

# **ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Хабаровск, 2016

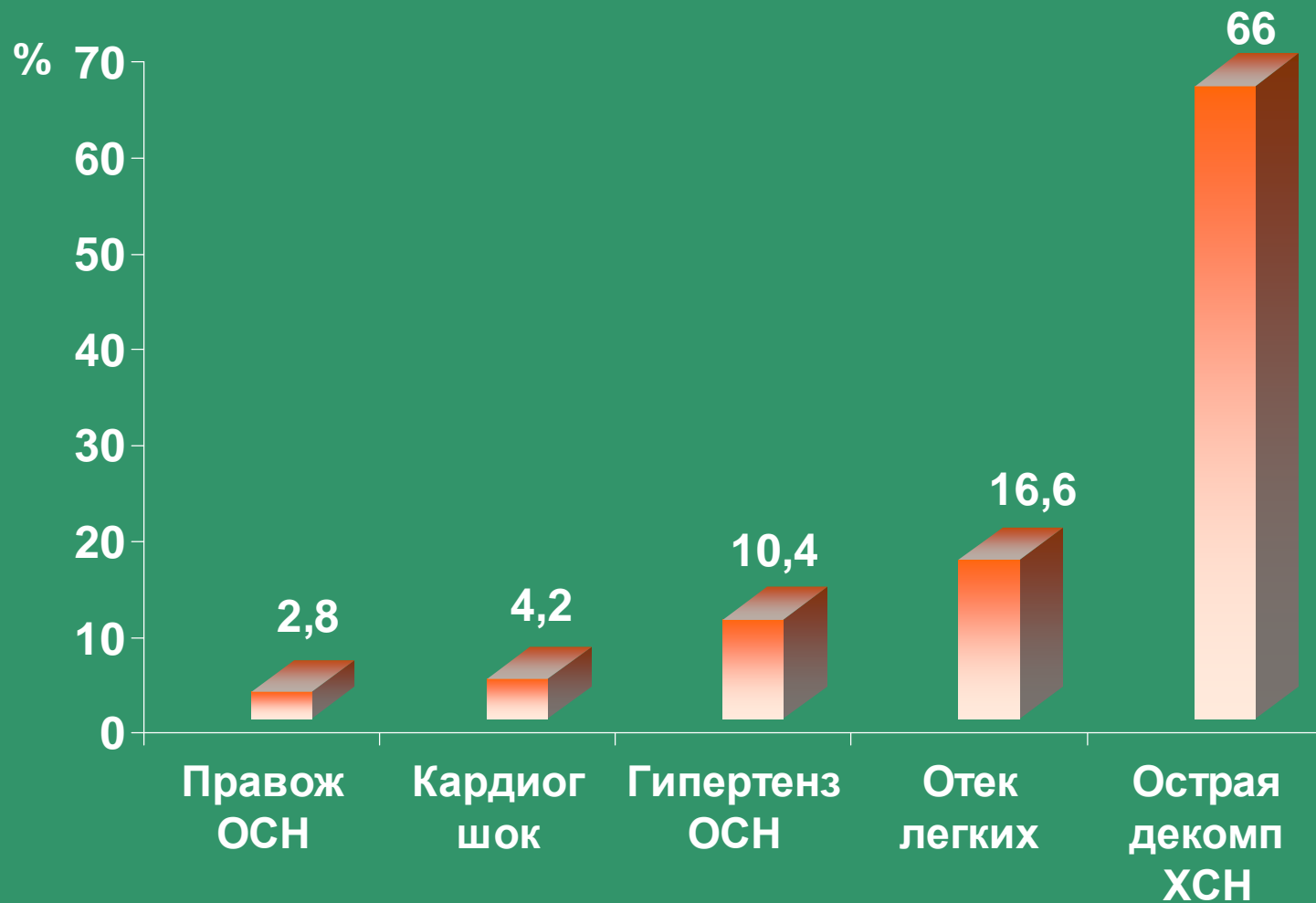
# **Определение острой сердечной недостаточности**

**ОСН - клинический синдром, который характеризуется быстрым появлением или прогрессированием симптомов и синдромов СН, требующих безотлагательного начала специфической терапии.**

# ВАРИАНТЫ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- § Острая декомпенсация ХСН
- § Отек легких
- § Гипертензивная ОСН
- § Кардиогенный шок
- § ОСН при остром коронарном синдроме
- § Правожелудочковая ОСН – характеризуется снижением сердечного выброса, повышением венозного давления, увеличением размеров печени, гипотензией

