



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Клинико-фармакологические подходы к ведению пациентов с сердечной недостаточностью. Что изменилось к 2024?

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им.проф.И.В.Комиссарова



к.мед.н., доцент Галаева Я.Ю.



к.мед.н., доцент Конышева Н.В.



к.мед.н., доцент Сидоренко И.А.

ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ СН

В 1832 г. J.Норе предложил концепцию «backward» развития сердечной недостаточности вследствие нарушения опорожнения желудочков.

В 1913 г. J.Mackenzie выдвинул концепцию «forward», в соответствии которой сердечная недостаточность связывалась с нарушением изгнания крови из желудочков.

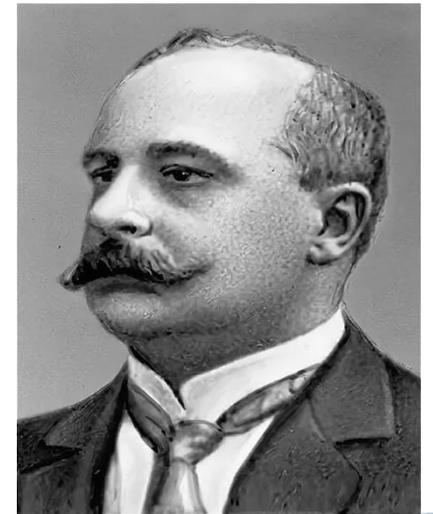
В 1935 г. Г.Ф. Ланг предложил классификацию на основе выделения объективных признаков недостаточности кровообращения, считая необходимым выделить сердечной и сосудистой недостаточности, а также нарушение нейро-гуморальных механизмов.

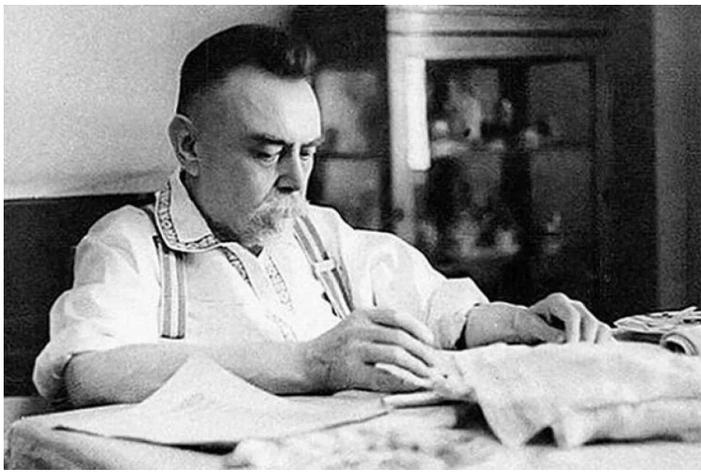
ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА СН XX век

«Сердечная недостаточность в большинстве случаев есть результат нарушения сократительной способности миокарда, вызванными биохимическими изменениями рабочей мускулатуры. Сильное переутомление сердечной мышцы может оставить после себя стойкие изменения приводя к диффузному развитию в миокарде соединительной ткани»

Это представление можно рассматривать как основу концепции «ремоделирования миокарда»

[Ланг Г.Ф. Патогенез и патофизиология недостаточности кровообращения. Государственное издательство биологической и медицинской литературы., 1936. 132 с.]





По мнению В.Х.Василенко и в конкретном случае недостаточность выделить ведущий патогенетический сосудов и нейро-гуморального звена. изучения газового обмена, функции при нагрузке и после нее.

Эту теорию патогенеза и предложенную классификацию сердечной недостаточности приняли на XII Всесоюзном съезде терапевтов.

В 2001 г. АСС совместно с НУНА предложили объединить классификации СН Н.Д.Стражеско и В.Х.Василенко и классификацию НУНА.



