Современные методы лечения хронической сердечной недостаточности

Медикаментозные методы лечения.

Цели лечения:

- 1. Предотвращение развития симптомной хронической сердечной недостаточности (для первой стадии хронической сердечной недостаточности).
- 2. Устранение клинической симптоматики сердечной недостаточности (одышки, повышенной утомляемости, тахикардии, отечного синдрома и т.д.) – для стадий IIA-III.
- 3. Замедление прогрессированя болезни путем защиты органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг, сосуды, скелетная мускулатура) для стадий I-III.
- 4. Улучшение качества жизни (для стадий IIA-III), снижение частоты госпитализаций (для стадий I-III).
- 5. Улучшение прогноза заболевания продление жизни (для стадий I-III).

Современная концепция медикаментозного лечения больных

ХСН основана на двух главных принципах.

- 1. Использование ЛС с положительным инотропным действием на сердце (в случае систолической ХСН).
- 2. Всесторонняя разгрузка сердечной деятельности, которая включает:
 - снижение преднагрузки (уменьшение ОЦК, притока крови к сердцу и т.п.);
 - снижение постнагрузки (уменьшение ОПСС);
 - снижение активности нейрогуморальных систем организма (САС, РААС и др.) ("нейрогуморальная разгрузка");
 - миокардиальная разгрузка (снижение работы сердца и потребности миокарда в кислороде).

Препараты для лечения хронической сердечной недостаточности.

- ОСНОВНЫЕ .Их эффект на клинику, качество жизни и прогноз доказан и сомнений не вызывает
- ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ. Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения
- ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ .Влияние на прогноз неизвестно, применение диктуется клиникой

Основные (базисные) ЛС

- эффективность и безопасность применения которых у больных ХСН хорошо доказана и не вызывает сомнений. К их числу относят 4 класса препаратов:
 - ингибиторы АПФ;
 - диуретики;
 - сердечные гликозиды;
 - b-адреноблокаторы.

Дополнительные ЛС

• 1. Статины

• 2. Антикоагулянты (при мерцательной аритмии)

Вспомогательные ЛС

- применение которых необходимо в определенных конкретных клинических ситуациях:
 - периферические вазодилататоры (ИБС, АГ);
 - антиаритмические ЛС (при наджелудочковых и желудочковых аритмиях);
 - ацетилсалициловая кислота (например, у больных, перенесших ИМ);
 - непрямые антикоагулянты (при выраженной дилатации сердца, внутрисердечных тромбах, мерцательной аритмии);
 - статины (при гиперлипидемиях, атеросклерозе).

<u>Основные препараты медикаментозного лечения</u> <u>хронической сердечной недостаточности</u>

• Ингибиторы АПФ

• Ингибируют почечную, системную и тканевую продукцию ангиотензина II путем действия на АПФ; снижают метаболизм брадикинина. Блокирование ангиотензина II и задержка клиренса брадикинина ингибиторами АПФ приводит к блокированию прямого вазоконстрикторного действия ангиотензина II, также как и активации симпатической нервной системы, то есть иАПФ обладают «двойным» вазодилатирующим эффектом. Кроме того, ингибиторы АПФ снижают потребность миокарда в кислороде и ингибируют высвобождение альдостерона, снижая внутрисосудистый объем и преднагрузку.

- иАПФ относятся к первой линии в лечении хронической сердечной недостаточности (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).
- Способность иАПФ снижать риск смерти при хронической сердечной недостаточности (до44%!) неоднократно подтверждена во множестве исследований и анализов, показавших, что положительные эффекты иАПФ не зависят от возраста, сохраняются в большинстве клинических ситуаций и при любой степени тяжести хронической сердечной недостаточности.

• Следует отметить, что эффективность использования иАПФ может несколько снижаться при ишемической этиологии хронической сердечной недостаточности и у женщин, а также ослабляться одновременным применением НПВП за счет конкурентной блокады синтеза простациклина, стимулируемого кининовой системой. Поэтому нужно избегать назначения НПВП больным с хронической сердечной недостаточности, находящимся на приеме иАПФ, особенно при перегрузке жидкостью (в период декомпенсации). В меньшей степени этими свойствами обладают малые дозы аспирина. Антиагреганты с другим механизмом действия (тиклопидин, клопидогрел) не ослабляют эффектов иАПФ в той степени, как аспирин.

Основные позиции по применению иАПФ в лечении хронической сердечной недостаточности:

- иАПФ показаны всем больным хронической сердечной недостаточностью (при любой этиологии и стадии процесса).
- иАПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации, то есть позволяют достичь всех шести целей в лечении хронической сердечной недостаточности.
- Эти препараты эффективны от самых начальных стадий хронической сердечной недостаточности, включая бессимптомную дисфункцию левого желудочка, до самых поздних стадий декомпенсации.
- Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов.
- иАПФ являются наиболее обоснованным способом лечения и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией сердца.
- Неназначение иАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.
- иАПФ в меньшей степени способны снижать смертность у женщин, особенно с бессимптомной дисфункцией левого желудочка. При наличии клинических признаков хронической сердечной недостаточности иАПФ оказывают положительный эффект, хотя и несколько менее выраженный, чем у мужчин.

Основные эффекты ИАПФ при

Кардиопротективный	Восстановление баланса О ₂ между потребностью и обеспечением миокарда, уменьшение пред- и постнагрузки левого желудочка, его объема и массы, замедление (реверсия) ремоделирования, снижение симпатической стимуляции, антиаритмическое действие
Вазопротекторный	Антиатерогенное, антипролиферативное и антимиграционное влияние на гладкомышечные клетки, нейтрофилы, моноциты, профилактика повреждения атеросклеротической бляшки, улучшение и/или восстановление функции эндотелия, антитромбоцитарный эффект, усиление эндогенного фибринолиза, антигипертензивное действие, улучшение податливости артерий и их тонуса
Нефропротекторный	Снижение внутриклубочковой гипертензии, увеличение скорости клубочковой фильтрации, повышение натрийуреза и уменьшение калийуреза, снижение протеинурии, рост диуреза
Метаболический	Усиление распада ЛПНП и подавление синтеза триглицеридов, увеличение продукции ЛПВП, повышение чувствительности рецепторов к инсулину и рост потребления глюкозы

Побочные эффекты ИАПФ

- Повышение креатинина.
- Сухой кашель.
- Симптомная гипотония.
- Непереносимость иАПФ

Повышение креатинина

• Возможно у 5–15 % больных хронической сердечной недостаточностью и связано с основным механизмом действия иАПФ – блокадой влияния ангиотензина II на уровень почечной фильтрации; при этом может развиваться функциональная почечная недостаточность, что особенно опасно у больных с исходной гипонатриемией. Однако при медленном титровании доз иАПФ стойкая высокая азотемия (повышение уровня креатинина более чем вдвое выше нормы) и усугубление почечной недостаточности встречается у 1-2 %. В этих случаях показано применение иАПФ, имеющих два пути выведения из организма: фозиноприла и спираприла. Следует избегать назначения лизиноприла.