# Частота развития разных вариантов острой сердечной недостаточности



ESC, Stockholm, 2005

# Причины и факторы, ускоряющие развитие ОСН

## **ИБС**

- ХИБС
- ОКС без подъема сегмента ST
- Острый ИМ
- ИМ правого желудочка

## **Клапанные поражения**

- Стеноз клапана
- Регургитация
- Эндокардит
- Расслоение аорты

## **Миопатии**

- Кардимиопатия
- Острый миокардит

## **Гипертония/аритмия**

- Гипертония
- Острое нарушение ритма

## **Нарушение циркуляции**

- Септицемия
- Тиреотоксикоз
- Анемия
- Шунты
- Тампонада
- ТЭЛА

## **Декомпенсация ХСН**

- Неадекватное лечение
- Перегрузка объемом
- Инфекция (пневмония)
- Цереброваскулярный инсульт
- Операции
- Почечная недостаточность
- Астма
- Лекарственная передозировка
- Передозировка алкоголем

# Патогенез острой сердечной недостаточности



# Порочный круг развития ОСН





# Медиана выживаемости после установления диагноза СН

**мужчины – 1,7 года**

**женщины – 3,1 года**

анализа исключались пациенты, умершие в течение первых 90 дней

И.В. Жиров ФГУ



## **Острая сердечная недостаточность (ОСН)**

и более часто является следствием декомпенсации ХСН, хотя может возникнуть и у больных без предшествующего заболевания сердца. ОСН характеризуется быстрым возникновением симптомов, характерных для нарушенной функции сердца (сниженный сердечный выброс, недостаточная перфузия и застой в тканях, повышенное давление в пиллярах легких). В этом случае, как правило, диагностируют сердечную астму, отек легких или кардиогенный шок. Выделяют первые возникшую ОСН у пациентов без предшествующего нарушения функции сердца в анамнезе, а также острую декомпенсацию ХСН.

# Острая сердечная недостаточность (ОСН)

- При любом клиническом варианте ОСН целью неотложного лечения является быстрая стабилизация и улучшение гемодинамики (прежде всего сердечного выброса и ударного объема, давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), давления в правом предсердии), снижение выраженности симптомов ОСН (в первую очередь выраженности одышки), устранение гипоксемии, восстановление перфузии почек.

# Основные терапевтические подходы к лечению острой сердечной недостаточности (при использовании инвазивного мониторинга) (The task force on acute heart failure of the European Society of cardiology, 2006; Российские рекомендации по диагностике и лечению ОН, 2006)

гемодинамические характеристики	Варианты лечения				
Артериальный индекс	Снижен	Снижен	Снижен	Снижен	Сохранен
Время заклинивания легочной вены	Низкое	Высокое или нормальное	Высокое	Высокое	Высокое
Д, мм рт. ст.	—	>85	<85	>85	—
гемодинамические характеристики	Варианты лечения				
Лечение	Нагрузка объемом	Вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид), при необходимости — нагрузка объемом	Возможно применение инотропных средств (добутамин, дофамин) и диуретиков внутривенно	Вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид), диуретики внутривенно, возможно применение инотропных средств (добутамин, левосимендан, ингибиторы ФДЭ-III)	Диуретики внутривенно. Если АДс низкое — вазоконстрикторные инотропные средства

# Острая сердечная недостаточность (ОСН)

Лечение ОСН следует начинать с ликвидации гипоксемии с помощью оксигенотерапии (через маску, носовой катетер или под постоянным положительным давлением) до достижения целевого насыщения артериальной крови кислородом 95-98%. Целесообразность назначения оксигенотерапии у пациентов без гипоксемии сомнительна и иногда и опасна.

Фармакотерапию при ОСН следует проводить с учетом фармакодинамики и фармакокинетики каждого применяющегося препарата и при тщательной оценке возможных терапевтических и токсических взаимодействий применяемых лекарственных средств.

## Опиоидные анальгетики

начальным этапом медикаментозного лечения тяжелой ОСН является введение опиоидных анальгетиков, в частности, морфина, для снижения артериального давления, возбуждения, одышки (вследствие избыточной стимуляции дыхательного центра).

При введении препарата уменьшается одышка, снимаются боль, тревога, беспокойство. Кроме того, возникает дилатация вен, что приводит к снижению венозного возврата. Несколько снижается ЧСС.

Препарат обычно вводится внутривенно медленно (0,3-0,5 мл 1% раствора - 3-5 мг), хотя возможно внутримышечное и подкожное введение. При отсутствии выраженного угнетения дыхания введение морфина можно повторить через 15-30 мин.