Н.Д. Стражеско в каждом кровообращения нельзя фактор – изменения сердца, Отмечали необходимость нервной системы в покое и

КАРДИОРЕНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ («отечная»)

- Существовала до 60-х годов.
- Данная концепция патогенеза СН давала веское обоснование к лечению больных сердечными гликозидами и диуретиками - основными средствами терапии того времени.
- Применение сердечных гликозидов у пациентов с СН сопряжено с риском развития тяжелых побочных эффектов.
- Сердечные гликозиды рекомендованы для пациентов с СНнФВ при нарушениях ритма (хроническая фибрилляция предсердий) и без таковых.
- Сердечные гликозиды применяются в комбинации с бета-блокаторами с тщательным контролем ЧСС.

[Дядык А.И., Багрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. «Регион», 2005.-522 с.]

ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ СН

В отличие от остальных средств терапии, эффект диуретиков на заболеваемость и смертность пациентов с СН в длительных исследованиях не изучался.

Тем не менее, применение этих препаратов убирает симптомы, связанные с задержкой жидкости (периферические отёки, одышку, застой в лёгких), что обосновывает их использование у пациентов с СН независимо от ФВ ЛЖ.

Диуретики вызывают быстрое улучшение симптомов СН в отличие от других средств терапии СН.

Оптимальной дозой диуретика считается та низшая доза, которая обеспечивает поддержание пациента в состоянии эуволемии, т.е. когда ежедневный приём мочегонного препарата обеспечивает сбалансированный диурез и постоянную массу тела.

Влияние терапии диуретиками - мощный стимулирующий фактор, активирующий РААС. Наиболее принципиальное значение они имеют в случае развития гиперренинемии при легкой и умеренной СН и относительно сохранном почечном кровотоке.

У пациентов с СН диуретики должны применяться только в комбинации с БАБ, иАПФ/БРА/АРНИ, АМКР.

Возможен комбинированный прием нескольких диуретиков (петлевой+тиазидный; петлевой+калийсберегающий).

[Гуревич М.А., Архипова Л.В., Бувальцев В.И. Диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. - 2008. - №3 (71). - С. 76-81

Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. Eur Heart J. 2023;44:411-21.]

КАРДИОЦИРКУЛЯТОРНАЯ МОДЕЛЬ

- Существовала в 80-е годы.
- Считалось, что снижение сократительной способности сердца приводит к стойкой констрикции периферических артерий и вен с последующим повышением пред- и постнагрузки, дальнейшим ухудшением функции сердца с развитием его гипертрофии и дилатации и уменьшением периферического кровотока в различных органах и тканях.
- Обоснование расстройств гемодинамики в качестве основного механизма развития СН послужило причиной появления и широкого применения в клинической практике тех лет периферических вазодилататоров и негликозидных инотропных средств.
- Однако дальнейшее более углубленное изучение многих гемодинамически активных агентов заставило отказаться от их широкого применения при СН ввиду опасности развития побочных явлений и отрицательного влияния на заболеваемость и смертность больных с СН.

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ СН – XXI век

Ведущая роль в развитии СН отводится нейро-гуморальным нарушениям:

- Симпатическая регуляция
- Ренин-ангиотензиновая система
- Система вазопрессина
- Система натрийуретических пептидов
- Система эндотелина-1
- Системы цитокинов и др.

[Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure/ N.Ingl.J.Med.-2001.-Vol345.-P1689-97]

РОЛЬ РААС в развитии СН

- РААС рассматривали как систему исключительно нейроэндокринную.
- В настоящее время общеизвестно, что наиболее принципиальные взаимодействия и эффекты РААС происходят на тканевом и клеточном уровнях. Обоснованием наличия тканевых (локальных) РААС послужило представление биохимических доказательств присутствия всех компонентов этой системы (ангиотензиногена, ренина, АПФ, А-II и ангиотензиновых рецепторов) в различных органах и тканях, включая сердце и почки.
- Остается не до конца ясно, являются ли эти компоненты локально продуцируемыми или же результатом доставки их из плазмы.

[Peach MJ. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1977;57:313-70.
Sealey JE, Laragh JH. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. In: Laragh J.H., Brenner B.M. (eds). *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press 1990;1287-317].

