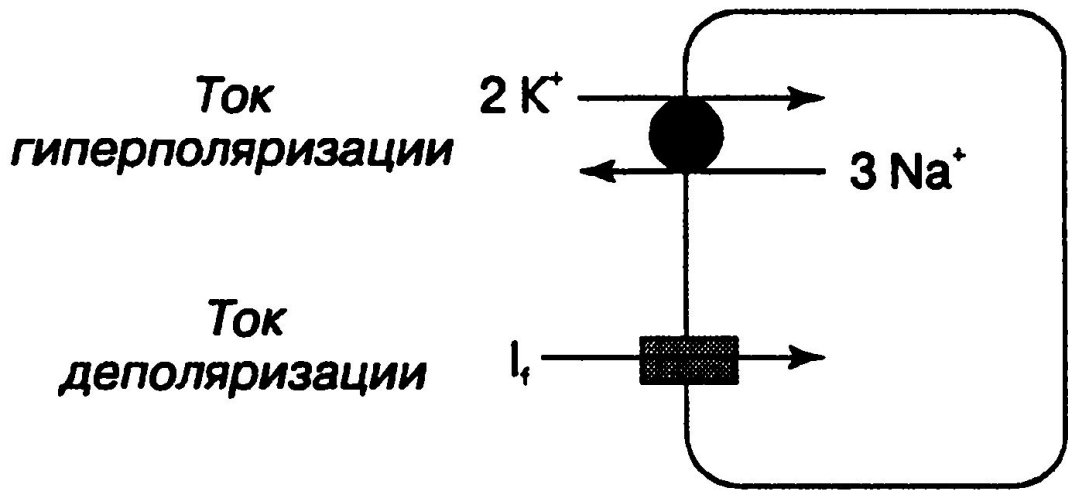
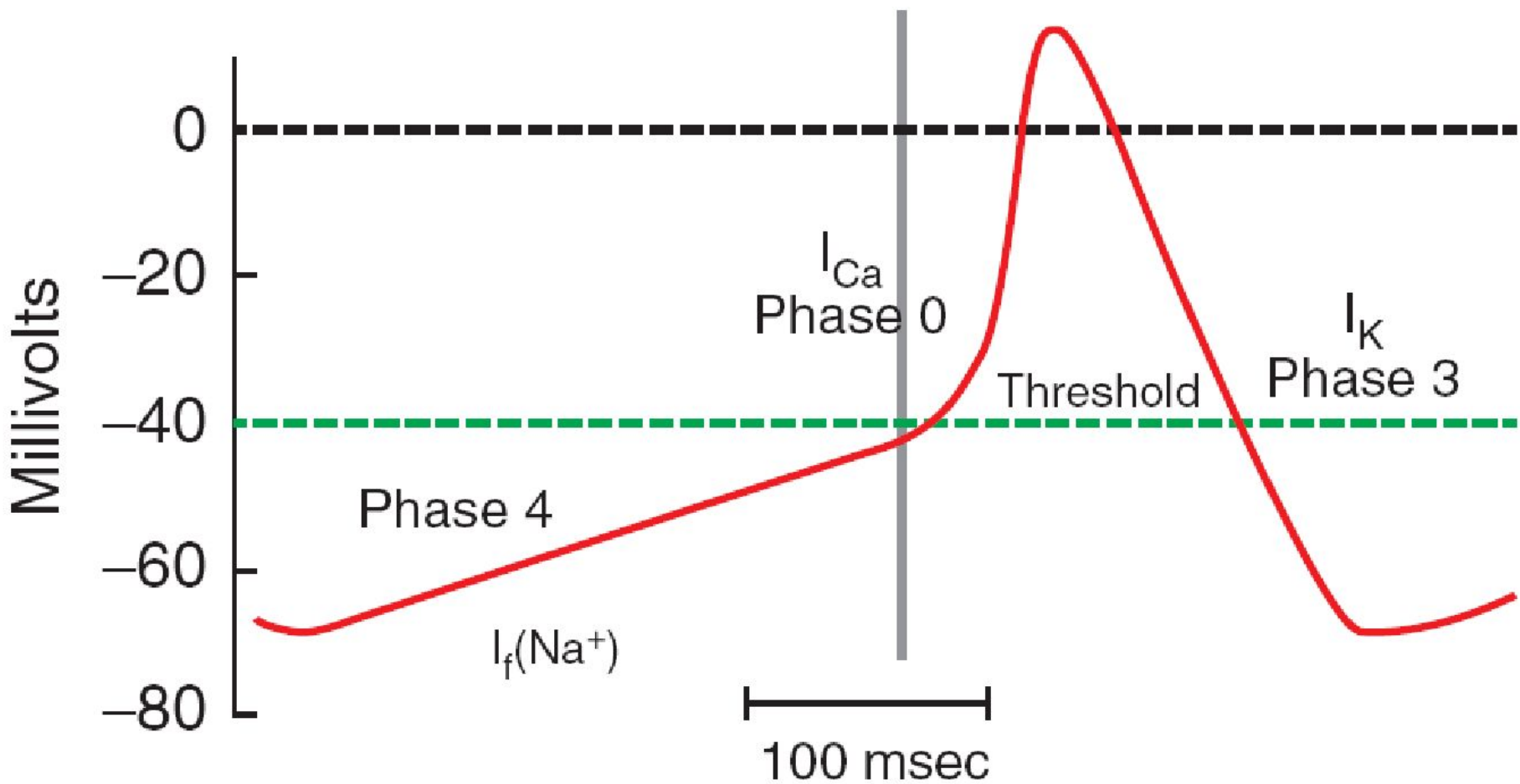


