



Средства для лечения сердечной недостаточности

Лечебный факультет

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- **состояние, при котором сердце не способно обеспечить кровоснабжение органов и тканей, соответствующее их метаболическим потребностям, или обеспечивает его за счет повышенной работы**

ФОРМЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- По скорости развития процесса
 - острая
 - хроническая
- По пораженному отделу сердца
 - Левожелудочковая
 - Правожелудочковая
 - Тотальная

По этиопатогенезу

- Систолическая
- Диастолическая
- смешанная

СЕРДЕЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЗАВИСИТ ОТ ФАКТОРОВ

- **Преднагрузка** (конечно-диастолические объем и давление в предсердиях)
- **Постнагрузка** (сумма сил, препятствующих опорожнению желудочка в систолу)
 - Компенсаторно – гипертрофия желудочка
- **Сократимость**
- **ЧСС**

Патогенез сердечной недостаточности



Основные причины развития хронической сердечной недостаточности

- снижение сократимости
 - ИБС с кардиосклерозом;
 - Острый инфаркт миокарда;
 - Кардиомиопатии;
 - Лекарственные средства (верапамил, антиаритмики 1 класса, доксорубицин);
- повышение постнагрузки
 - гипертензия;
 - поражение аортальных клапанов;
 - гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- повышенный выброс
 - недостаточность митрального клапана;
 - нарушения ритма сердца;
 - анемия;
 - гипертиреоз;
- легочное сердце
 - хронические обструктивные болезни дыхательных путей;
 - рецидивирующие легочные эмболии.

Общие принципы лечения СН:

- **Устранение причин** (протезирование клапанов при пороках, лечение гипертиреоза и т.д.) **и провоцирующих факторов** (аритмии, гипертензии и т.д.).
- **Патогенетическое лечение:**
 - Усиление сократительной способности миокарда
 - Уменьшение задержки натрия и воды в организме
 - Снижение нагрузки на сердце

Классификация лекарственных препаратов, применяемых при сердечной недостаточности, по механизму действия

1. Препараты, усиливающие сократительные способности миокарда

- *сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин, строфантин)*
- *симпатомиметические средства (добутамин, дофамин)*
- *другие препараты, оказывающие положительное инотропное действие, например ингибиторы фосфодиэстеразы*
 - *неспецифические: ксантины (аминофиллин);*
 - *специфические ингибиторы*
- *фосфодиэстеразы III: эноксимон, милринон*

2. Препараты, уменьшающие задержку натрия и воды в организме *

- *диуретики (гипотиазид, фуросемид, урегит, буметанид)*

** существуют другие методы (ограничение потребления поваренной соли и жидкости; механическое удаление жидкости: торакоцентез, парацентез и т.д.)*

3. Препараты, уменьшающие нагрузку на сердце – вазодилататоры

- **нитраты** (нитроглицерин, изосорбида динитрат) **и другие нитросодержащие вазодилататоры** (натрия нитропруссид)
- **ингибиторы АПФ** (каптоприл, эналаприл)
- **блокаторы ангиотензиновых рецепторов** (валсартан, лозартан)
- **прямого миотропного действия** (апрессин, миноксидил)
- **α -адреноблокаторы:** избирательные α_1 -адреноблокаторы (празозин) и неизбирательные (фентоламин)
- **β , α_1 -адреноблокаторы** (карведилол, лабеталол)
- **блокаторы кальциевых каналов L-типа** (нифедипин, фелодипин, амлодипин)

Гемодинамические изменения при сердечной недостаточности

- В норме

$САД \rightarrow УВ \times ЧСС (=МОК) + ОПСС + ОЦК$

- Компенсация

$САД \rightarrow \downarrow УВ \times \uparrow ЧСС (=МОК \text{ в } N) + ОПСС + \uparrow ОЦК$

- Декомпенсация

$\downarrow \uparrow САД \rightarrow \downarrow \downarrow \downarrow УВ \times \uparrow \uparrow ЧСС (=МОК \downarrow) + \uparrow ОПСС + \uparrow ОЦК$

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СН

- **Усиление сократительной способности миокарда**
 - кардиотоники
- **Уменьшение задержки натрия и воды в организме**
 - диуретики
- **Снижение нагрузки на сердце**
 - вазодилататоры
 - ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов
 - нитраты
 - средства прямого миотропного действия
 - блокаторы кальциевых каналов
 - Опиоидные анальгетики
 - β -блокаторы

Классификация лекарственных препаратов, применяемых при лечении хронической сердечной недостаточности, в зависимости от степени доказанности эффективности их действия

- **Группа 1. Основные ЛС, эффект которых доказан в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях и которые рекомендованы для лечения хронической СН:**
 - **ингибиторы АПФ** (каптоприл, лизиноприл, рамиприл, фозиноприл, эналаприл).
 - **β -блокаторы** (бисопролол, метопролол, карведилол, соталол);
 - **диуретики** (гипотиазид, фуросемид, урегит, буметанид);
 - **сердечные гликозиды** (дигоксин);
 - **антагонисты альдостерона** (спиронолактон).