ЭФФЕКТЫ ИАПФ и БРА при СН

- снижение пред- и постнагрузки за счет расширения периферических сосудов;
- снижение АД и ЧСС;
- увеличение сократительной способности миокарда и улучшение диастолического наполнения желудочков;
- уменьшение дилатации камер сердца, регресс гипертрофии миокарда, т.о. замедление процессов ремоделирования миокарда;
- диуретическое и нефропротекторное действие;
- устранение и предотвращение электролитного дисбаланса;
- антиаритмическое действие;
- улучшение функции эндотелия сосудов;
- антиишемический эффект

ДОЗИРОВАНИЕ ИАПФ при СН

- ИАПФ рекомендуются всем пациентам с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти – (I A)

	Начальная доза	Целевая доза
Каптоприл	6,25 мг × 3 раза в день	50 мг × 3 раза в день
Эналаприл	2,5 мг × 2 раза в день	10-20 мг × 2 раза в день
Лизиноприл	2,5-5 мг однократно	20-35 мг однократно
Рамиприл	2,5 мг однократно	5 мг × 2 раза в день, либо 10 мг однократно
Периндоприл	2,5 мг однократно	10 мг однократно
Фозиноприл	5 мг 1-2 раза в день	10-40 мг в день

[Docherty KF, Lam CSP, Rakisheva A, et al. Heart failure diagnosis in the general community - Who, how and when? A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2023; 25(8):1185-98]

РОЛЬ НУП в развитии СН

- НУП был открыт в 1981 г.
- НУП - основной фактор, противостоящим эффектам РААС, САС и вазопрессину.
- В настоящее время данную систему составляют три основных пептида: предсердный (С-терминальный пептид, в активном состоянии имеет 28 аминокислотных остатков), мозговой (имеет 32 аминокислотных остатка) и натрийуретический пептид ЦНС (не имеет рецепторов в почках и не играет какой-либо заметной роли при СН).
- В отличие от него предсердный и мозговой синтезируются в кардиомиоцитах, обладают одинаковым механизмом действия и функционируют как двойная сердечная пептидная натрийуретическая система.
- Основным стимулом к их выделению является растяжение предсердий и повышение трансмурального предсердного давления.

АРНИ при СН

- АРНИ – относительно новый класс , одновременно влияющий как на активность РААС, так и на активность системы натрийуретических пептидов.
- На сегодняшний день единственным представителем АРНИ является сакубитрил/валсартан, в котором удалось соединить 2 субъединицы, состоящие из молекул валсартана (блокатора рецепторов к ангиотензину) и сакубитрила (ингибитора неприлизина).
- Соответственно блокада рецепторов к ангиотензину снижает активность РАС, а ингибирование неприлизина приводит к замедлению деградации натрийуретических пептидов и брадикинина.

АРНИ при СН

- Учитывая известные эффекты системы натрийуретических пептидов, можно предположить их ключевое значение в сохранении компенсированного состояния больных с начальными признаками СН, в первую очередь, за счет сохранения почечного гомеостаза и блокады РААС в условиях сниженного сердечного выброса. В связи с этим терапевтические мероприятия, направленные на усиление эффектов натрийуретических пептидов у данного контингента больных могут удлинять период бессимптомной дисфункции ЛЖ и откладывать развитие тяжелой СН.

АРНИ при СН

В итоге двойного механизма действия:

- снижается системная вазоконстрикция,
- уменьшается фиброз и гипертрофия сердца и сосудов,
- повышается диурез и натрийурез,
- превалируют вазодилатирующие эффекты, направленные против развития дезадаптивного ремоделирования ЛЖ.

АРНИ при СН

При переходе с ИАПФ на АРНИ необходимо:

- Предварительная отмена ИАПФ за 36 часов,
- Если доза эналаприла составляла менее 10 мг /сут, а валсартана менее 160 мг/сут, то начальная доза АРНИ 24/26 мг дважды в сутки,
- Если доза эналаприла была более 10 мг/сут, а валсартана более 160 мг/сут, то начальная доза АРНИ 49/51 мг дважды в сутки,
- Обязательное мониторирование АД,
- Обязательный контроль функции почек (СКФ, креатинин) через 1 и 2 недели лечения.

