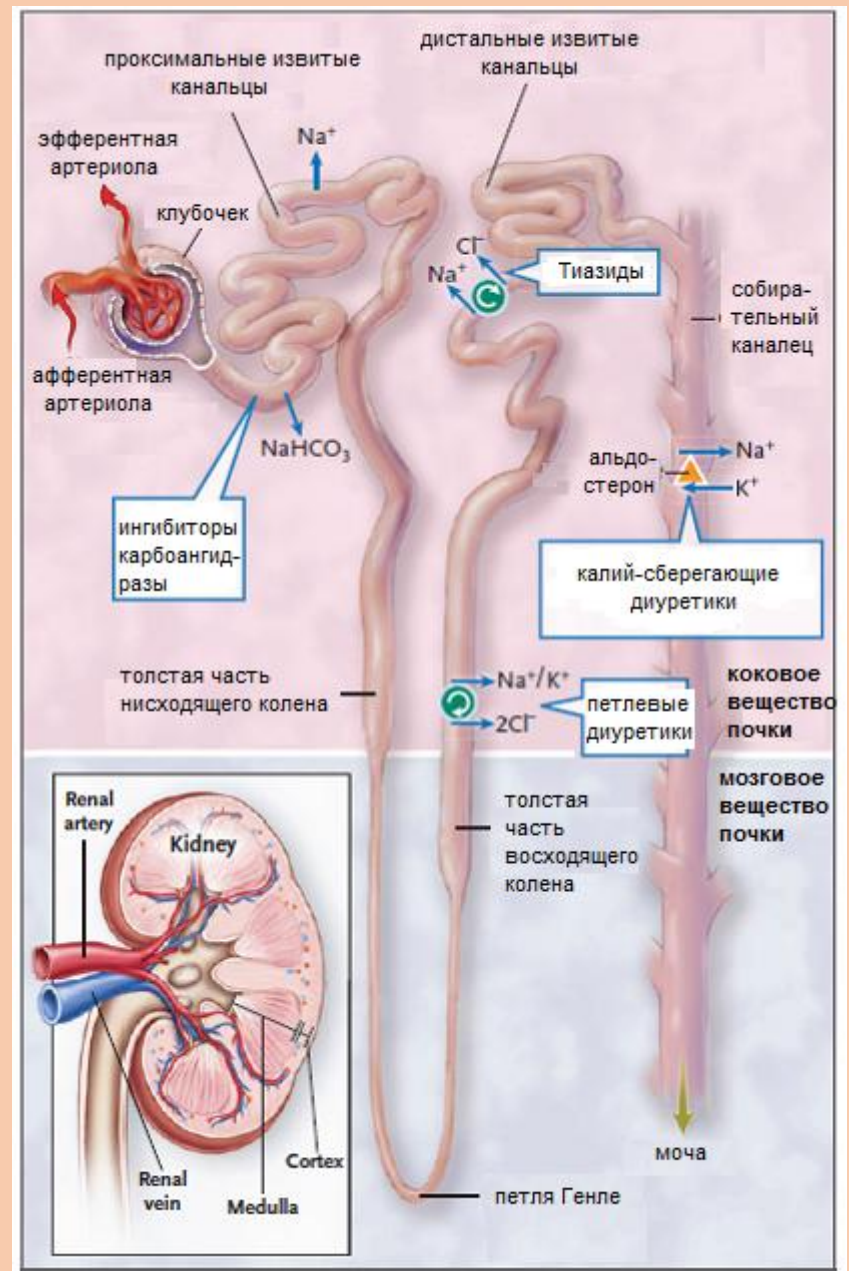
# «КАЛИЙ СБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ»

∅ Конкурентные антагонисты альдостерона – *Спиронолактон (верошпирон), Канреонат калия, Эплеренон (инспра)*;

∅ Блокаторы транспорта Na – *Триамтерен (птерофен), Амилорид (мидамор)*.

✓ Место действия

Конечный сегмент дистального канальца и собирательная трубка.