Сухой кашель

• Типичный побочный эффект всех иАПФ (2–3 % больных), связанный с блокадой деградации брадикинина и минимально выраженный у фозиноприла. При развитии упорного кашля иАПФ должны быть заменены на антагонисты рецепторов ангиотензина, которые не вызывают подобного осложнения.

Симптомная гипотония

• Объясняется основными механизмами действия иАПФ и может затруднять начало терапии. В небольшом количестве случаев (3-4 %) это может требовать прекращения терапии иАПФ. Имеются сведения, что в наименьшей степени гипотония первой дозы развивается на фоне применения периндоприла. Следует помнить, что при развитии гипотонии на фоне лечения иАПФ дозу нужно уменьшить, а при остановке лечения сделать все возможное для возобновления терапии иАПФ.

Непереносимость иАПФ

Абсолютными противопоказаниями к назначению иАПФ являются непереносимость (ангионевротический отек – не более 0,4% пациентов), двусторонний стеноз почечных артерий, беременность.

Практические вопросы применения иАПФ при хронической сердечной недостаточности (дозы, тактика лечения, меры предосторожности).

Методы применения

- Назначение всех иАПФ начинается с маленьких доз, при их постепенном (не чаще одного раза в 2–3 дня, а при системной гипотонии еще реже не чаще одного раза в неделю) титровании до оптимальных (средних терапевтических) доз.
- Ингибиторы АПФ можно назначать больным с хронической сердечной недостаточностью при уровне систолического артериального давления выше 85 мм рт. ст. При исходно низком систолическом артериальном давлении (85–100 мм рт. ст.) эффективность иАПФ сохраняется, поэтому их всегда и обязательно следует назначать, снижая стартовую дозу в два раза (для всех иАПФ).
- При снижении почечной фильтрации ниже 60 мл/мин дозы всех иАПФ должны быть уменьшены вдвое, а при снижении ниже 30 мл/мин на 3/4. Это же относится и к лечению пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью, у которых почечная функция, как правило, нарушена. Исключением из представленного списка является фозиноприл, дозу которого не нужно адаптировать при почечной недостаточности и у пожилых больных, так как он имеет два взаимокомпенсирующихся пути выведения из организма почки и желудочно—кишечный тракт; схожими свойствами обладает спираприл.
- Для избежания гипотензии первой дозы иАПФ следует назначать не менее чем через 24 часа после обильного диуреза, предварительно отменив вазодилатирующие средства

Ингибиторы АПФ

Моэксиприл (Моэкс)

- Каптоприл (Капотен, Кардоприл, Рилкаптон, Алкадил, Ангиоприл)
 Пивалоприл
 Зофеноприл
 1 Околение, содержащие карбоксильную группу:
 Эналаприл (Энам, Энап, Эналакор, Берлиприл, Эднит)
 Лизиноприл (Даприл, Диротон, Лизигамма, Листрил)
 Цилазаприл (Инхибейс, Прилазид)
 Рамиприл (Амприлан, Хартил, Дилапрел, Пирамил)
 Периндоприл (Престариум, Коверекс, Парнавел)
 - 3 поколение (фосфорсодержащие ингибиторы АПФ):

1 поколение, содержащие сульфгидрильную группу:

□ Фозиноприл (Моноприл, Фозикард, Фозинотек)

Дозировки иАПФ для лечения хронической сердечной недостаточности (в мг), кратность приема.

	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза	Стартовая доза (при гипотонии)
эналаприл (Ренитек , Энап)	<mark>2,5 . 2</mark>	10.2	<mark>20 . 2</mark>	1,25 . 2
каптоприл (<u>Капотен</u> , Каптоприл табл.)	6,25 . 3 (2)	25 . 3 (2)	50 . 3 (2)	3,125 . 3 (2)
<u>фозиноприл (Моноприл ,</u> <u>Фозикард)</u>	5.1(2)	10–20.1 (2)	<mark>20 . 1 (2)</mark>	2,5 . 1 (2)
периндоприд (Престариум <u>А</u>)	2.1	<mark>4 . 1</mark>	8.1	1.1
лизиноприл (Диротон , Лизиноприл табл.)	2,5 . 1	10.1	<mark>20 . 1</mark>	1,25 . 1
<u>рамиприл (Амприлан ,</u> Тритаце)	<mark>2,5 . 2</mark>	<mark>5 . 2</mark>	<mark>5.2</mark>	1,25 . 2
квинаприл (Аккупро)	<mark>5.1(2)</mark>	10–20 . 1 (2)	40 . 1 (2)	2,5 . 1 (2)
епираприл (Квадроприл)	3.1	3.1	<mark>6 . 1</mark>	1,5 . 1

У «проблемных» пациентов с исходной гипотонией, нарушенной функцией почек, гиперкалиемией, необходимо:

- Ещё раз оценить необходимость применения в используемых дозировках диуретиков и особенно вазодилататоров.
- Не допускать чрезмерного диуреза перед началом лечения. Отменить диуретики за 24 ч до первого применения и $\Lambda\Pi\Phi$ в случае их использования.
- Целесообразно начинать терапию вечером, когда больной находится в горизонтальном положении, чтобы снизить до минимума возможное негативное влияние препарата на артериальное давление. Если лечение начинают утром, рекомендуется наблюдение за артериальным давлением в течение нескольких часов.
- Начинать лечение с малых доз и увеличивать их до поддерживающих уровней, которые оказались эффективными в крупных исследованиях (табл.).
- При существенном ухудшении функции почек перевести больных на наиболее безопасные иАПФ (фозиноприл или спираприл). Если это не помогает, уменьшить дозы применяемых иАПФ вдвое. При отсутствии улучшения отменить иАПФ и попробовать рапию антагонистами рецепторов ангиотензина (начать лучше всего с кандесартана). Если и это не помогает, приходится отказываться от терапии препаратами, влияющими на РААС. Однако при улучшении клинического состояния, устранении гипотонии и/или гипонатриемии следует повторить попытку назначения минимальных доз иАПФ.
- Избегать назначения калийсберегающих диуретиков в начале лечения иАПФ, особенно у больных с исходно высоким уровнем калия плазмы (выше 5,2 ммоль/л). Однако это не противоречит рекомендациям по совместному применению иАПФ с высокими дозами альдактона в период декомпенсации сердечной деятельности и сочетанию иАПФ с малыми дозами антагонистов альдостерона при длительном лечении хронической сердечной недостаточности.
- Избегать назначения НПВП.
- Контролировать артериальное давление и содержание электролитов в крови через 2 недели после каждого последующего увеличения дозы.

<u>Бета-адренаблокаторы</u>

b-адреноблокаторы

- Кардиоселективные
- 1. Бета-блокаторы без внутренний симпатомиметической активности
 - Атенолол (Атенобене, Тенолол, Тенормин)
 - Бетаксолол (Локрен)
 - Бисопролол (Конкор)
 - Метопролол (Вазокардин, Корвитол, Беталок, Лопресор, Эгилок)
 - Небиволол (Небилет)
- 2. Бета-блокаторы, обладающие внутренней симпатомиметической активностью
 - Ацебуталол (Сектраль)
 - Талинолол (Корданум)
 - Целипролол (Целипролол, Селектор)

b-адреноблокаторы

- Некардиоселективные
- 1. Бета-блокаторы без внутренний симпатомиметической активности
 - Надолол (Коргард)
 - Пропранолол (Анаприлин, обзидан, индерал)
 - Тимолол (Тимогексал)
- 2. Бета-блокаторы, обладающие внутренней симпатомиметической активностью
 - Алпренолол (Аптин)
 - Окспренолол (Тразикор)
 - Пенбутолол (Бетапресин, Леватол)
 - Пиндолол (Вискен)
- 3. Бета-блокаторы с альфа-блокирующей активностью
 - Карведилол (Кориол)
 - Лабеталол (Альбетол, Нормодин, Трандат)

Механизм действия

• Рациональным обоснованием к применению β–АБ в лечении хронической сердечной недостаточности является блокада симпатико—адреналовой системы, которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз (высокую смертность) этих пациентов. Активность симпатико—адреналовой системы прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести хронической сердечной недостаточности, причем начиная со II стадии болезни или со II функционального класса (ФК) начинают преобладать негативные дезадативные свойства катехоламинов. В связи с этим применение β–АБ становится наиболее целесообразным и эффективным у пациентов с клинически выраженной тяжелой хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК.

Механизм действия

- Антигипертензивное действие. Ассоциируется с торможением секреции ренина и образования ангиотензина II, блокадой пресинаптических β-адренорецепторов, которые увеличивают высвобождение норадреналина из симпатичных нервных окончаний, и уменьшением центральной вазомоторной активности. Уменьшение продукции ренина, а также ангиотензина II и альдостерона происходит также путем блокады β1-адренорецепторов в юкстагломерулярном аппарате почек.
- Антиишемическое действие. **Бета-адреноблокаторы** уменьшают потребность миокарда в кислороде через уменьшение частоты сокращений сердца, сократимости миокарда и систолического артериального давления. Кроме того, удлинение диастолы, вызванное уменьшением частоты ритма сердца, может обеспечить увеличение перфузии миокарда.
- Улучшение структуры и функции левого желудочка, уменьшения размера желудочков и увеличения фракции выброса.
- Бета-адреноблокаторы могут улучшить функцию сердца, поскольку они:
- уменьшают частоту сокращений сердца, увеличивают период диастолического наполнения и время коронарной диастолической перфузии;
- уменьшают потребность миокарда в кислороде;
- улучшают энергетику миокарда путем торможения индуктируемого катехоламинами выхода свободных жирных кислот из жировой ткани;
- возобновляют чувствительность β-адренергических рецепторов;
- уменьшают оксидантный стресс в миокарде.
- Антиаритмичный эффект. Результат прямых электрофизиологичных эффектов на сердце (уменьшение частоты сокращений сердца, уменьшения спонтанной импульсации эктопических водителей ритма, замедления проведения и повышения рефрактерного периода атриовентрикулярного узла) ведет к уменьшению симпатичных влияний и ишемии миокарда, улучшения барорефлекторной функции и предотвращения индуктируемой катехоламинами гипокалиемии.
- Некоторые **бета-адреноблокаторы** проявляют антиоксидантные свойства и подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и т.д.

Необходимо запомнить

• . Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных хронической сердечной недостаточностью противопоказано (степень доказанности А).

Пример титрования дозы бета-адреноблокатора

- для бисопролол (Конкор, Коронал): 1,25 мг 2 недели; затем 2,5 мг до четвертой недели; 3,75 мг до 6 недели, 5 мг до 8 недели, 7,5 мг до 10 недели и затем, наконец 10 мг к 12 неделе лечения. При сомнительной переносимости периоды титрования составят промежутки по 4 недели и оптимальная доза будет достигнута лишь к 24—й неделе, то есть через полгода после начала терапии. Спешка при титровании дозы бетаадреноблокатора больным с хронической сердечной недостаточностью не нужна.
- Для метопролола сукцината (Беталок ЗОК, Логимакс) шаги титрования составят: 12,5 мг 25 мг 50 мг 75 мг 100 мг 200 мг.
- Для <u>карведилола</u> (<u>Кориол</u>, <u>Дилатренд</u>): 3,125 мг. 2 раза, затем 6,25 мг. 2 раза, затем 12,5 мг. 2 раза, затем 18,75 мг. 2 раза и, наконец, 25 мг. 2 раза.
- Для <u>небиволола</u> (<u>Небилет</u>) у больных старше 70 лет: 1,25 мг, затем 2,5 мг, затем 5 мг, потом 7,5 мг и 10 мг.