Риск развития побочных эффектов выше у пожилых и ослабленных больных. Противопоказан морфин при бронхиальной астме, хроническом сердечном отеке легких, сочетающемся с геморрагическим синдромом.

## Вазодилататоры

Для уменьшения пред- и постнагрузки используются вазодилататоры, которые являются средствами выбора при отсутствии артериальной гипертонии и наличии признаков гипоперфузии, венозного застоя в легких и снижения диуреза.

Препараты данной группы способны быстро уменьшить пред- и постнагрузку за счет расширения вен и артериол, что приводит к снижению давления в капиллярах легких, снижению ДЗЛА, периферического сосудистого сопротивления и АД, увеличению сердечного индекса.

## Показания к назначению вазодилататоров при острой сердечной недостаточности

Препарат	Показания	Доза	Основные побочные эффекты	Комментарии
нитроглицерин	ОСН при нормальном АД	Стартовая 20 мкг/мин до 200 мкг/мин	Гипотензия, головная боль	Толерантность через 16–24 ч
isosorbida nitrat	ОСН при нормальном АД	Стартовая 1 мг в час до 10 мг в час	Гипотензия, головная боль	Толерантность через 16–24 ч
нитропруссид	Гипертонический криз, кардиогенный шок (в комбинации с инотропными средствами)	0,3–5 мкг/кг в мин	Гипотензия, токсическое действие изоцианата	Плохая управляемость; часто требуется инвазивный мониторинг АД
сиритид (комбинированный триуретический пептид)	Острая декомпенсация ХСН	Болос 2 мкг/кг с дальнейшей инфузией 0,015–0,03 мкг/кг в мин	Гипотензия	Очень высокая стоимость

# Органические нитраты

ы препаратов подбираются с таким расчетом, чтобы обеспечить оптимальную вазодилатацию. Использование неадекватно низких или чрезмерно высоких доз вазодилататоров приводит к снижению их эффективности, развитию толерантности, а чрезмерное расширение сосудов сопровождается снижением АД и нестабильностью гемодинамики.

Лечение нитратами можно начать с перорального назначения (особенно на госпитальном этапе), в виде аэрозоля (нитроглицерин по 400 мкг (2 впрыска) каждые 5 мин) или суббуккально (изосорбида динитрат по 1-3 мг) под контролем АД.

Внутривенное введение нитроглицерина (10-20 мг в 100-200 мл 5% раствора глюкозы) (20 мкг/мин с увеличением дозы до 200 мкг/мин или изосорбида динитрат 1-10 мг/ч) необходимо проводить, осторожно титруя дозу, под тщательным контролем АД. Максимальным является снижение АД на 10 мм рт. ст. При этом происходит уменьшение притока крови в легких без снижения сердечного выброса и увеличения потребности миокарда в кислороде. Особую осторожность следует проявлять при аортальном стенозе.

При использовании следует избегать артериальной гипотензии (ее вероятность повышается при гиповолемии, нижней локализации инфаркта миокарда, правожелудочковой недостаточности). Если АД снизится до 90-100 мм рт. ст., дозу вводимого нитроглицерина следует уменьшить, а в случае дальнейшего снижения АД полностью прекратить введение препарата.



# Органические нитраты

потензия, возникшая при использовании нитратов, обычно устраняется внутривенным введением жидкости, сочетание брадикардии и гипотензии - атропином.

Нитраты могут также способствовать возникновению или усугублению брадикардии, брадикардии, нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений в легких и головной боли.

Нитраты считаются противопоказанными при выраженной сократительной недостаточности правого желудочка, когда его выброс зависит от преднагрузки, при систолическом АД ниже 90 мм рт. ст., а также при ЧСС менее 50 уд./мин или выраженной тахикардии.

# Нитропруссид натрия

вводят непосредственно перед применением. Сначала разводят содержимое ампулы (25 или 50 мг) в 5 мл 5% раствора глюкозы, а затем разводят окончательно в 250 мл 5% раствора глюкозы. Препарат вводится внутривенно медленной скоростью капельно.

Препарат рекомендуется использовать у больных тяжелой сердечной недостаточностью, а также при преимущественном увеличении постнагрузки (артериальная ОСН) или митральной регургитации. Но при развитии ОСН с нарушением ОКС предпочтение следует отдавать нитратам, так как нитропруссид способен вызывать феномен коронарного «обкрадывания».