## Группы пациентов, которым следует назначать АА

### азания по результатам РКИ:

ЛЖ  $\leq 35\%$ ;

еренные или тяжелые симптомы (ФК III-IV по NYHA);

гимальная доза  $\beta$ -адреноблокаторов и ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (но не одновременно ИАПФ + блокатор рецепторов ангиотензина).

### ТИВОПОКАЗАНИЯ:

нцентрация калия в крови  $> 5$  ммоль/л;

ровень креатинина в крови  $> 220$  мкмоль/л ( $\sim 2,5$  мг/дл);

тутствующий прием калийсберегающих диуретиков или йсодержащих добавок;

мбинация ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина.

# Спиронолактон

## Механизм действия

Является антагонистом минералокортикоидного гормона альдостерона.

Связывается с цитоплазматическим рецептором альдостерона и предупреждает его переход в активную форму, синтез альдостерон-индуцированных белков и их эффекты.

После введения препарата происходит ингибирование Na<sup>+</sup>-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 «жесткости» левого желудочка, а в конечном счёте к остановке прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

# Спиронолактон

Диуретический эффект после приема многократных доз проявляется с 5-го дня и сохраняется в течение 2–3 дней после прекращения приема.

Гипотензивное действие проявляется на 2–3-й неделе лечения.

При приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ (биодоступность 60%), абсорбция повышается при одновременном приеме с пищей (биодоступность почти 100%).

Быстро биотрансформируется в печени с образованием нескольких гидроксидосодержащих метаболитов и основного активного метаболита — канренона.

Выводится главным образом с мочой в виде метаболитов, 10% — в неизменном виде, а также в виде метаболитов с желчью / фекалиями.

$t_{1/2}$  спиронолактона — 10 мин,

$t_{1/2}$  канренона составляет 13–24 ч (в среднем 19 ч) при приеме 1–2 раза в сутки.

# Спиронолактон

**Показания.** Комплексная терапия больных ХСН III-IV фК по NYHA в дополнение к дигоксину, диуретикам, ингибиторам АПФ и бета-адреноблокаторам при недостаточной эффективности последних.

**Эффективность** терапии контролируется по трем основным параметрам:

1. Включение спиронолактона в комплекс терапии вместе с активными диуретиками сопровождается увеличением диуреза в пределах 20%, что позволяет снизить дозы петлевых и (или) тиазидных диуретиков;

2. Независимым индикатором эффективности и успешности терапии спиронолактоном является исчезновение чувства жажды, сухости во рту и исчезновения специфического "ночного" запаха изо рта, параллельно с положительным диурезом и снижением массы тела больного;

3. Концентрации калия и магния в плазме не должны снижаться, несмотря на активное применение мощных петлевых диуретиков.

После назначения спиронолактона внутри его концентрация повышается к 2-3 суткам, после чего достигается и оптимальное действие препарата. Об этом следует помнить при лечении пациентов с выраженной ХСН и упорной гипокалиемией.

# Спиронолактон

**отивопоказания.**

иперчувствительность,

олезнь Аддисона,

страя или быстро прогрессирующая почечная недостаточность

роническая почечная недостаточность со значительным  
ижением выделительной функции (Cl креатинина менее 10  
л/мин),

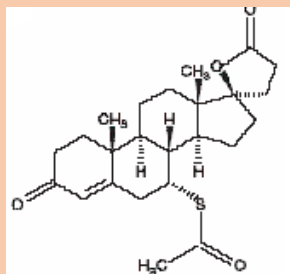
нурия,

иперкалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.

# АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

## Побочные эффекты

### Спиронолактон



Рецепторы к

- ü Андрогенам
- ü Минералокортикоидам
- ü Прогестинам

**Неселективные**

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

# 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 — C.* (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.)

Во время лечения следует прекратить грудное вскармливание (канренон — активный метаболит спиронолактона — проникает в грудное молоко).