АРНИ при СН

- Рекомендуются всем пациентам с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний с целью снижения риска госпитализации из-за СН и смерти – (I B)
- Должны быть рассмотрены как предпочтительные по сравнению с иАПФ у пациентов с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти (IIa- B)

[McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44(37):3627-39.

Ракишева А.Г., Куанышбекова Р.Т. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности 2023 года. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5841]

SGLT2 при СН

- Одним из наиболее существенных изменений в обновленных руководствах стал пересмотр рекомендаций для пациентов с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ путем включения **эмпаглифлозина и дапаглифлозина** в качестве препаратов первой линии (**IA по ЕОК**). Это стало возможным после получения результатов двух мультицентровых рандомизированных исследований, EMPEROR-PRESERVED и DELIVER, а также их метаанализа.
- Еще одно РКИ, EMPULSE, связанное с ранним началом применения **эмпаглифлозина** у пациентов, госпитализированных по поводу острой СН, также продемонстрировало его эффективность в улучшении клинических исходов. Более того, эффективность эмпаглифлозина в сравнении с плацебо была независимой от ФВ ЛЖ и от наличия/отсутствия сахарного диабета (стратифицированный коэффициент "win ratio" составил 1,36, 95% ДИ: 1,09-1,68; P=0,0054), тогда как безопасность была сопоставимой в группах сравнения.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА при СН

Одно из ведущих мест в развитии нейрогуморального звена СН отводится альдостерону. Спинолактон противодействует действию альдостерона и может привести к уменьшению фиброза и улучшению функции левого желудочка. Кроме того, спинолактон снижает скорость обновления внеклеточного матрикса и содержание коллагена в миокарде, а также улучшает эндотелиальную вазомоторную дисфункцию — механизмы, которые, как известно, влияют на прогрессирование СН. Таким образом, учитывая вышеупомянутые полезные свойства спинолактона, были проведены обширные исследования для изучения влияния спинолактона на СНсФВ.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА при СН

Влияние **спиронолактона** (неспецифический антагонист альдостерона) на развитие СН было продемонстрировано в ряде исследований, проводившихся в начале 90-х годов XX века. По результатам исследования EMPHASISHF (для пациентов с СНсФВ) и EMPHASIS-HF (для пациентов с СНснФВ) лечение **спиронолактоном** привело к 30% снижению смерти и 35% снижению госпитализации по поводу СН в течение 2 лет от начала лечения. Эти преимущества были дополнительными к уже достигнутому на фоне стандартного лечения, включающего ИАПФ.

[Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709–717]

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА при СН

В исследовании EPHEBUS (данные 1999-2001 гг.) лечение эплереноном (специфический антагонист альдостерона) (до 50 мг в сутки) привело к 27% снижению кардиоваскулярной смерти или госпитализации по поводу СН. Было также выявлено снижение уровня смертности от всех причин (24%), кардиоваскулярной смертности (24%), общей частоты госпитализаций (23%) и госпитализаций по поводу СН (42%). Эти преимущества терапии были установлены в течение 21 месяца от начала лечения и были дополнительными к уже достигнутому посредством стандартной терапии, включающей ИАПФ и бета-блокатор.

[Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11–21].

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА при СН

К основным побочным эффектам при применении спиронолактона и эплеренона относят:

- Гиперкалиемию (что требует тщательного контроля на фоне применения в комбинации с ИАПФ)
- Повышение уровней креатинина
- Гинекомастию (реже у эплеренона)
- Эректильную дисфункцию (реже у эплеренона)