При гиповолемии нитропруссид натрия, так же как и нитраты, способен вызвать значительное снижение АД с рефлекторной тахикардией, поэтому давление наполнения левого желудочка должно составлять не менее 16-18 мм рт. ст. Другие побочные эффекты включают усугубление гипоксемии при заболеваниях легких (за счет устранения гипоксической констрикции легочных артериол), головную боль, тошноту, рвоту и спазмы в животе.

# Ганглиоблокатор

в случае отсутствия нитропруссид натрия или нитроглицерина при высоких цифрах артериального давления (особенно при наличии отека легкого) осторожно может использоваться ганглиоблокатор средней длительности действия азаметония бромид (пентамин) (внутривенно в течение 0,5-1 мл 5% раствора в 20-40 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы).

Однако следует помнить, что он способен вызвать неуправляемую гипотензию.

# Диуретики

Диуретики (в первую очередь петлевые) показаны при ОСН с признаками задержки жидкости. Внутривенное введение этих препаратов позволяет добиться вазодилатирующего эффекта, проявляющегося быстрым (через 5-10 мин) снижением давления в правом предсердии и ДЗЛА, а также уменьшением периферического сосудистого сопротивления. При тяжелой декомпенсации СН диуретики способствуют нормализации давления заполнения камер сердца и могут достаточно быстро уменьшить нейрогормональную активность.

Преимуществами выбора являются мощные петлевые диуретики, лечение которыми можно начинать на догоспитальном этапе. Доза препарата титруется в зависимости от клинического эффекта и уменьшения симптомов задержки жидкости.

Ежедневная доза фуросемида при внутривенном введении варьирует в определенных пределах (от 20 до 140 мг), диуретический эффект наступает через 10-15 мин, достигает максимума через 30 мин и продолжается в течение 2 ч. Улучшение состояния наблюдается еще до развития диуретического эффекта и объясняется вазодилатирующим действием препарата.

# Особенности применения диуретиков при ОСН

Показатель	Препарат	Доза	Комментарии
Умеренная задержка жидкости	Фуросемид	20–40 мг	Перорально или внутривенно. Титрование дозы в зависимости от ответа. Мониторинг содержания $K^+$ , $Na^+$ , креатинина, АД
	Буметанид	0,5–1 мг	
	Торасемид	10–20 мг	
Тяжелая задержка жидкости	Фуросемид	40–100 мг (5–40 мг/ч внутривенно)	Внутрь или внутривенно. Инфузия фуросемида более эффективна, чем болюсное введение
	Буметанид	1–4 мг	
	Торасемид	20–100 мг	
Рефрактерность к петлевым диуретикам (фуросемиду)	Добавить торасемид, или	10–20 мг (до 100 мг) однократно в сутки	Нарушение функции почек не отражается на фармакологических свойствах торасемида
	Добавить гидрохлортиазид, или	25–50 мг 2 раза в сутки	Комбинация с тиазидами лучше, чем только высокие дозы петлевых диуретиков
	Добавить метолазон, или	2,5–10 мг однократно в сутки	Большой эффект достигается при клиренсе креатинина < 30 мл/мин
	Добавить спиронолактон	25–50 мг однократно в сутки	Оптимальный выбор при отсутствии почечной недостаточности и нормо- и гипокалиемии
Алкалоз	Ацетазоламид	0,5 мг	Внутривенно (одна или две дозы)
Рефрактерность к петлевым диуретикам и тиазидам	Добавление дофамина для почечной вазодилатации или добутамида в качестве инотропного средства	—	При наличии почечной недостаточности рассмотреть вопрос о проведении ультрафильтрации или гемодиализа

## Диуретики

и более тяжелыми побочными эффектами при терапии ОСН диуретиками являются нейрогормональная активация, гипокалиемия, томагнемия и гипохлоремический алкалоз, приводящие к аритмиям и нарастанию почечной недостаточности.

Кроме того, избыточный диурез может чрезмерно снижать венозное давление, ДЗЛА, диастолическое наполнение желудочков сердца с последующим уменьшением сердечного выброса, особенно у больных с сердечной СН, преимущественно диастолической недостаточностью или дисфункцией правого желудочка.

## Плазмозаменители

Плазмозаменители показаны больным в состоянии кардиогенного шока при снижении ЦВД менее 100-120 мм вод. ст.

Предпочтительнее использовать низкомолекулярный декстран (например, реополиглюкин) по 150-200 мл в течение 10 мин под контролем диастолического давления в легочной артерии (необходимо поддерживать на уровне 20 мм рт. ст.) и диуреза.