# Спиронолактон

## Способ применения и дозы.

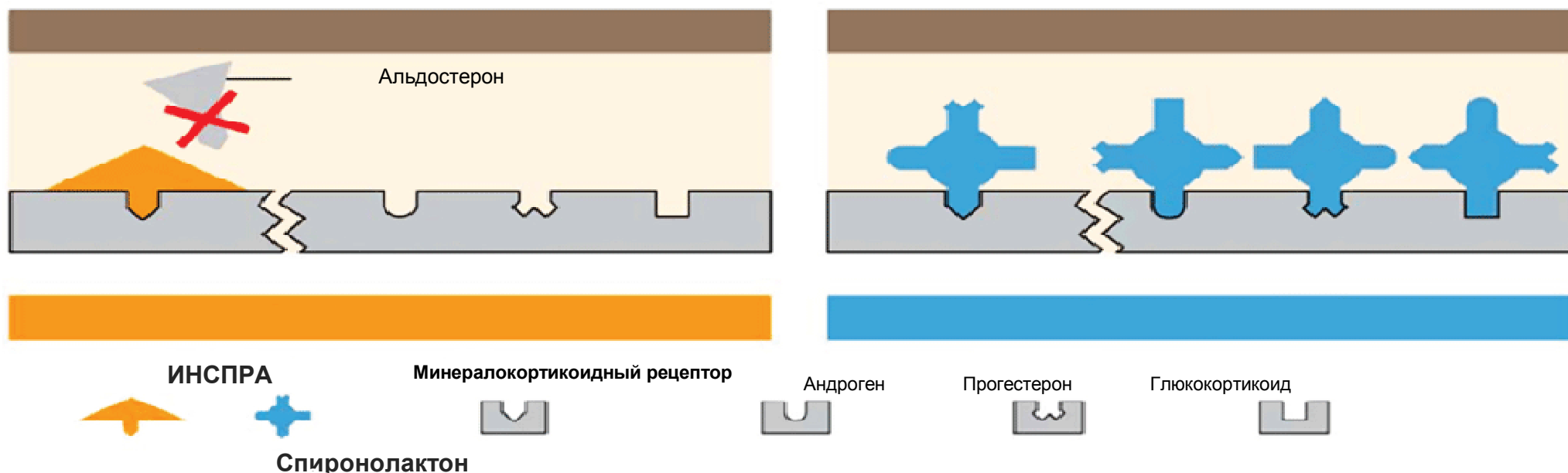
*утрь.* Режим дозирования устанавливают индивидуально.

Обычные дозы для взрослых: 25-200 мг/сут в один или несколько приемов; при необходимости дозу увеличивают до 400 мг/сут.

Спиронолактон в дозах 100-300 мг/сут однократно утром или в два приема (утро - обед), на период 1-3 недели успешно применяется как калийсберегающий диуретик в комплексной диуретической терапии при декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимости лечения активными диуретиками.

Спиронолактон может быть использован в высоких дозах даже при одновременном назначении иАПФ или БАР, если одновременно правильно назначаются мощные диуретики и достигается эквивалентный диурез.

# Эплеренон



## Фармакодинамика

- ∅ Эплеренон, синтезирован на основе спиронолактона, но практически полностью лишен нежелательных эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогенными и прогестероновыми рецепторами (гинекомастия, масталгия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла).
- ∅ Аффинность к этим рецепторам у эплеренона 100-1000-кратно ниже, чем у спиронолактона.

# Эплеренон



## фармакокинетика.

Абсолютная биодоступность эплеренона не известна.

В стационарное 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 идентифицированы.

Неизмененном виде с мочой и калом выводится менее 5% дозы эплеренона.

$t_{1/2}$  эплеренона составляет около 3–5 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.

# 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 (С<sub>1</sub> креатинина менее 30 л/мин);

умеренная печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);

одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов СYP3A4, например итраконазола, кетоконазола, атазнавира, 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

Его назначение в комплексной терапии ХСН в дозе 25 мг/сут с последующим увеличением через 4 недели до 50 мг/сут приводит к снижению частоты внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин (на 21%) и уменьшения частоты госпитализации по поводу ХСН (на 21%).

Кроме того, его высокая селективность позволяет избежать таких побочных эффектов, как гинекомастия и импотенция.