I_f – ток

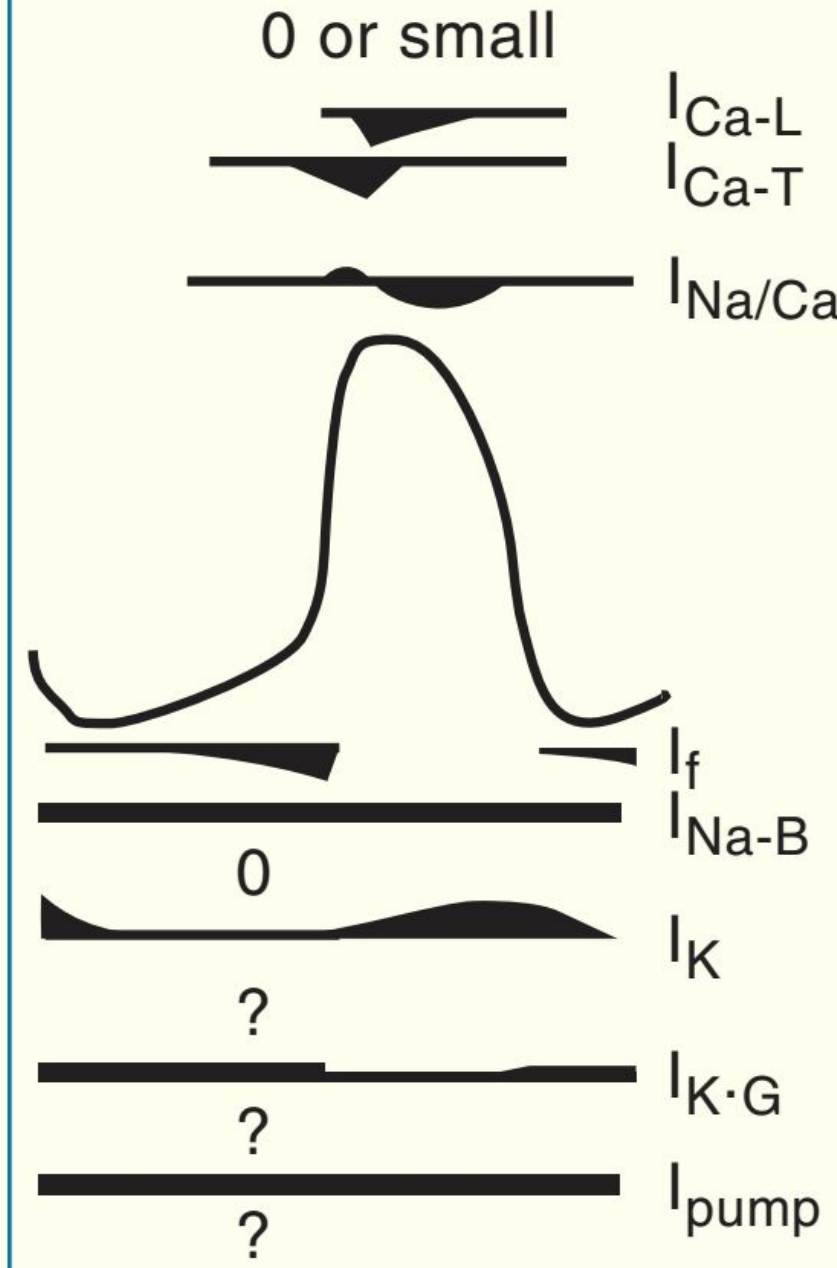
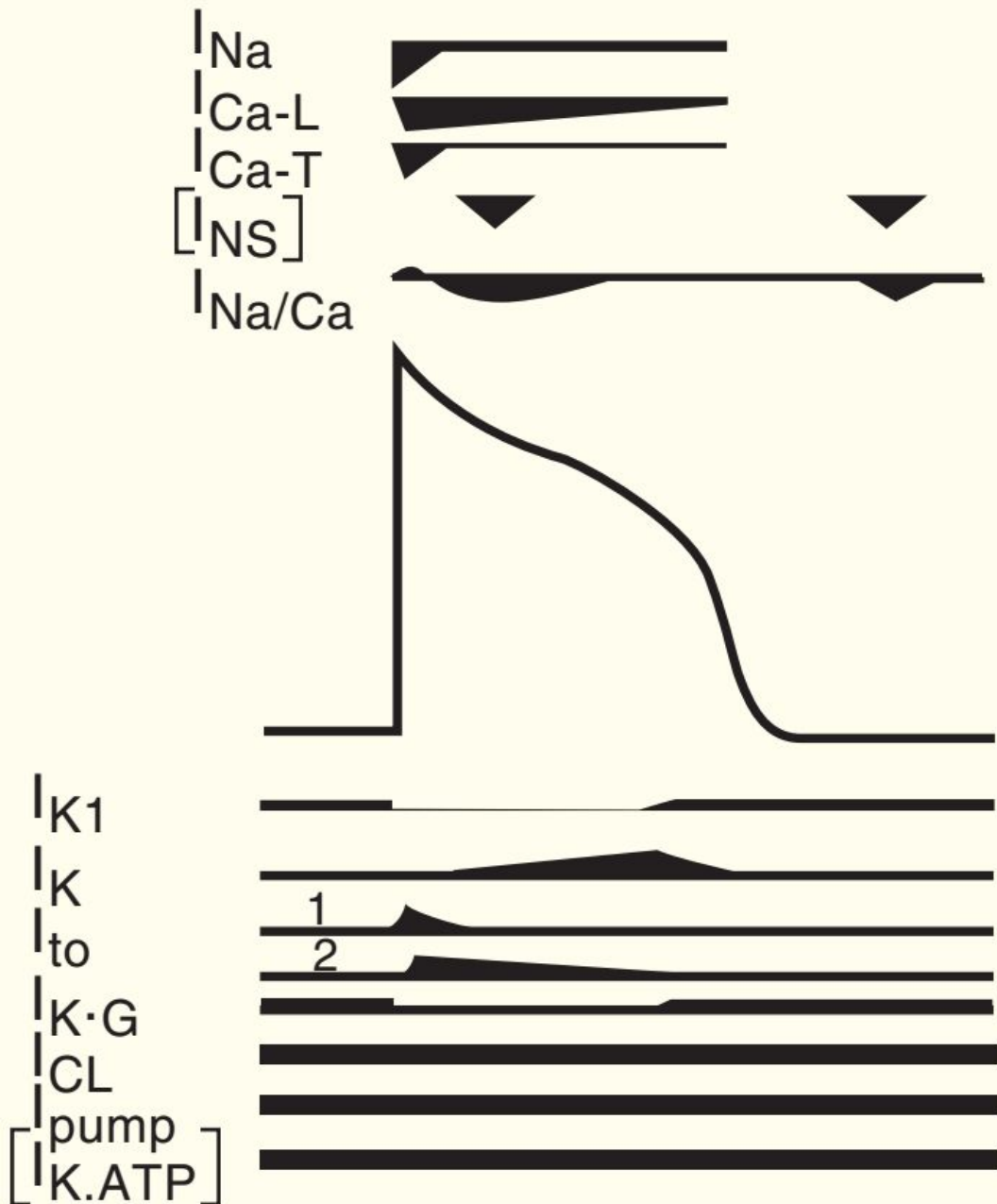
-50mV – Ca-каналы Т-типа