ФИНЕРЕНОН при СН

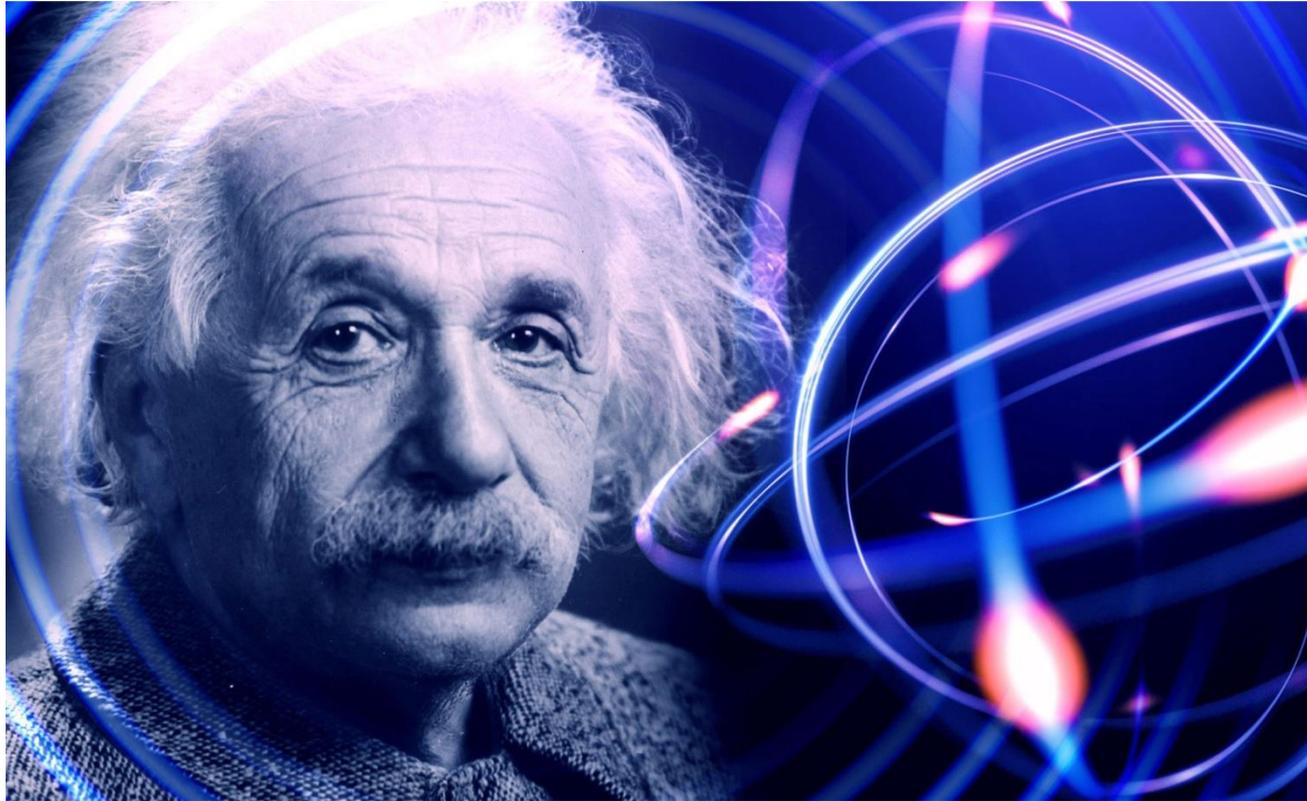
- Еще одним препаратом, рекомендованным в обновленных руководствах (IA по ЕОК), был **селективный нестероидный антагонист альдостерона, финеренон**, изученный в двух РКИ (FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD) у пациентов с диабетической болезнью почек.
- В исследовании FIDELIO-DKD финеренон значительно снижал риск развития почечной недостаточности на 18% по сравнению с плацебо (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,73-0,93; $p=0,001$) при медиане наблюдения 2,6 года.
- Хотя применение финеренона не показало статистически значимого снижения числа госпитализаций по поводу СН по сравнению с плацебо (ОР 0,86, 95% ДИ: 0,68-1,08), его использование было связано с уменьшением частоты возникновения основной вторичной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и госпитализацию по поводу СН (ОР 0,86, 95% ДИ: 0,75-0,98; $p=0,03$).
- Несмотря на то, что пациенты с СН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) и II-IV функциональных классов по NYHA были исключены из исследования, тем не менее пациенты с бессимптомным течением I функционального класса по NYHA могли быть включены в исследование.

[Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385:2252-63.

Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial.

Eur J Heart Fail. 2022;24:996-1005]

Наука не является и никогда не будет являться законченной книгой. Каждый важный успех приносит новые вопросы...



А.Эйнштейн