Однако убедительных данных о том, что назначение эплеренона предпочтительнее, чем спиронолактона, пока не получено.

## **Принципы использования спиронолактона или эплеренона при С-апо терапии**

Проверить функцию почек и уровень электролитов в крови.

Начальная доза спиронолактона или эплеренона – 25 мг/сут.

Повторно проверить функцию почек и уровень электролитов в крови через 1 и 4 нед от начала лечения.

### **Повышение дозы**

Рассмотреть целесообразность титрования дозы после 4-8 нед лечения. Не повышать дозу в случае ухудшения почечной функции и гиперкалиемии. Повторно проверить функцию почек и уровень электролитов в крови через 1 и 4 нед после повышения дозы.

При отсутствии противопоказаний стремиться достигнуть целевой дозы, показанной эффективностью (спиронолактона 50 мг/сут или эплеренона 25 мг/сут) или максимально переносимой.

Повторно проверять функцию почек и концентрацию электролитов в крови через 1; 2; 3 и 6 мес после достижения поддерживающей дозы, а также каждые 6 мес в дальнейшем.

## Потенциальные побочные реакции

**гиперкалиемия.** Если уровень калия превышает 5,5 ммоль/л, следует снизить дозу спиронолактона (или эплеренона) вдвое, например до 25 мг через день, и тщательно мониторировать биохимические показатели крови. Если уровень калия составляет 6 ммоль/л, необходимо немедленно прекратить прием спиронолактона и эплеренона и проводить тщательный мониторинг биохимических показателей крови; может потребоваться специфическое лечение гиперкалиемии.

**ухудшение почечной функции.** Если уровень креатинина превышает 2,2 ммоль/л (~ 2,5 мг/дл), необходимо снизить дозу спиронолактона и эплеренона, например до 25 мг через день, и тщательно мониторировать биохимические показатели крови. Если уровень креатинина достиг > 3,1 ммоль/л (~ 3,5 мг/дл), рекомендуется немедленно прекратить прием спиронолактона и эплеренона и тщательно мониторировать биохимические показатели крови; может потребоваться специфическое лечение почечной функции.

**увеличение печени и/или увеличение грудных желез.** Следует перейти от спиронолактона на эплеренон.



## Сердечные гликозиды

дней длительности действия: Дигоксин.

Сердечные гликозиды (СГ) остаются в числе средств лечения ХСН и утратили свои лидирующие позиции.

В настоящее время доказано, что СГ, не влияя на общую продолжительность жизни и прогноз заболевания, существенно улучшают качество жизни и симптомы у больных с ХСН (III-IV ФК). Они снижают потребность в госпитализациях из-за декомпенсаций заболевания (не только у больных с мерцательной аритмией, но и в синусовом ритме).

Особенно эффективны СГ у пациентов с ХСН II-IV ФК в сочетании с мерцательной аритмией.

## Основные виды действия сердечных гликозидов

Положительное инотропное действие (увеличение силы сердечных сокращений).

Положительное тонотропное действие (снижение размеров латерированного сердца).

Отрицательное хронотропное действие (снижение частоты сердечных сокращений).

Отрицательное дромотропное действие (снижение проводимости проводящей системе сердца).

Положительное батмотропное действие (повышение возбудимости волокон Пуркинье и кардиомиоцитов).

## Сердечные гликозиды

усиливают и укорачивают систолу, удлиняют диастолу. Результатом положительного инотропного действия будет увеличение сердечного выброса, ударного и минутного объемов, уменьшение конечного диастолического давления. Снижается выраженность застойных явлений, за счет улучшения гемодинамики почек увеличивается диурез. Мощное положительное инотропное действие СГ развивается при использовании достаточно высоких доз (для дигоксина  $> 0,375$  мг/сут) и потенциально опасно из-за риска развития интоксикации и является фактором отрицательного влияния на прогноз больных с ХСН.

При ХСН положительное влияние СГ обусловлено не только и не столько положительным инотропным действием, а прежде всего вазодилаторными эффектами (понижение активности САС и РАА, нормализация барорефлекторных механизмов регуляции сердечной деятельности).