- **Группа 2. Дополнительные ЛС, эффективность и безопасность которых показаны в отдельных крупных исследованиях, но требуют уточнения:**
 - *блокаторы рецепторов ангиотензина II* (кандесартан, валсартан, лозартан);
 - *ингибиторы вазопептидаз* (омапатрилат).

● **Группа 3. Вспомогательные ЛС, эффективность которых и влияние на прогноз хронической СН неизвестны или не доказаны. Их применение обусловлено определенными сопутствующими заболеваниями:**

- *нитраты;*
- *антагонисты кальция;*
- *негликозидные инотропные стимуляторы;*
- *антиагреганты;*
- *антикоагулянты непрямого действия;*
- *статины;*
- *глюкокортикоидные средства;*
- *цитопротекторы.*

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- **Вещества растительного происхождения**
- **Строение**
 - сахаристая часть – гликон - обуславливает способность связываться с белками и особенности метаболизма (фармакокинетику);
 - несакхаристая часть – агликон (генин) – стероидная структура - обуславливает кардиотоническое действие.
- **Биологическая стандартизация**
 - в основе лежит способность СГ вызывать у холоднокровных животных - систолическую, а у теплокровных - диастолическую остановку сердца
 - активность выражают в лягушачьих и т.д. единицах действия
 - 1ЕД - доза сердечного гликозида, вызывающего остановку сердца у животных в теч. 30-60 минут.

Классификация сердечных гликозидов

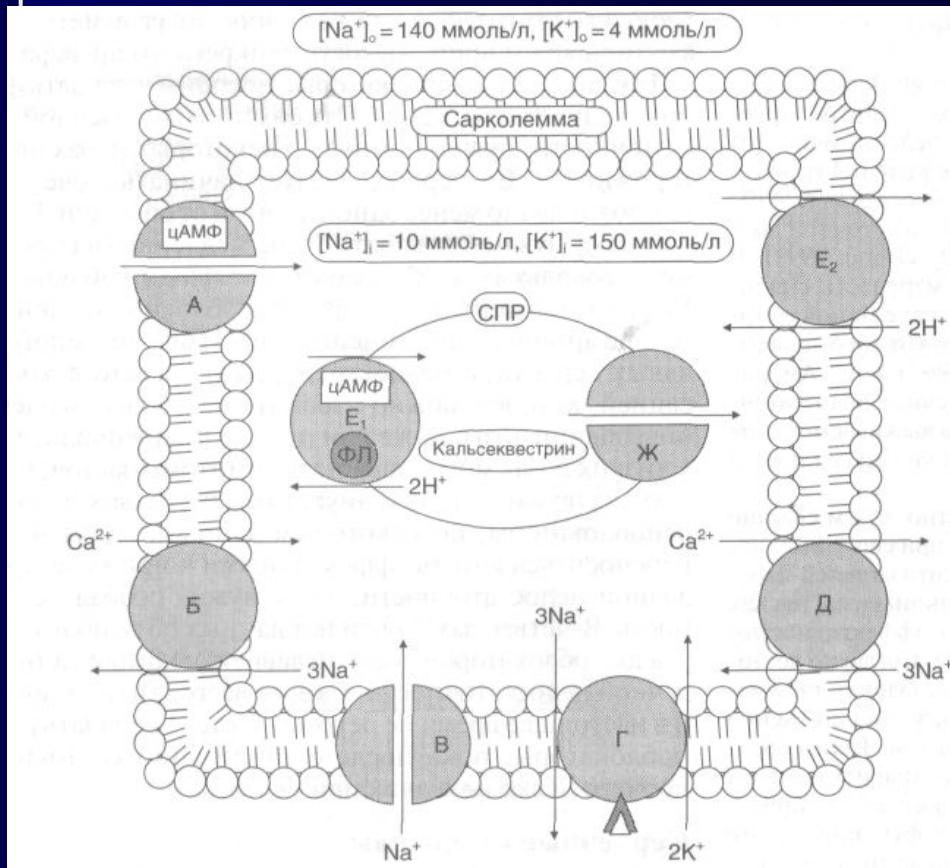
1. Гликозиды наперстянки (гликозиды I порядка)

- чистый гликозид наперстянки пурпуровой – дигитоксин;
- чистый гликозид наперстянки шерстистой – дигоксин, целанид;

2. Дигиталоиды (гликозиды II порядка)

- препарат строфанта Комбе – строфантин К;
- новогаленовый препарат майского ландыша – коргликон;
- горичвета весеннего – настой травы горичвета.