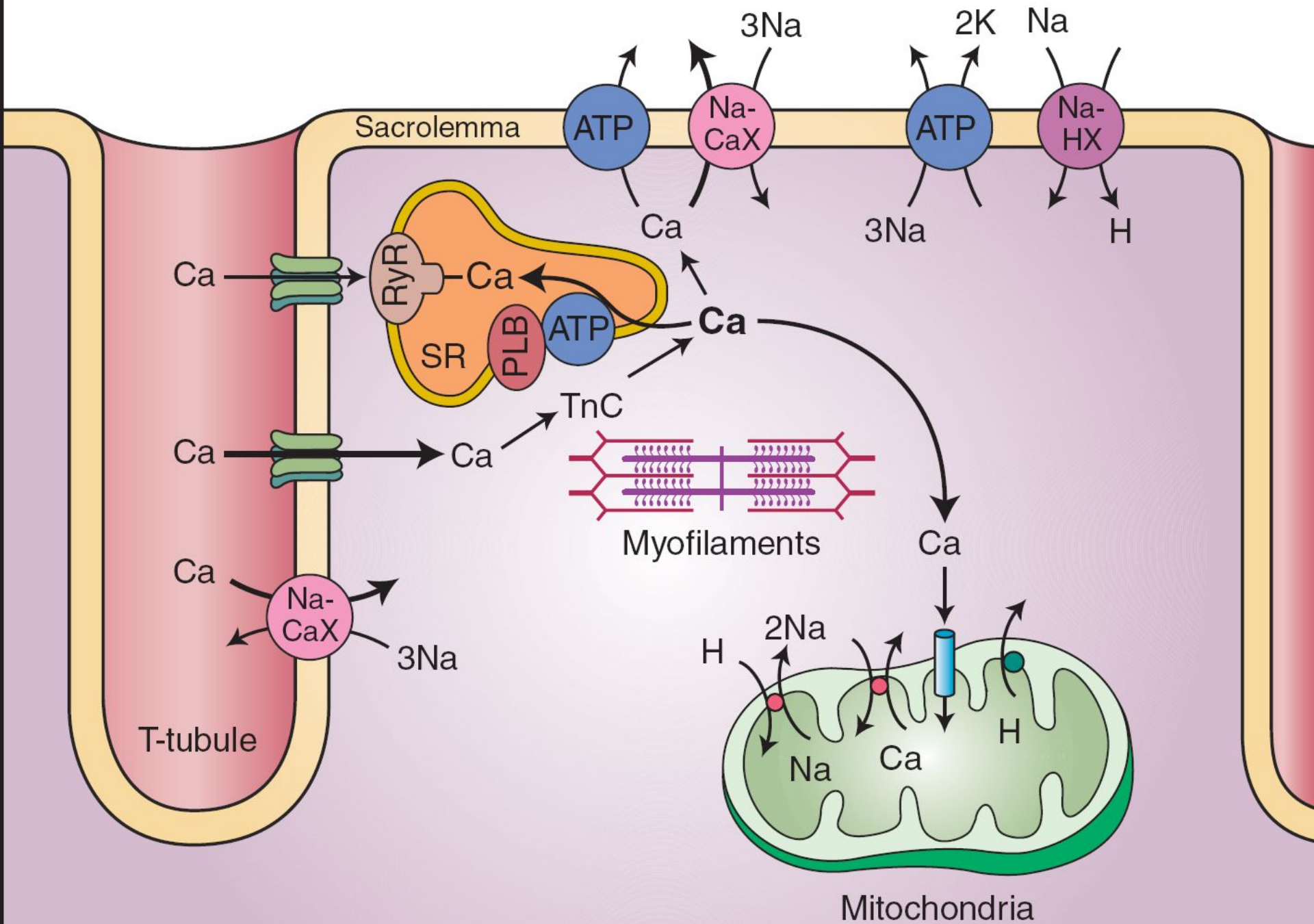


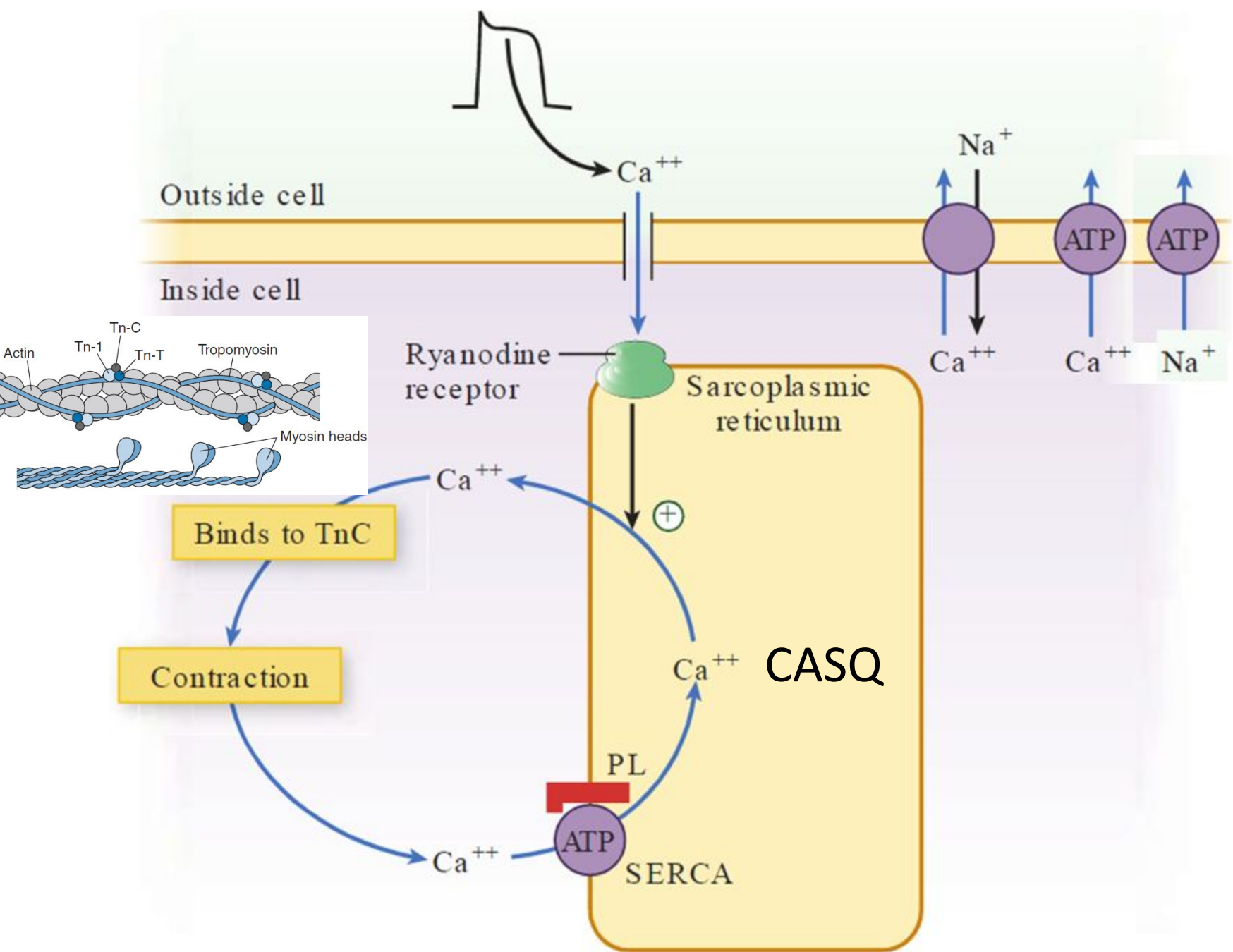


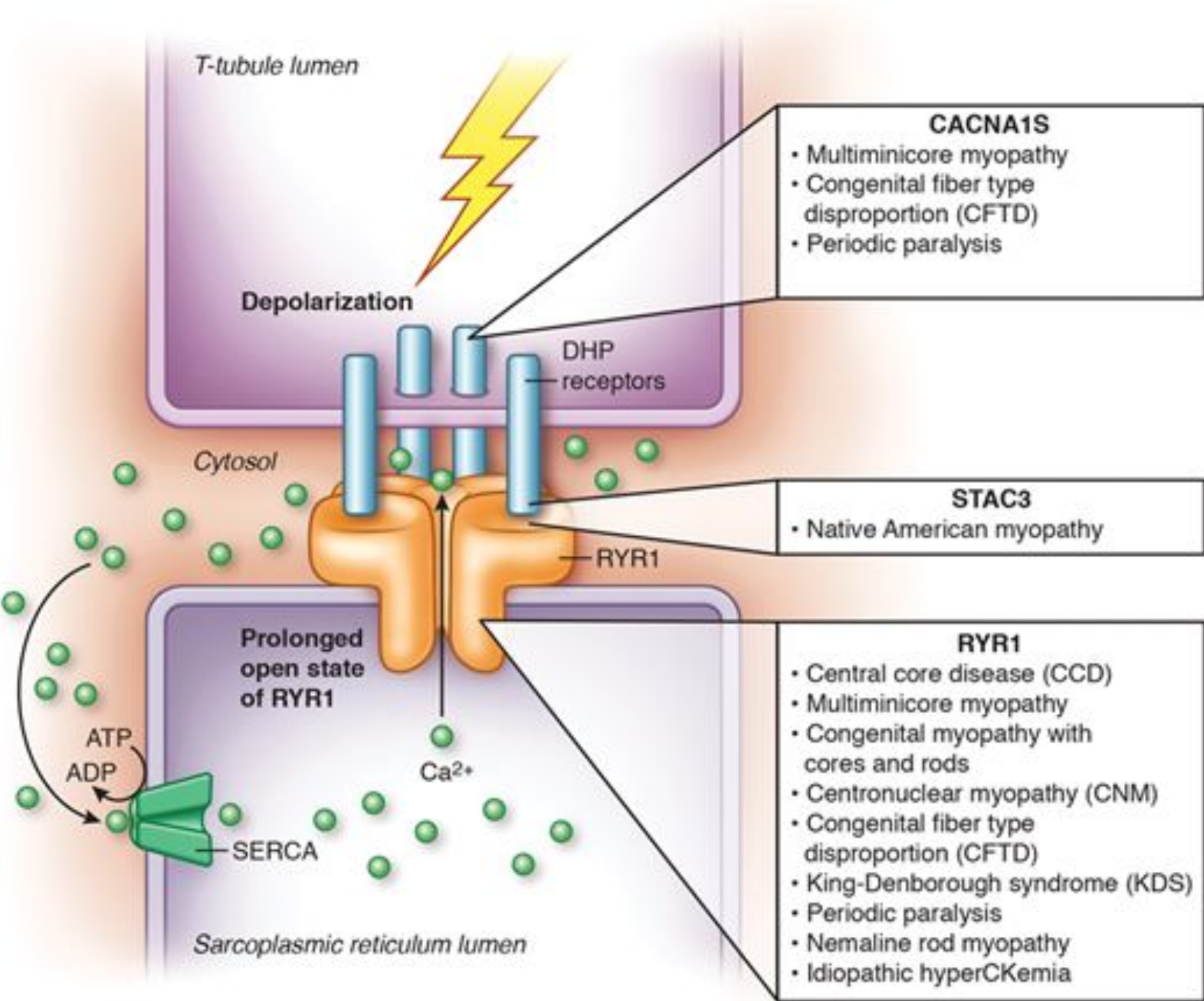
Atrial & Ventricular Cells

Sinoatrial Node Cells