Из всех препаратов выбора при ХСН является дигоксин, обладающий оптимальными фармакодинамическими свойствами и наиболее полно оцененный в клинических исследованиях.

# ДИГОКСИН

Согласно современным представлениям, дигоксин должен применяться в малых дозах - до 0,25 мг/сут, а при массе тела менее 80 кг - до 0,375 мг/сут, когда он действует преимущественно как нейрогормональный модулятор и оказывает слабое положительное инотропное действие, не провоцируя развитие нарушений сердечного ритма.

При наличии почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть уменьшена пропорционально снижению клиренса креатинина (в этом случае возможно применение дигитоксина). У тяжелых больных суточные дозы дигоксина должны быть снижены до 0,0625-0,125 мг ( $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$  таблетки в сутки).

При мерцательной аритмии дигоксин является средством первой линии благодаря его способности снижать атриовентрикулярную проводимость и ЧСС.

# Фармакокинетика сердечных гликозидов, применяемых при хронической сердечной недостаточности

Лекарств	Абсорбция из ЖКТ, %	Объем распределения, л/кг	Связывание с белками плазмы крови, %	Период полувыведения, ч	Время наступления эффекта	Максимум действия, ч	Длительность действия, сут	Поддерживающая доза, мг/сут
Дигоксин	60–85	6,3	20–40	34–36 (до 40)	0,5–2	1–5* 6–8**	5–6	0,25– 0,375
Цитоксиг	>90	0,6	Более 90	168	2–3	8–12	14–21	0,12

Примечание: \* - при внутривенном введении; \*\* - при пероральном применении

# ДИГОКСИН

больных с симптомами СН и мерцательной аритмией (МА) дигоксин может использоваться для замедления ускоренного сердечного ритма. Пациентов с МА и ФВЛЖ  $\leq 40\%$  это ЛС следует применять для контроля сердечного ритма дополнительно к  $\beta$ -адреноблокаторам или даже перемещением последними.

**класс рекомендаций I, уровень доказательности C.**

Пациентов с синусовым ритмом, симптомами СН и ФВЛЖ  $\leq 40\%$  лечение дигоксином (дополнительно к ИАПФ) улучшает функцию желудочков, снижает частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН, но не влияет на выживаемость.

**класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B.**

# ДИГОКСИН

В начале лечения дигоксином его содержание в организме постепенно нарастает и достигает максимума приблизительно через 5 периодов выведения (на 8-й день лечения).

В этот момент наступает состояние равновесия, когда назначаемая доза препарата равна той, которая выводится из организма. До достижения состояния равновесия (в 1-ю неделю терапии) назначаемая доза дигоксина нарастает насыщающей. К 8-10-му дню лечения дигоксином его ежедневная доза становится поддерживающей.

В случае отмены дигоксина его содержание в плазме снижается по экспоненциальной зависимости и достигает крайне малых величин на 8-й день отмены. Дигоксин введенный внутривенно начинает действовать уже в 1-й минуте и максимум действия наблюдается через 3 - 4 ч.

При переводе пациентов с внутривенной дозы дигоксина на пероральную дневная доза должна быть увеличена на четверть.

## ***Показания:***

Контроль ЧСС у больных ХСН с постоянной формой мерцательной аритмии;

Лечение больных с синусовым ритмом (в комбинации с диуретиком, ингибитором ИФ и бета-адреноблокатором) при сохранении симптомов ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, несмотря на терапию ингибитором ИФ и диуретиками.

**Группы пациентов с СН, которым следует назначать дигоксин**  
**Показания по результатам РКИ:**

МА:

Частота сокращений желудочков в покое  $> 80$ , а при физической нагрузке  $100-120$  уд/мин.

Синусовый ритм:

Левожелудочковая систолическая дисфункция ( $\text{ФВЛЖ} \leq 40\%$ );

Степень выраженности симптомов от легкой до тяжелой (ФК II-IV по NYHA);  
Достигнута оптимальная доза ИАПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина,  $\beta$ -адреноблокаторов и АА (если их назначали).