Механизм действия сердечных гликозидов



А-кальциевый канал сарколеммы, Б- Na^+ / Ca^{2+} -обменник (при деполяризации), В-натриевый канал, Г- Na^+ , K^+ -АТФаза, Д- Na^+ / Ca^{2+} -обменник (при потенциале покоя), Е₁, Е₂ - Ca^{2+} -АТФаза, Ж-кальциевый канал СРР

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СГ

- **положительный инотропный**
 - увеличение силы и скорости сокращения миокарда, укорочение систолы и удлинение диастолы
 - блокируют Na^+K^+ -АТФазу – нарушают выведение Na^+ и приводят к его накоплению в цитоплазме – выведение Ca^{++} уменьшается, больше кальция закачивается в СПР – при следующей деполяризации его уровень в цитоплазме возрастает – повышается сократимость миокарда
- **отрицательный хронотропный**
 - замедление ЧСС, уменьшение потребности миокарда в O_2 – за счет раздражения барорецепторов синокаротидной зоны
- **нейромодуляторный**
 - на симпатический тонус
- **отрицательный дромотропный**
 - снижение скорости АВ-проведения
- **положительный батмотропный**
 - увеличивается автоматизм
 - наджелудочковые и желудочковые аритмии

ПРОЯВЛЕНИЯ ГЛИКОЗИДНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

- **Психические**
 - Спутанность сознания, утомляемость, оглушенность, недомогание, дурнота, ночные кошмары
- **Зрительные**
 - Нечеткость зрения или ксантопсия (предметы кажутся окрашенными в желтый цвет), появление ореола вокруг светящихся объектов
- **ЖКТ**
 - Снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе
- **Дыхательные**
 - Усиление вентиляторной реакции на гипоксию
- **Аритмии**
 - Предсердная и желудочковая экстрасистолия
 - Нарушения синоатриального и АВ-проведения

Патогенетические подходы к лечению гликозидной интоксикации

Основная задача:

снизить дозу и контролировать сывороточную концентрацию дигоксина.

Основные подходы	Препараты
Антидот (для лечения интоксикации дигоксином или дигитоксином)	Антидигоксин (фрагменты антител барана к дигоксину). Вводят в/в в физиологическом растворе в течение 30—60 мин.
Донатор сульфгидрильных групп (для реактивации Na/K-АТФ-азы)	Унитиол
Аритмии	
Синусовая брадикардия, остановка синусового узла, синоатриальная блокада, АВ-блокада 2-й и 3-й степени	Атропин Возможно временная электрокардиостимуляция
В крови снижается уровень калия и магния. (с этим могут связаны некоторые виды аритмий: повышение автоматизма АВ-узла или миокарда желудочков (даже при нормальном уровне K^+ в сыворотке))	Препараты калия (панангин и калия хлорид)
Опасные желудочковые аритмии, угрожающие нарушениями гемодинамики.	Лидокаин или фенитоин

Основные эффекты ангиотензина II

1. на ОПСС

Механизм

1. Прямое сосудосуживающее действие
2. Облегчение адренергической передачи
 - повышение секреции норадреналина (НА)
 - подавление обратного захвата НА
 - усиление реакции сосудов на НА
3. Повышение симпатического тонуса
4. Высвобождение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников

Эффект

Быстрая прессорная реакция

Основные эффекты ангиотензина II

2. на функцию почек

Механизм

1. Прямое усиление проксимальной реабсорбции натрия
2. Высвобождение альдостерона из коры надпочечников, как следствие - повышение дистальной реабсорбции натрия и секреции калия
3. Влияние на почечную гемодинамику:
 - прямое сосудосуживающее действие на почечные сосуды
 - облегчение адренергической передачи в почках
 - повышение симпатической посылки к почкам

Эффект

Медленная прессорная реакция

Основные эффекты ангиотензина II

3. на строение сердца и сосудов

Механизм

1. Не связанные с гемодинамикой:

- повышение экспрессии протоонкогенов
- увеличение образования факторов роста
- увеличение синтеза белков внеклеточного матрикса

2. Связанные с гемодинамикой:

- увеличение постнагрузки сердца
- увеличение напряжения в сосудистом русле

Эффект

Структурная перестройка и гипертрофия сердца и сосудов

Основные эффекты ингибиторов АПФ:

- **снижаются пост- и преднагрузка, повышается сердечный выброс и ударный объем, ЧСС снижается;**
- **улучшается почечный кровоток, снижение секреции альдостерона, увеличивается натрийурез;**
- **снижение венозного возврата;**
- **обратное развитие гипертрофии желудочков (пролиферации и гипертрофии кардиомиоцитов);**
- **угнетение эффектов альдостерона.**

Влияние БАБ на миокард при сердечной недостаточности:

- **в первые две недели лечения сердечный выброс может снижаться и течение ХСН даже несколько ухудшаться,**
- **затем в результате уменьшения тахикардии и потребления миокардом кислорода, кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость, сердечный выброс начинает расти**
- **кроме того, часть БАБ способны расширять сосуды и снижать ОПСС.**

Механизм

задержка натрия и воды

выведение калия и магния

снижение захвата норадреналина в миокарде

снижение чувствительности барорефлекса

фиброз миокарда, пролиферация фибробластов

изменение экспрессии натриевых каналов

Патофизиологические последствия

отеки, повышение диастолического давления в желудочках

аритмии, риск внезапной смерти

усиление влияния норадреналина на перестройку желудочков, на аритмии

снижение парасимпатического тонуса и повышение риска внезапной смерти

дисфункция желудочков

повышение возбудимости кардиомиоцитов