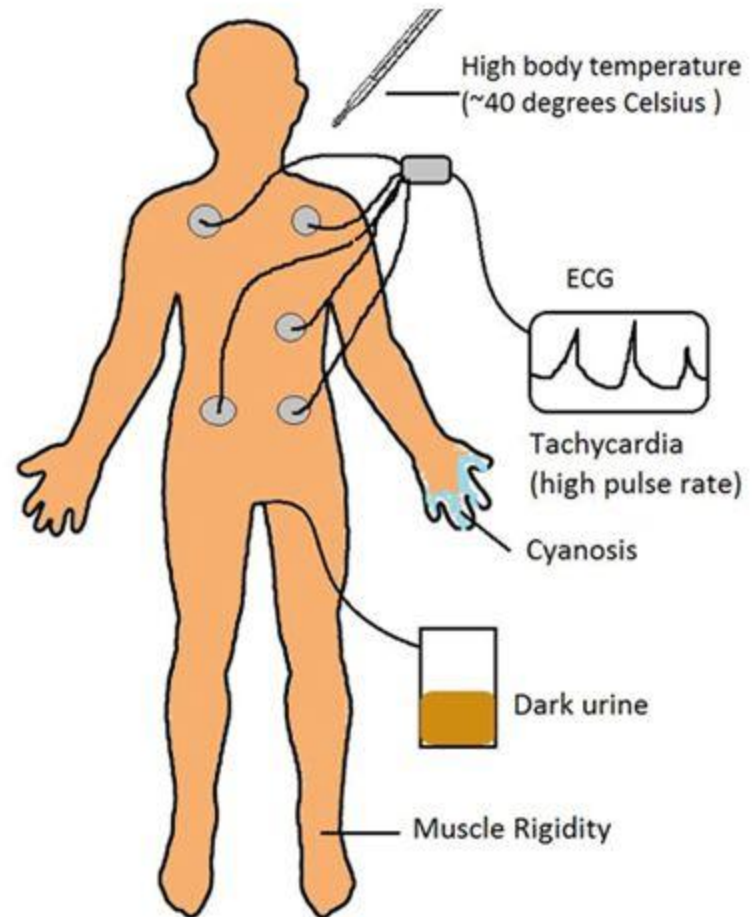






Late Clinical Signs of Malignant Hyperthermia

- Generalized skeletal muscle rigidity
 - Ability to generate ATP is nearly exhausted.
- Lactic acidosis
- Cyanosis
 - Low oxygen saturation
 - Skin appear to be purple or blue
- Dark urine
 - increased creatine kinase
- Temperature rise above 40°C
- Death