К положительным свойствам В-АБ при хронической сердечной недостаточности относится способность

- Уменьшать дисфункцию и гибель кардиомиоцитов (наступающую как в результате некроза, так и в результате апоптоза).
- Уменьшать число гибернирующих (находящихся в «спячке») кардиомиоцитов.
- При длительном применении за счет увеличения зон сокращающегося миокарда улучшать показатели гемодинамики.
- Повышать плотности и афинность β-адренорецепторов, которая резко снижена у больных с хронической сердечной недостаточностью.
- Уменьшать гипертрофию миокарда.
- Снижать ЧСС, что является зеркалом успешного применения β–АБ у больных с хронической сердечной недостаточностью. Уменьшение ЧСС минимум на 15 % от исходной величины характеризует правильное лечение β–АБ больных с хронической сердечной недостаточностью.
- Уменьшать степень ишемии миокарда в покое и особенно при физической активности.
- Несколько уменьшать частоту желудочковых аритмий.
- Оказывать антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти.

Двухфазность влияния В-АБ на центральную гемодинамику у больных хронической сердечной недостаточностью:

- Действительно, в первые две недели лечения этими препаратами сердечный выброс может снижаться (как за счет уменьшения собственно сократимости, так и в результате снижения ЧСС), а клинические проявления хронической сердечной недостаточности даже несколько нарастать.
- Но затем в результате уменьшения тахикардии и потребления миокардом кислорода гибернированные кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и сердечный выброс начинает расти. Причем некоторые бета-адреноблокаторы (карведилол (Кориол, Дилатренд)) при длительном применении позволяют добиваться большего роста фракции выброса, чем номинальные положительные инотропные агенты (в частности, сердечные гликозиды).

• Согласно доказательных данных, по крайней мере, два типа бета-адреноблокаторов – β , -селективные (кардиоселективные): <u>бисопролол</u> (<u>Конкор</u> , <u>Коронал</u>) и метопролол сукцинат (Беталок ЗОК, Логимакс) с замедленным высвобождением препарата, а также некардиоселективный β1– и β2–блокатор с дополнительными свойствами α1–блокатора, антиоксиданта и антипролиферативного средства – карведилол (Кориол, Дилатренд) доказали эффективность и безопасность, способность улучшать прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью и уменьшать число госпитализаций (степень доказанности А).

Дозы бета-адреноблокаторов для лечения больных хронической сердечной недостаточностью

	Стартовая доза	Терапевтичевская доза	Максимальная доза
бисопролод (Конкор, Коронад)	1,25 мг . 1	10 мг . 1	10 мг . 1
метопролола сукцината (<u>Беталок</u> <u>ЗОК</u> , <u>Логимакс</u>)	12,5 мг. 1	100 мг. 1	200 мг. 1
карведилол (Кориол, Дилатренд)	3,125 мг. 2	25 мг. 2	25 мг. 2
небиволол (Небилет) *	1,25 мг . 1	10 мг . 1	10 мг . 1

Таблица перевода больных хронической сердечной недостаточностью с атенолола и метопролола тартрата на рекомендованные бета-адреноблокаторы

Уже назначенные β-АБ	бисопролол (стартовая доза)	метопролола сукцинат (стартовая доза)	карведилол (стартовая доза)
<u>атенолол (Атенолол-</u> <u>ратиофарм , Атенолол табл.)</u> <25 мг/сут	1,25 мг	12,5 мг	3,125 мг. 2 р/д
<u>атенолол (Атенолол-</u> <u>ратиофарм , Атенолол табл.)</u> 25–75 мг/сут	2,5 мг	25 мг	6,25 мг. 2 р/д
<u>атенолол (Атенолол-</u> <u>ратиофарм , Атенолол табл.)</u> ≥75 мг/сут	5 мг	50 мг	12,5 мг. 2 р/д
метопролола тартрат (Метокард, Корвитол) <25 мг/сут Корвитол) ≥75 мг/сут	1,25 мг	12,5 мг	3,125 мг. 2 р/д

Обострение симптомов хронической сердечной недостаточности, что требует тщательного контроля.

- В этих случаях рекомендуется:
- Некоторое увеличение дозы диуретиков.
- Увеличение (если возможно) дозы иАПФ.
- Применение положительных инотропных препаратов (малых доз сердечных гликозидов или сенситизаторов кальция левосимендана).
- Более медленное титрование дозы β–АБ.

Противопоказания к назначению Вблокаторов при сердечной

- **недостаточности:** Вронхиальная астма и тяжелая патология бронхов.
 - Симптомная брадикардия (<50 уд/мин).
 - Симптомная гипотония (<85 мм рт.ст.).
 - Атрио-вентрикулярная блокада II и более степени.
 - Тяжелый облитерирующий эндартериит.

Правила безопасного лечения В-АБ больных хронической сердечной недостаточностью, что позволяет максимально уменьшить риск осложнений

- Пациенты должны находиться на терапии иАПФ (при отсутствии противопоказаний) или на лечении антагонистами рецепторов ангиотензина (первый выбор кандесартан).
- Пациенты должны находиться в относительно стабильном состоянии без внутривенной инотропной поддержки, без признаков выраженных застойных явлений на подобранных дозах диуретиков.
- Лечение следует начинать с небольших доз (табл. перевода больных хронической сердечной недостаточностью с атенолола и метопролола тартрата на рекомендованные бета-адреноблокаторы) с последующим медленным повышением до целевых терапевтических дозировок. При условии хорошей переносимости терапии β-блокатором доза препарата удваивается не чаще, чем один раз в 2 недели. Большинство пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, могут начинать лечение и наблюдаться в амбулаторных условиях.
- В начале терапии и в процессе титрования могут развиться преходящие нарушения: гипотония, брадикардия и/или ухудшение сердечной недостаточности, что требует своевременного их выявления и устранения. С этой целью целесообразно придерживаться следующей тактики:
 - Контроль за симптомами сердечной недостаточности, признаками застоя жидкости, уровнем артериального давления, ЧСС.
 - При нарастании симптомов сердечной недостаточности в первую очередь следует увеличивать дозу диуретиков и иАПФ; при неэффективности этой меры временное снижение дозы бета—адреноблокатора. После стабилизации состояния терапия бета—адреноблокатором возобновляется, вновь начиная со стартовой дозы.
 - При развитии гипотонии следует уменьшить дозу вазодилататоров; только при неэффективности этой меры показано временное снижение дозы бета-адреноблокаторов (до стабилизации артериального давления).
 - При возникновении брадикардии следует уменьшить дозу или прекратить прием препаратов, урежающих ЧСС; при необходимости возможно временное снижение дозы бета—адреноблокаторов либо их полная отмена в случае крайней необходимости.
 - По достижении стабильного состояния всегда старайтесь возобновить лечение и/или продолжить титрование дозы бета-блокаторов.
- Если при декомпенсации сердечной недостаточности пациент нуждается в инотропной поддержке, то средством выбора следует считать сенситизаторы кальция (левосимендан), поскольку их гемодинамические эффекты не зависят от степени блокады β–адренорецепторов.