## Сердечные гликозиды

Для контроля эффективности и безопасности применения препарата необходимо перед каждым последующим изменением дозы проводить Т-исследование. В случае появления признаков передозировки в месте поддерживаемой дозы выбирается предыдущая.

Показателями оптимально проводимой терапии СГ является субъективное улучшение состояния пациента, уменьшение размеровстойной печени и отеков, увеличение диуреза, повышение перантности к физической нагрузке.

Наибольший клинический эффект сердечные гликозиды оказывают у больных с ХСН при низкой фракции выброса (менее 25%), больших размерах сердца (кардиоторакальный индекс более 55%), ишемической этиологии ХСН.

Хороший результат достигается при комбинировании сердечных гликозидов с  $\beta$ -адреноблокаторами, при котором лучше контролируется С, снижается риск развития опасных для жизни желудочковых аритмий и уменьшается опасность обострения коронарной недостаточности.

## Сердечные гликозиды

Частое применение сердечных гликозидов может привести к их передозировке вследствие кумуляции, особенно у женщин. Этому могут способствовать ряд факторов:

гипокалигемия, наблюдающаяся при миокардитах, ИБС и ХСН.

гипокалиемия, развивающаяся при ХСН, применении диуретиков и глюкокортикоидов.

почечная и печеночная недостаточность, приводящие к нарушениям трансформации и элиминации СГ.

одновременное применение адреномиметиков (дофамин, эпинефрин, норадрин), ингибиторов фосфодиэстеразы (аминофиллин), коагулянтов (гепарин), противоаритмических средств (хинидин, лидокаин, амиодарон, верапамил),  $\beta$ -адреноблокаторов.

уменьшение размеров функционирующего миокарда (острый перикардит, кардиомегалия).

## Интоксикация сердечными гликозидами

со стороны ЖКТ могут наблюдаться тошнота, рвота, боли в области эпигастрия. Эти проявления связаны с прямым раздражающим действием препаратов на слизистую оболочку ЖКТ и активацией дофаминовых DA<sub>2</sub>-рецепторов триггерной зоной. Со стороны нервной системы наблюдаются неврологические нарушения (заторможенность, апатия, психомоторное возбуждение вплоть до делирия) и глазные (двоение, появление ободка вокруг светящихся предметов, прокрашивание склеры, появление желто-зеленых оттенков) симптомы.

со стороны сердца может быть брадикардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия.

В токсической фазе возможно появление полиморфных желудочковых экстрасистол на фоне тахикардии, изменение сегмента ST.

## Лечение интоксикации сердечными гликозидами

тмена препарата.

для коррекции гипокалигемии вводится **поляризирующая смесь**: 5% раствор глюкозы (200 мл), инсулин - 4 ЕД, калия-магния аспарагинат (панангин) - 10 мл внутривенно капельно.

для связывания ионов  $Ca^{2+}$  используются комплексоны: **этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА)** вводится внутривенно капельно 2-4 мл 5% раствора глюкозы.

для восстановления активности  $Na^+/K^+$ -АТФ-азы применяется донатор SH-групп **тиол** (по 5 мл 5% раствора внутривенно).

в случае отсутствия эффекта от применения вышеперечисленных препаратов начинают **дигибинд**, представляющий собой Fab-фрагменты антител для связывания гликозидов. Содержимое флакона (40 мг), способное нейтрализовать 0,6 мг дигоксина, разводят в 4 мл воды для инъекций и вводят внутривенно капельно в течение 30 минут.

## Противопоказания к назначению сердечных гликозидов

брадикардия менее 55 уд./мин.

блокада предсердно-желудочкового узла.

нестабильная стенокардия, острый период инфаркта миокарда.

синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдром).

тяжелая легочная недостаточность III ст.

почечная недостаточность (возможно применение диализа).

сердечная аритмия с редким ритмом желудочков, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков.

гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, гипонатриемия, гиперкальциемия.