## Препараты с положительным инотропным действием

азаны при периферической гипоперфузии (артериальная гипотензия, снижение функции почек), устойчивой к введению жидкости, бета-блокаторов и вазодилататоров в оптимальных дозах, вне зависимости от наличия застоя крови в легких.

Препараты данных классов оказывают выраженное положительное инотропное действие и у больных с критической декомпенсацией гемодинамики являются жизнеспасующими средствами.

Одновременно ряд инотропных препаратов вызывает большое количество побочных эффектов (выраженная тахикардия, наджелудочковые и желудочковые аритмии, ишемия миокарда), что ограничивает их применение. Чтобы уменьшить вероятность аритмогенного эффекта, необходимо поддерживать нормальное содержание в крови  $K^+$  (более 4 ммоль/л) и  $Mg^{2+}$  (более 1 ммоль/л).



## **Классификация препаратов с положительным инотропным действием (Varro A., Parr J., 1995, с изменениями)**

**класс** - препараты, положительный инотропный эффект которых связан с увеличением кальциевого тока и повышением содержания цАМФ в кардиомиоцитах: смешанные (**дофамин**, допексамин) и  $\beta_1$ -адреномиметики (**добутамина**); ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) (амринон, **милринон**, эноксимон); прямые активаторы аденилатциклазы (форсколин); **ID** - активаторы кальциевых каналов L-типа (ВАУ-К 8644).

**класс** - препараты, положительный инотропный эффект которых опосредуется через увеличение уровня натрия в кардиомиоцитах:

блокаторы натрий-калиевой АТФ-азы (**сердечные гликозиды**);

активаторы потенциалзависимых натриевых каналов (препараты этой группы практически не используются в связи с высокой общей токсичностью).

**класс** - препараты, **усиливающие чувствительность миофиламентов к кальцию (регуляторы кальция)** (левосимендан, пимобендан, сульфамазол, адибендан)

**класс** - препараты с поливалентным механизмом действия. Они удлиняют реполяризацию и ингибируют ФДЭ (алмокалант, веснаринон, дофетилид).

# Дофамин

лежанный адреномиметик с дозозависимым эффектом.

низких дозах (0,5-2 мкг/кг в мин) он активирует дофаминовые  $DA_1$ -рецепторы, вызывая расширение почечных, мезентериальных, коронарных и мозговых сосудов. В результате расширения почечных сосудов улучшается почечный кровоток и, следовательно, фильтрация мочы.

дозе 2-3 мкг/кг в мин происходит дополнительная активация  $\beta_1$ -адренорецепторов в сердце, что приводит к увеличению силы сердечных сокращений, сердечного выброса и к уменьшению явлений сердечной недостаточности.

дозе 7-10 мкг/кг в мин активируются постсинаптические  $\alpha_1$ - и пресинаптические  $\beta_2$ -адренорецепторы, что приводит к повышению Артериального давления и ЧСС.

# Дофамин

обычно для инотропной поддержки при ОСН, сопровождающейся  
потензией, требуются дозы более 2 мкг/кг в мин.

ведение низких доз (менее 2-3 мкг/кг в мин) способно улучшить  
почечный кровоток и усилить диурез при острой декомпенсации ХСН  
с артериальной гипотензией и олигурией.

# Добутамин

Синтетический адреномиметик, оказывающий преимущественное действие на  $\beta_1$ -адренорецепторы.

В ОСН добутамин улучшает сократимость миокарда, увеличивает ударный объем и сердечный выброс, системное давление и перфузионный кровоток. Одной из особенностей действия препарата является преобладание положительного инотропного эффекта над положительным хронотропным эффектом.

Обычно препарат назначают по 2-3 мкг/кг в мин, увеличивая дозу на 2-3 мкг/кг каждые 10-30 мин до достижения клинического эффекта или до появления нежелательных реакций.

Максимальная поддерживающая доза препарата в первые 72 часа инфузии - 5 мкг/кг в мин (иногда до 20 мкг/кг в мин).

Гемодинамические эффекты развиваются уже через 1-2 мин после начала инфузии, хорошо коррелируют с дозой препарата и его концентрацией в плазме. Препарат быстро метаболизируется и выводится из организма через 10-12 мин после окончания инфузии. Длительная инфузия добутамина (более 24-48 ч) приводит к развитию толерантности и частичной потере гемодинамического эффекта.