Антагонисты альдостерона

Механизм действия

- Альдостерон является минералокортикоидом. Замедляет реабсорбцию ионов натрия в почечных канальцах, усиливает выведение ионов калия.
- Антагонисты альдостерона (спиронолактон и канреноат калия) конкурентно связываются с альдостероновыми рецепторами, что приводит к повышению экскреции натрия, хлора и воды, торможению выведения калия и мочевины в почках. Поэтому препараты этой группы обладают диуретическим, антигипертензивным и калийсберегающим эффектами.
- Диуретическое действие спиронолактона проявляется на 2-5 день лечения.
- Диуретический эффект канреноата калия проявляется через 3-6 часов после внутривенного введения и продолжается в течение 72 часов. Действие препарата может тормозиться при повышении концентрации альдостерона.
- Спиронолактон и канреноат калия способны усиливать диуретический и антигипертензивный эффекты тиазидных (гипотиазид) и «петлевых» (фуросемид) диуретиков, что приводит к уменьшению выраженности гипокалиемии.

• При обострении явлений декомпенсации спиронолактон используется в высоких дозах (100—300 мг или 4—12 таблеток, назначаемых однократно утром или в два приема утром и в обед) на период 1—3 недели до достижения компенсации. После этого доза спиронолактона должна быть уменьшена.

- Критериями эффективности применения спиронолактона в комплексном лечении упорного отечного синдрома являются:
- Увеличение диуреза в пределах 20-25 %; это хотя и не много, но особенно важно при упорных, рефрактерных отеках.
- Уменьшение жажды, сухости во рту и исчезновение специфического «печеночного» запаха изо рта.
- Стабильная концентрация калия и магния в плазме (отсутствие снижения), несмотря на достижение положительного диуреза.

Основные побочные эффекты спиронолактона

- гиперкалиемии
- нарастания уровня креатинина
- гинекомастии (до 10 % пациентов).

Диуретики

Диуретики

- 1. Избыточная жидкость сначала должна быть переведена из внеклеточного пространства в сосудистое русло.
- 2. Необходима доставка этой избыточной жидкости к почкам и обеспечение ее фильтрации.
- 3. При попадании первичной мочи в почечные канальцы должна быть блокирована реабсорбция, что обеспечит избыточное выведение жидкости из организма. Единственным и незаменимым средством осуществления этого этапа являются диуретики

		индапамид СР (<u>Арифон</u> ретард, <u>Равел СР</u>)	II ФК (СКФ>30мл/мин)	1,5 мг . 1	4,5 мг /сут
			II ФК (СКФ>30мл/мин)	12,5 мг . 1	100 мг/сут
			II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	20мг. 1–2	600 мг/сут
	Петлевые	<u>буметанид</u>	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	0,5 мг . 1–2	10 мг/сут
		<u>этакриновая к–та (Урегит</u>)	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	25 мг. 1–2	200 мг/сут
		торасемид (Диувер)	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	10 мг . 1	200 мг/сут
	Ингибитор карбангидразы	<u>ацетазоламид (Диакарб</u>)	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ сна, устойчивость к активным диуретикам (алкалоз)	250 мг. 1, 3–4 дня с перерывами 10–14 дней*	750 мг/сут
		<u>спиронолактон</u> ** (<u>Верошпирон</u> , <u>Верошпилактон</u>)	Декомпенсация ХСН	50 мг. 2	300 мг/сут
		триамтерен ***	Гипокалиемия	50 мг. 2	200 мг/сут
			Показания	Стартовая доза	Максимальная доза
			II–III ФК (СКФ>30мл/мин)	25 мг .1	200 мг/сут

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

Основные положения дегитратационной терапии, в том числе применения диуретиков, сводятся к следующему:

- 1. Диуретики (мочегонные средства) применяются для устранения отечного синдрома и улучшения клинической симптоматики у больных хронической сердечной недостаточностью. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций, что соответствует достижению двух из шести основных целей при лечении хронической сердечной недостаточности. Диуретики не замедляют прогрессирования хронической сердечной недостаточности и не улучшают прогноза больных. Их влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3–4 5–7 дней) может быть даже негативным.
- 2. Лечение мочегонными средствами начинается лишь при наличии клинических признаков застоя (II А стадия, II ФК по классификации ОССН). Впрок мочегонными не лечат, так как они, как сказано выше, не замедляют прогрессирования хронической сердечной недостаточности.
- 3. Лечение мочегонными начинается с применения слабейшего из эффективных у данного конкретного больного препаратов. Предпочтение следует отдавать тиазидным диуретикам (<u>гидрохлоротиазид</u> (<u>Гипотиазид</u>)) и лишь при их недостаточной эффективности переходить к назначению мощных петлевых диуретиков (<u>фуросемид</u> (<u>Лазикс</u> , <u>Фуросемид табл.</u>), <u>буметанид</u> , <u>этакриновая к—та</u> (<u>Урегит</u>), <u>торасемид</u> (<u>Диувер</u>)).
- 4. Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу quantum satis.