- **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,  
ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

- К группе дополнительных лекарственных средств, используемых для лечения ХСН, относятся препараты, эффективность и безопасность которых установлены, но требуют уточнения.

## Статины

смотря на то что имеются данные, позволяющие предполагать возможность дополнительного улучшения статинами прогноза больных с ишемической этиологии, до настоящего времени не получено убедительных результатов по снижению данными препаратами смертности среди пациентов с ХСН.

И тем не менее статины, вероятно, могут несколько снижать риск развития ишемической этиологии и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией.

В том случае, если уровень общего холестерина менее 3,2 ммоль/л, от назначения препаратов следует воздержаться. Контроль безопасности назначения статинов не отличается от такового при гиперлипидемии.

## Рекомендуемые дозы статинов в терапии ХСН

(Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности, второй пересмотр, 2006)

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



## Антикоагулянты

Для предупреждения тромбозов и эмболий у пациентов с декомпенсацией ХСН, находящихся на постельном режиме, могут быть использованы низкомолекулярные гепарины. В частности, одобрено применение эноксапарина (40 мг/сут в течение 2-3 недель) и бивтепарина.

Прямые антикоагулянты (Варфарин) абсолютно необходимы для пациентов с мерцательной аритмией и повышенным риском тромбоэмболий:

• в пожилом возрасте;

• при наличии тромбоэмболий в анамнезе;

• при инсультах и транзиторных нарушениях мозгового кровообращения;

• в случае обнаружения внутрисердечных тромбов;

• при резком снижении фракции выброса (менее 35%) и расширении камер сердца (конечный диастолический размер более 6,5 см).

## Антикоагулянты

Прямые антикоагулянты не могут быть заменены антиагрегантами (аспирин, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел или их комбинация), так как эффективность лечения в таком случае снижается, а при комбинированной терапии риск кровотечений сопоставим с таковым у варфарина.

## **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

- К группе вспомогательных лекарственных средств, используемых для лечения ХСН, относятся препараты, влияние которых на прогноз заболевания неизвестно (или не доказано), а их применение диктуется клинической картиной.

# Вазодилататоры

Преимущественно венозные вазодилататоры.

Нитраты.

Преимущественно артериальные вазодилататоры.

1. Миотропные спазмолитики.

Гидралазин (Апрессин).

2. Блокаторы кальциевых каналов (производные дигидропиридина).

Амлодипин (Норваск).

Фелодипин (Плендил).

Смешанные вазодилататоры.

Натрия нитропруссид (Нанипрус).

## Вазодилататоры

В настоящее время не существует специфических показаний для применения вазодилататоров при ХСН, однако они могут использоваться в качестве дополнительных средств при лечении сопутствующей ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии. Следует учитывать, что вазодилататоры не влияют на прогноз, частоту госпитализации и прогрессирование болезни.

В настоящее время чаще всего используются изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат. Вазодилататоры этой группы, оказывая основное действие на вены, снижают преднагрузку, ограничивая венозный возврат крови к сердцу. Уменьшается диастолическое наполнение правых отделов сердца, затем легочной артерии, что сопровождается разгрузкой малого круга кровообращения и снижением диастолического наполнения левого желудочка.

Вазодилататоры назначаются в первую очередь при сочетании ХСН с ИБС в том случае, если имеется стенокардия, которая проходит только от нитратс

## Вазодилататоры

Самым важным свойством артериальных вазодилататоров является расширение периферических артерий, что приводит к снижению ОПСС, постнагрузки, систолического и диастолического артериального давления, способствует опорожнению левого желудочка и увеличению сердечного выброса. В настоящее время имеют важное значение в терапии ХСН препараты данной группы.

Ограниченное применение (преимущественно у лиц негроидной расы) имеет комбинация гидралазина и изосорбида динитрата при непереносимости иАПФ и БАР. При этом следует помнить, что у лиц негроидной расы всегда предпочтительнее использовать иАПФ.