## Смешанные адреномиметики

Эпинефрин, норэпинефрин могут быть использованы в том случае, если, несмотря на увеличение сердечного выброса в результате инотропной поддержки и введения жидкости, не удастся добиться достаточной перфузии органов. Кроме того, эти препараты могут использоваться во время реанимационных мероприятий, а также для поддержания перфузии при угрожающей жизни гипотензии.

Выбор между эпинефрином и норэпинефрином определяется клинической ситуацией. Для более выраженного влияния на гемодинамику эпинефрин часто комбинируют с добутамином.

Эти препараты могут быть использованы во время реанимационных мероприятий также для поддержания перфузии при угрожающей жизни гипотензии (АД менее 70 мм рт. ст.). Эпинефрин может вводиться при артериальной гипотензии, рефрактерной к добутамину. Норэпинефрин показан больным с тяжелой артериальной гипотензией (систолическое АД менее 70 мм рт. ст.) и низким периферическом сосудистом сопротивлении.

## Смешанные адреномиметики

Применение эпинефрина и норэпинефрина необходимо проводить с осторожностью, в течение короткого времени (поскольку дополнительное увеличение ОПСС приводит к еще большему снижению сердечного выброса и нарушению перфузии тканей), желательно в условиях инвазивного мониторинга с определением сердечного выброса и ДЗЛА.

# Ингибиторы фосфодиэстеразы III (ФДЭ-III)

в настоящее время используются достаточно редко и только при наличии артериальной гипотензии.

Применение амринона в связи с его способностью повышать летальность больных с ОН прекращено.

Препараты этой группы, по-видимому, могут быть предпочтительнее добутамина у пациентов, получающих  $\beta$ -адреноблокаторы, и/или при адекватном ответе на добутамин или другие прессорные амины.

Вследствие выраженной периферической вазодилатации на фоне применения ингибиторов ФДЭ-III может развиваться артериальная гипотензия (особенно у больных с низким давлением наполнения желудочков). Ее можно избежать, отказавшись от первоначального быстрого введения препарата и устранив гиповолемию.

# Левосимендан (пиридазинол динитрил)

инициатор кальция.

Связывается с тропонином С и повышает реакцию миофибрилл на кальций, меняя физиологическую реакцию взаимодействия тропонина С и тропонина J, стабилизирует вызванные кальцием изменения конформации тропонина С, необходимые для активации сократительных головок.

Левосимендан усиливает силу сердечных сокращений, одновременно нормализуя диастолическую функцию без изменений концентрации внутриклеточного кальция.

Кроме того препарат может ингибировать ФДЭ, увеличивая содержание цАМФ, способствовать открытию АТФ-зависимых калиевых каналов в гладких мышцах сосудов.



## Левосимендан (пиридазинол динитрил)

При введении левосимендана развивается не только положительный инотропный эффект, но и вазодилатация, связанная с расширением коронарных артерий, так и венул.

В отличие от традиционных инотропных препаратов, гемодинамический эффект левосимендана проявляется при одновременном назначении с бета-адреноблокаторов.

Левосимендан **показан при ОН с низким сердечным выбросом** у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (низкой фракцией выброса) при отсутствии тяжелой артериальной гипотензии (Дс менее 85 мм рт. ст.) и при достаточном наполнении желудочков сердца (устраненной гиповолемии).

## Левосимендан (пиридазинол динитрил)

ведение препарата сопровождается дозозависимым увеличением сердечного выброса и ударного объема, снижением ДЗЛА, умеренным повышением ЧСС и незначительным снижением АД, уменьшением симптомов декомпенсации ХСН.

Кроме того, левосимендан оказывает антиишемическое действие, а эффект не ослабевает на фоне приема  $\beta$ -адреноблокаторов (в отличие от дофамина и добутамина).

**обочные эффекты** проявляются снижением содержания гемоглобина, показателя гематокрита и  $K^+$  в крови.

## Сердечные гликозиды

В том случае, если при ОСН снижение артериального давления сопровождается тахисистолической формой мерцательной аритмии могут применяться сердечные гликозиды.

Они незначительно повышают сердечный выброс и снижают давление наполнения камер сердца.

Не рекомендуется применение сердечных гликозидов у больных с СС на фоне ИМ вследствие возможного ухудшения прогноза.

**Строфантин** в дозе 0,5-0,75 мл 0,05% раствора вводят внутривенно струйно (но не менее чем за 3 мин) или капельно (в течение 10- 15 мин). **Коргликон** применяется внутривенно медленно в дозе 0,75- 1 мл 0,06% раствора.

## Терапии в зависимости от тяжести декомпенсации ХСН