- 5. Диуретики разделяются на группы соответственно локализации действия в нефроне. На проксимальные
- канальцы действуют слабейшие из мочегонных ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид (Диакарб)). На кортикальную часть восходящего колена петли Генле и начальную часть дистальных канальцев тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гипотиазид, индапамид (Арифон ретард , Равел СР), хлорталидон). На все восходящее колено петли Генле самые мощные петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид). На дистальные канальцы конкурентные (спиронолактон (Верошпирон , Верошпилактон)) и неконкурентные (триамтерен) антагонисты альдостерона, относящиеся к группе калийсберегающих мочегонных.
- 6. Основную роль в лечении отечного синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью играют тиазидные и петлевые диуретики.
- 7. Тиазидные диуретики (гипотиазид) нарушают реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле и в начальной части дистальных канальцев. Повышают диурез и натрийурез на 30–50 %, эффективны при уровне фильтрации до 30–50 мл / мин. Поэтому при почечной недостаточности их применение бесполезно.

- Дегидратационная терапия при хронической сердечной недостаточности имеет две фазы
- активную (в период гипергидратации и застоя)
- поддерживающую (для поддержания эуволюмического состояния после достижения компенсации).
- В активной фазе превышение количества выделенной мочи над количеством принятой жидкости должно составлять 1—2 литра в сутки, при снижении веса ежедневно ~ по 1 кг.

Алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести хронической сердечной недостаточности) представляется следующим:

- I ФК − не лечить мочегонными.
- □ II ФК (без застоя) не лечить мочегонными.
- □ II ФК (застой) тиазидные диуретики, только при их неэффективности можно назначать петлевые мочегонные.
- □ III ФК (декомпенсация) петлевые (тиазидные) + антагонисты альдостерона, в дозах 100—300 мг/сут.
- □ III ФК (поддерживающее лечение) тиазидные (петлевые) + спиронолактон (малые дозы) + ацетазоламид (по 0,25.3 раза/сут в течение 3—4 дней раз в 2 недели).
- □ IV ФК петлевые + тиазидные (иногда сочетание двух петлевых диуретиков, фуросемида и этакриновой кислоты) + антагонисты альдостерона + ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид по 0,25.3 раза/сут в течение 3–4 дней раз в 2 недели

Как же поступать при рефрактерном отечном синдроме, когда пациенту требуется экстренная дегидратация?

- Применение диуретиков (лучше предпочесть торасемид) только на фоне иАПФ и спиронолактона. Это главное условие успеха.
- Введение большой (вдвое большей, чем предыдущая неэффективная доза) дозы диуретика и только внутривенно. Некоторые авторы предлагают вводить фуросемид (лазикс) дважды в сутки и даже постоянно внутривенно капельно.
- Сочетание диуретиков с препаратами, улучшающими фильтрацию. При систолическом артериальном давлении более 100 мм рт. ст. эуфиллин (10 мл 2,4 % раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы внутривенно лазикс) или сердечные гликозиды, при более низком артериальном давлении допамин (2–5 мкг/мин).
- Применение диуретиков с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипопротеинемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы).
- □ При выраженной гипотонии комбинация с положительными инотропными средствами (левосимендан, добутамин, допамин) и, в крайнем случае, с глюкокортикоидами (только на период критической гипотонии).
- Сочетания диуретиков по тем принципам, что указаны выше.
- Механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардиальная пункции, парацентез) используются лишь по витальным показаниям.
- Изолированная ультрафильтрация (ИУФ) эффективный способ лечения устойчивого к медикаментозному лечению отечного синдрома.

- Гликозиды имеют три основных механизма действия —
- положительный инотропный
- отрицательный хронотропный
- нейромодуляторный эффекты.

- Сердечные гликозиды сдвигают кривые Стерлинга вверх. Этот эффект проявляется и у здоровых людей, и при <u>гипертрофии левого желудочка</u> без снижения его сократимости, и при нарушенной сократимости миокарда. При нормальной сократимости <u>дигоксин</u>, однако, не повышает <u>сердечный выброс</u>, а при нарушенной повышает.
- Инотропное действие сердечных гликозидов, видимо, обусловлено их вмешательством в процессы электромеханического сопряжения. Они блокируют Na+,K+-ATФазу (вероятно, этот фермент сарколеммы служит рецептором для сердечных гликозидов). В результате возрастает внутриклеточное содержание натрия, что, в свою очередь, способствует повышению уровня кальция за счет угнетения натрий-кальциевого обмена. Поступление большого количества Са2+ в сарколемму во время возбуждения и обеспечивает положительный инотропный эффект. С
- Сердечные гликозиды влияют также на электрофизиологические свойства рабочего миокарда и проводящей системы сердца, увеличивая автоматизм и эктопическую активность. Проведение импульсов замедляется, что создает условия для повторного входа возбуждения. Этим объясняют возникновение желудочковых аритмий (вплоть до фибрилляции желудочков) при гликозидной интоксикации.
- Сердечные гликозиды увеличивают эффективный рефрактерный период <u>АВ-узла</u> (в основном из-за парасимпатомиметического действия), а потому замедляют желудочковый ритм при мерцательной аритмии и трепетании предсердий.
- На фоне <u>синусового ритма</u> сердечные гликозиды почти не снижают ЧСС. Это происходит только на фоне <u>сердечной недостаточности</u> и отчасти вызвано их центральным действием, которое заключается в снижении <u>симпатического тонуса</u> и повышении <u>парасимпатического тонуса</u>.
- Сердечные гликозиды влияют и на периферическое кровообращение: вызывают артериальную и венозную <u>вазоконстрикцию</u> у здоровых людей и <u>рефлекторную периферическую вазодилатацию</u> (в результате снижения <u>симпатического тонуса</u>) у больных с <u>сердечной недостаточностью</u>.

- Мощное положительное инотропное действие гликозидов проявляется при их применении в высоких дозах (для дигоксина более 0,375 мг/сут). Однако применение высоких (более 0,375 мг) доз дигоксина чревато развитием интоксикации и является предиктором негативного влияния на прогноз больных хронической сердечной недостаточностью (уровень доказанности А).
- Поэтому дигоксин у больных хронической сердечной недостаточностью всегда должен применяться в малых дозах до 0,25 мг/сут (для больных с массой тела более 85 кг до 0,375 мг/сут, а при массе тела менее 55 кг до 0,125 мг/сут), когда он действует преимущественно как нейрогормональный модулятор, оказывает слабое положительное инотропное действие и не стимулирует развитие нарушений сердечного ритма.