«Золотой стандарт» диагностики



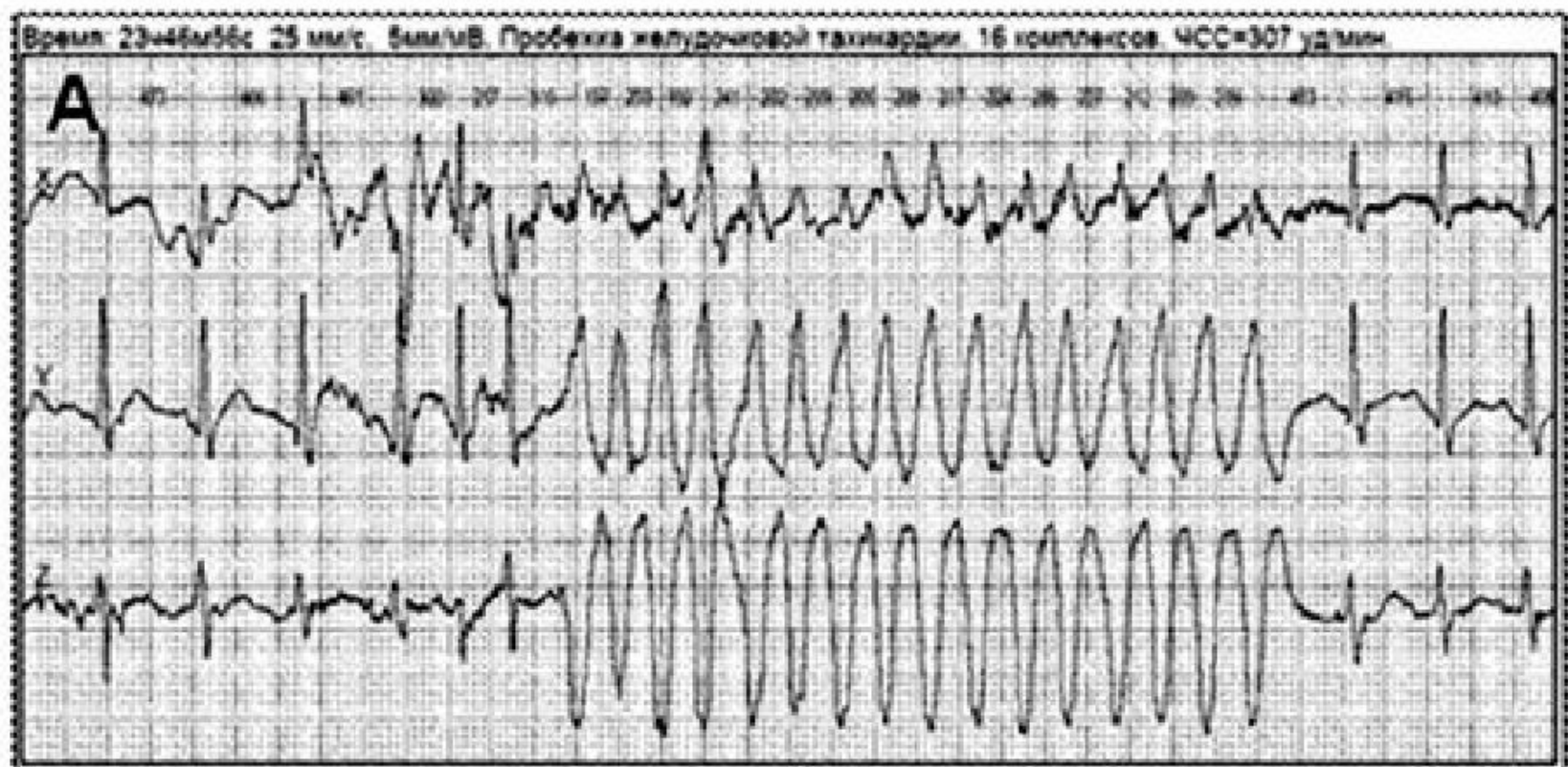
Установка для IVCT
(in vitro
contracture test)

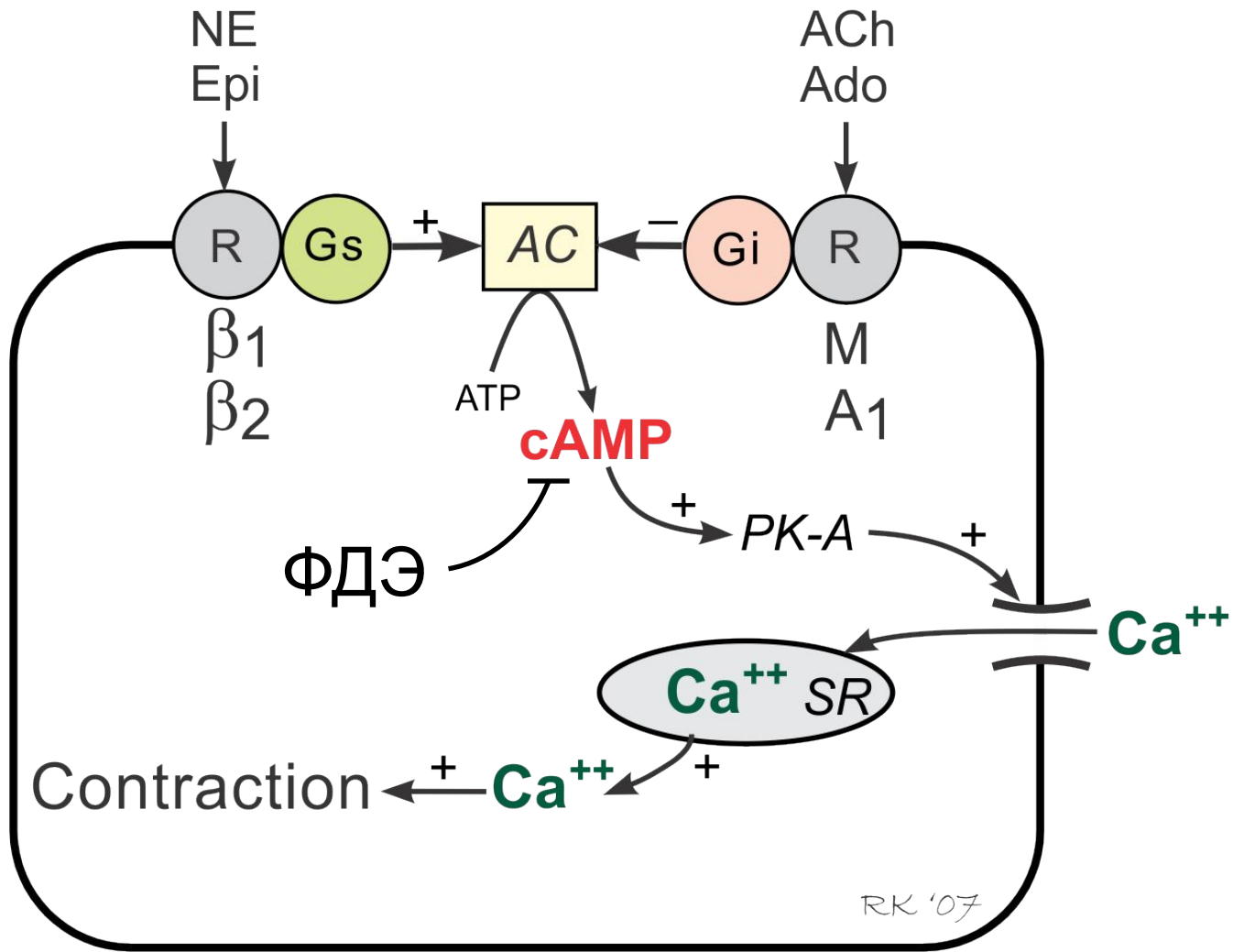
Таблица 18. Молекулярно-генетическая классификация катехоламин-зависимой желудочковой тахикардии