## Блокаторы кальциевых каналов

нифедипин и фелодипин - единственные блокаторы медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина), которые используются в комплексной терапии ХСН (у больных I-II ФК без аритмических явлений, преимущественно диастолической) при упорной стенокардии или гипертензии, высокой легочной гипертензии и тяжелой клапанной регургитации. При этом они не ухудшают прогноз у больных с ХСН.

Однако они должны обязательно применяться в комплексе с иАПФ, Бета-агонистами альдостерона.

## Антиаритмические препараты

лечение при ХСН требуют лишь опасные для жизни и симптомные желудочковые нарушения ритма.

препаратами выбора при этом являются  $\beta$ -адреноблокаторы, а антиаритмические лекарственные средства I и IV классов противопоказаны в случае неэффективности  $\beta$ -адреноблокаторов следует использовать препараты III класса (амиодарон, соталол).

амиодарон способен снижать риск внезапной смерти у больных с декомпенсированной ХСН при наличии желудочковых аритмий, в то время как общая смертность достоверно не меняется. Доза препарата при этом должна быть достаточно низкая (около 100-200 мг/сут). У больных с ХСН применение амиодарона опасно.

альтернативой амиодарону является соталол. По влиянию на желудочковые аритмии он лишь немного уступает амиодарону. Дозу препарата титруют от 20 мг 2 раза в сутки до 160 мг 2 раза в сутки, увеличивая ее в два раза каждые 2 недели.



# Антиагреганты

прос о применении антиагрегантов при ХСН остается до настоящего времени открытым. Считается, что наиболее обоснованным является максимально редкое (только при наличии прямых показаний) назначение минимально эффективных доз препаратов этого класса. Данная позиция обусловлена возможной блокадой синтеза простаглицлина под влиянием некоторых антиагрегантов (АЦСК) с ослаблением клинического эффекта ПФ, диуретиков, спиронолактона и даже смешанного адреноблока эведилола.

Также нет клинических подтверждений большей безопасности применения антиагрегантов с другим механизмом действия (например, эпидогрела) у больных с ХСН.

## Негликозидные кардиотоники

Долгосрочное изучение применения негликозидных кардиотоников (ингибиторов ФДЭ III типа) показало, что, несмотря на кратковременное улучшение гемодинамики и клинического состояния больных с декомпенсацией ХСН, эти препараты не уменьшают смертности или частоты сердечно-сосудистой госпитализации, не повышают толерантности к физической нагрузке и не редуцируют выраженность клинических симптомов сердечной недостаточности.

Более того, некоторые из препаратов данной группы способны повышать риск смерти больных с ХСН.

Поэтому в настоящее время они не могут быть рекомендованы для рутинного лечения декомпенсации заболевания.

# Основные рекомендации по выбору препаратов для лечения ХСН

СН (по YHA)	Препараты							
	иАПФ	β-адреноблокатор	диуретики			БАР II	СГ	Вазодилаторы (изосбид, динитрат)
			ТД, ПетД	антагонист альдостерона	триамтерен			
К	Показан	Показан (после ИМ)	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан
DK	Показан	Показан	Показан при палочной застой (ТД), возможна комбинация диуретиков	Не показан	Не показан, Возможно при стойкой гипотонии	При переносимости иАПФ или β-адреноблокатора	При мерцательной аритмии	Не показан
IV	Показан	Показан (под наблюдением специалиста)	Показан, комбинация диуретиков	Показан	При стойкой гипотонии	При переносимости иАПФ или β-адреноблокатора	При мерцательной аритмии; на синусовом ритме при переходе в более легкий класс СН	При переносимости иАПФ и БАР или к дополнению при их неэффективности
СН (по YHA)	Препараты							
	иАПФ	β-адреноблокатор	диуретики			БАР II	СГ	Вазодилаторы (изосбид, динитрат)
			ТД, ПетД	антагонист альдостерона	триамтерен			
DK	Показан	Показан (под наблюдением специалиста)	Показан, комбинация диуретиков	Показаны	При стойкой гипотонии	При переносимости иАПФ или β-адреноблокатора	Показаны	При переносимости иАПФ и БАР или к дополнению при их неэффективности