- При явлениях почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть уменьшена пропорционально снижению клиренса креатинина (в этих случаях возможно применение дигитоксина). У пожилых больных суточные дозы дигоксина должны быть снижены до 0,0625–0,125 мг (1/4–1/2 таблетки).
- При мерцательной аритмии дигоксин можно использовать в качестве средства «первой» линии благодаря его способности замедлять атрио—вентрикулярную проводимость и снижать ЧСС (а не из—за положительного инотропного действия).

<u>Антагонисты рецепторов</u> <u>ангиотензина</u>

Антагонисты рецепторов ангиотензина в лечении хронической сердечной недостаточности

Препарат	Показания	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
кандесартан (Атаканд)	ХСН I–IV ФК, диаст. ХСН	4 мг. 1 р/д	16 мг. 1 р/д	32 мг. 1 р/д
валсартан (Диован)	XCH II–IV, после ОИМ	20 мг. 2 р/д	80 мг. 2 р/д	160 мг. 2 р/д
лозартан (Козаар, Лориста)	Непереносимость иАПФ, профилактика ХСН	25 мг. 1 р/д	50 мг. 1 р/д	100 мг. 1 р/д
Препарат	Показания	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза

Механизм действия

• Антагонисты рецепторов ангиотензина II – это препараты, которые действуют на ренинангиотензин-альдостероновую систему. Они блокируют ангиотензиновые рецепторы-1 типа и устраняют такие эффекты ангиотензина II, как вазоконстрикция, повышение секреции альдостерона, вазопрессина, норадреналина, задержка натрия и воды, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, активация симпатоадреналовой системы. В результате реализуется гипотензивное, антипролиферативное, натрийуретическое действия антагонистов рецепторов ангиотензина II.

- Эффекты, опосредуемые ангиотензиновыми рецепторами-1 : Вазоконстрикция.
- Стимуляция синтеза и секреции альдостерона.
- Канальцевая реабсорбция натрия.
- Снижение почечного кровотока.
- Пролиферация гладких мышечных клеток.
- Гипертрофия сердечной мышцы.
- Усиление высвобождения норадреналина.
- Стимуляция высвобождения вазопрессина.
- Торможение образования ренина.

- Ангиотензиновые рецепторы-2 представлены в ЦНС, эндотелии сосудов, надпочечниках, репродуктивных органах (яичниках, матке). Количество ангиотензиновых рецепторов-2 в тканях непостоянно: их число резко увеличивается при повреждении тканей и активации репаративных процессов.
- Эффекты, опосредуемые ангиотензиновыми рецепторами-2 : Вазодилатация.
- Натрийуретическое действие.
- Высвобождение NO и простациклина.
- Антипролиферативное действие.
- Стимуляция апоптоза.

- Антагонисты рецепторов ангиотензина II отличаются высокой степенью селективности к ангиотензиновым рецепторам-1 (соотношение показателей селективности к ангиотензиновым рецепторам-1 и 2 составляет 10000-30000:1). Препараты этой группы блокируют ангиотензиновые рецепторы-1.
- В результате на фоне применения антагонистов рецепторов ангиотензина II повышаются уровни ангиотензина II и наблюдается стимуляция ангиотензиновых рецепторов-2.

Статины

• Снижение уровня <u>ЛПНП</u> не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных хронической сердечной недостаточностью. Большое значение придается плейотропным эффектам этого класса лекарств, которые сопровождаются улучшением функции сердца при хронической сердечной недостаточности. Поэтому обсуждается вопрос о возможности применения этого класса лекарств в лечении хронической сердечной недостаточности не только ишемической этиологии.

Для практического использования рекомендуется применение терапевтических доз препаратов без стремления достичь максимально переносимых дозировок:

- Аторвастатин (Липримар, Аторис) 10-20 мг.
- Правастатин 20–40 мг.
- № Розувастатин (Крестор) 5-10 мг.
- <u>Симвастатин</u> (<u>Зокор</u>, <u>Симвастол</u>) 10–40 мг.
- Флувастатин (Лескол Форте) 40-80 мг.

- У больных с хронической сердечной недостаточностью IIБ—III стадии, особенно при развитии кардиального цирроза печени, уровень холестерина может снижаться, что является одним из предикторов неблагоприятного прогноза. В этих случаях (при уровне общего холестерина менее 3,2 ммоль/л) от применения статинов необходимо воздержаться.
- Кроме того, в первые три месяца лечения статинами больных хронической сердечной недостаточностью требуется регулярный контроль уровней печёночных трансаминаз, а также креатинфосфокиназы.
- При повышении уровня <u>АСТ</u> и <u>АЛТ</u> более чем в три раза от исходных или <u>КФК</u> в 10 раз выше нормы, а также при появлении мышечных болей лечение статинами необходимо прервать. В остальном контроль за безопасностью терапии не отличается от пациентов, не имеющих симптомов хронической сердечной недостаточности.

Антитромботические средства (непрямые антикоагулянты)

• Учитывая, что хроническая сердечная недостаточность — это состояние, при котором возрастает риск тромбоэмболий и инсультов, важную роль в терапии этого синдрома играют антикоагулянты.

- Доказано, что для предотвращения тромбозов и эмболий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, находящихся на постельном режиме, эффективным может быть лечение низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином (Клексан)) по 40 мг/сут в течение 2—3 недель. Аналогичные сведения имеются и для далтепарина, что позволяет считать уровень доказанности по применению этого класса лекарств равным А.
- Оральные непрямые антикоагулянты (аценокумарол Синкумар), варфарин (Варфарин Никомед, Варфарекс)) обязательны для лечения больных с мерцательной аритмией и повышенным риском тромбоэмболий.

• Непрямые антикоагулянты при хронической сердечной недостаточности не могут быть заменены антитромботическими средствами ацетилсалициловая кислота, клопидогрел или их комбинация), так как эффективность лечения достоверно снижается, а по риску осложнений (кровотечений) комбинация аспирина с клопидогрелом не отличается от варфарина (степень доказанности А).