Тип	Ген	Кодируемый белок	Наследование	Распространённость
CPVT1	RyR2	Райнодиновый рецептор	Аутосомно-доминантное	65%
CPVT2	CASQ2	Кальсеквестрин	Аутосомно-рецессивное	3–5%

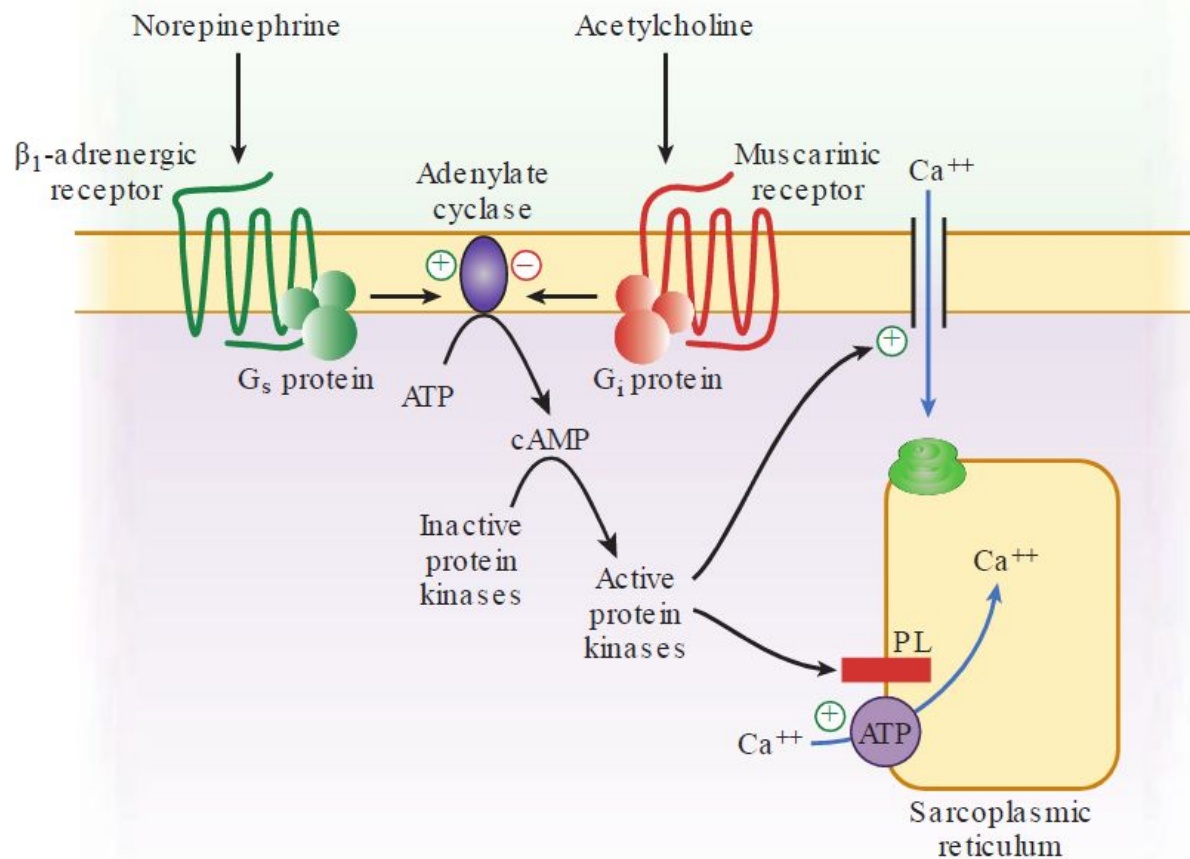
Примечание: CPVT — катехоламин-зависимая полиморфная желудочковая тахикардия (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*)

Рис. 35. Эпизоды катехоламин-зависимой полиморфной желудочковой тахикардии из 16 комплексов (А), 10 комплексов (Б), 11 комплексов (С), с частотой 260–307 уд./мин, зарегистрированные при суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру во время эмоционального стресса (напряженный разговор по телефону) у больного 36 лет