Вспомогательные средства в лечении хронической сердечной недостаточности

Периферические вазодилататоры

- В настоящее время периферические вазодилататоры не входят в число препаратов, используемых для лечения собственно хронической сердечной недостаточности. На прогноз, количество госпитализаций, прогрессирование болезни они не влияют (уровень доказанности В).
- Исключение составляет применение комбинации нитратов (венозных вазодилататоров) с <u>гидралазином</u> (артериолярным вазодилататором) у пациентов негроидной расы. У этого контингента пациентов подобная комбинация (в дополнение к иАПФ,β–АБ, диуретикам) может способствовать улучшению прогноза.
- Нитраты могут назначаться при хронической сердечной недостаточности лишь при наличии доказанной ИБС и стенокардии, которая проходит именно (только) от нитропрепаратов. Во всех остальных случаях нитраты при хронической сердечной недостаточности не показаны.

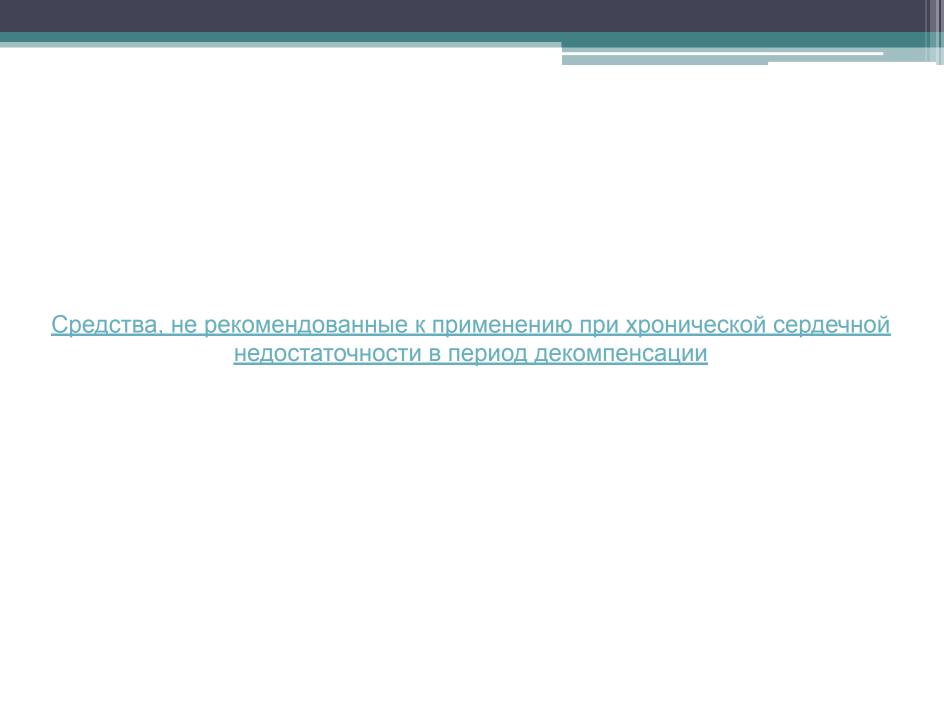
<u>Блокаторы медленных кальциевых каналов</u>

Блокаторы медленных кальциевых каналов, замедляющие ЧСС (верапамил (Изоптин , Верапамил табл.) и дилтиазем (Кардил , <u>Дилтиазем Ланнахер</u>)), могут использоваться лишь у больных с начальными стадиями хронической сердечной недостаточности (I–II ФК без застойных явлений), особенно у пациентов с преимущественно диастолической хронической сердечной недостаточностью. При прогрессировании декомпенсации использование дилтиазема и верапамила ухудшает клиническое течение хронической сердечной недостаточности (уровень доказанности В). Использование блокаторов медленных кальциевых каналов (обязательно в комплексе с иАПФ, бетаадреноблокаторы, диуретиками, антагонистами альдостерона) может быть показано при хронической сердечной недостаточности, преимущественно вызванной диастолическими расстройствами (уровень доказанности С).

Запомните

• Короткодействующие дигидропиридины больным с хронической сердечной недостаточностью противопоказаны.

- . Возможными показаниями к использованию амлодипина или фелодипина в лечении хронической сердечной недостаточности (на фоне основных средств лечения) являются:
 - Наличие упорной стенокардии.
 - Наличие сопутствующей стойкой гипертонии.
 - Высокая легочная гипертония.
 - Выраженная клапанная регургитация.



- НПВП (селективные и неселективные, включая дозы ацетилсалициловой кислоты >325 мг). Особенно неблагоприятно их использование больным хронической сердечной недостаточностью, находящимся на лечении иАПФ, диуретиками и альдактоном. Крайне опасно применение НПВП в период декомпенсации и гипергидратации, что чревато ухудшением клинического состояния и задержкой жидкости вплоть до развития отека легких.
- Глюкокортикоиды. Применение стероидных гормонов имеет чисто симптоматические показания в случаях упорной гипотонии и тяжелого отечного синдрома для облегчения начала лечения иАПФ, диуретиками и бета-адреноблокаторами. С другой стороны, возможность опасных для жизни осложнений ограничивает использование этих препаратов.
- Трициклические антидепрессанты.
- Антиаритмики I класса.
- Блокаторы медленных кальциевых каналов (<u>верапамил</u>, <u>дилтиазем</u>, коротко действующие дигидроперидины).

Алгоритмы лечения хронической сердечной недостаточности

Таблица 2. Алгоритм лечения ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ

ФК ХСН	ФПАN	БАБ	AA	APA II	H-ISDN	Сердечные гликозиды	Диуретик
Уровень до- казательств	IA	IA	IB	I A-B, IIa B	IIa A-B	IC, IIa B	IB
1	+	- (+ после ИМ)	-	при непереноси- мости ИАПФ	1-0	_ (+ при ФП)	12
ï				+ в комбина- ции с ИАПФ или без них	— альтернатива ИАПФ, АРА при непереносимости — дополнение к ИАПФ/ АРА при их недостаточной эффективности — афроамериканцы (незффективность ИАПФ/АРА	– (+ при ФП, при улучшении на фоне синусового ритма)	+ (при за- держке жидкости)
Ш						8 * 8	+ (комбина- ции)
IV			+				

Примечания: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАБ —

β-адреноблокаторы, AA — антагонисты альдостерона, APA II — антагонисты рецепторов ангиотензина II , H-ISDN — гидролазин-изосорбидадинитрат, ФП — фибрилляция предсердий.