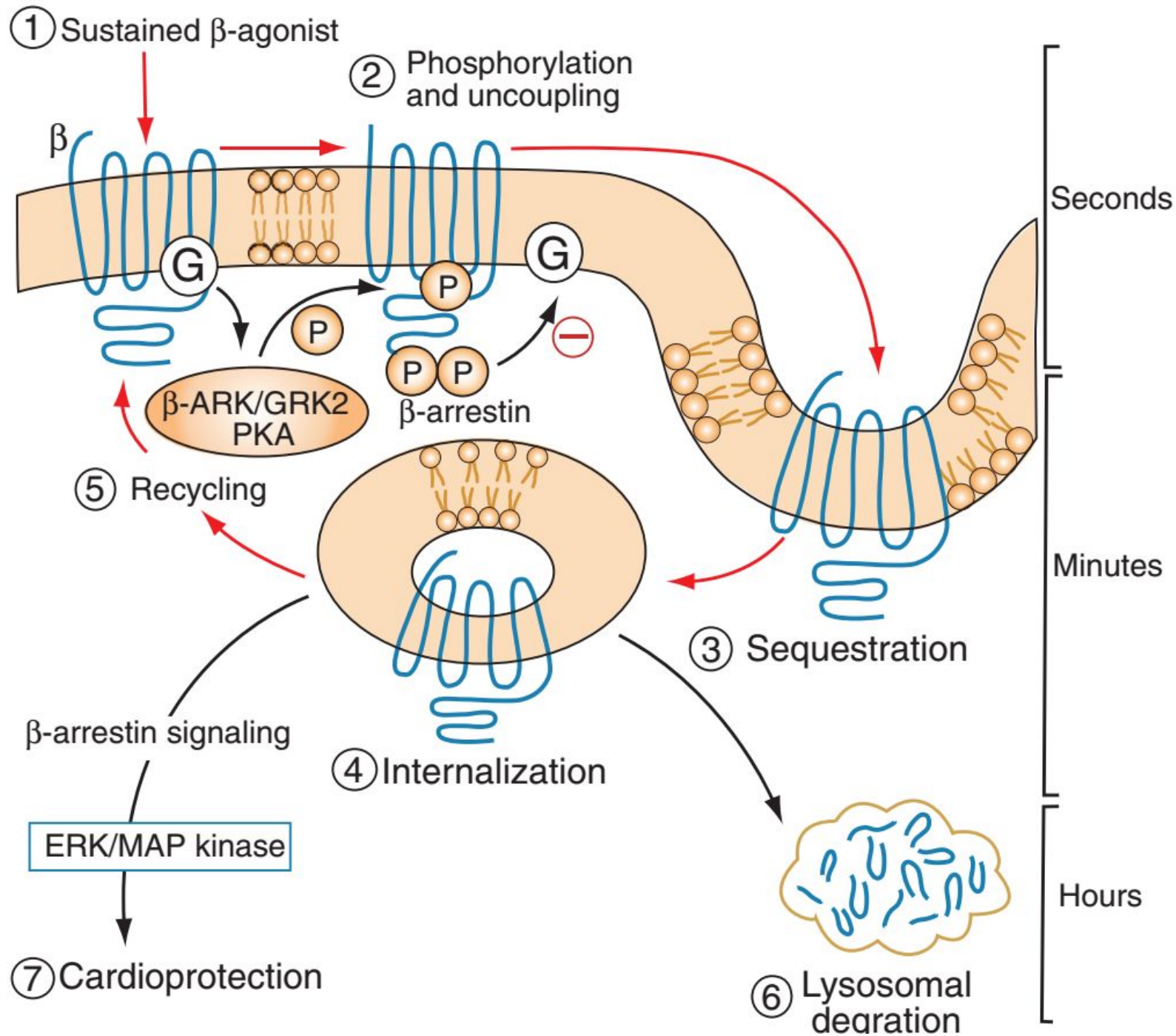


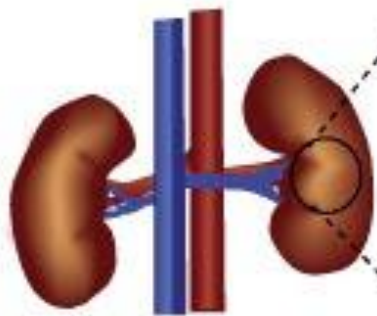


R, receptor; Gs and Gi, stimulatory and inhibitory G-proteins; AC, adenylyl cyclase; PK-A, protein kinase A; SR, sarcoplasmic reticulum; α and β , alpha and beta-adrenoceptors; Epi, epinephrine; NE, norepinephrine; ACh, acetylcholine; M, muscarinic receptor; A₁, adenosine (Ado)

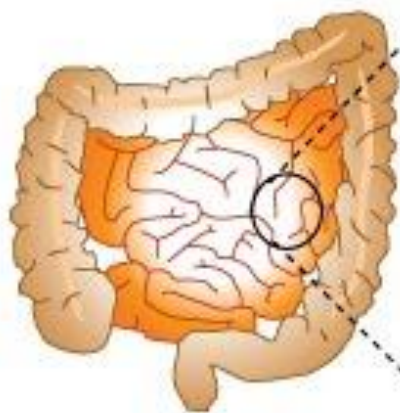
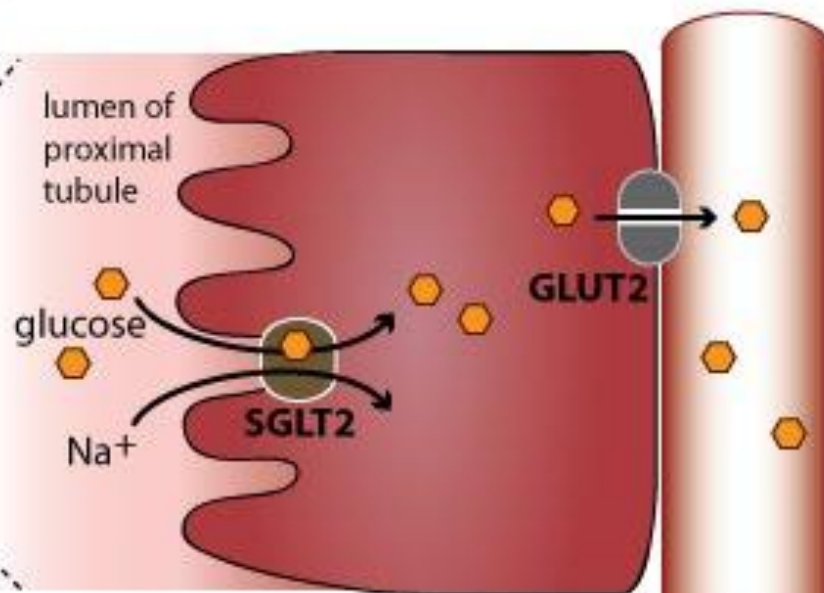


“The β -adrenergic-G-protein-adenylyl cyclase system is the most powerful mechanism to augment human cardiac performance. Chronic desensitization in heart failure must impair and weaken cardiac performance.”

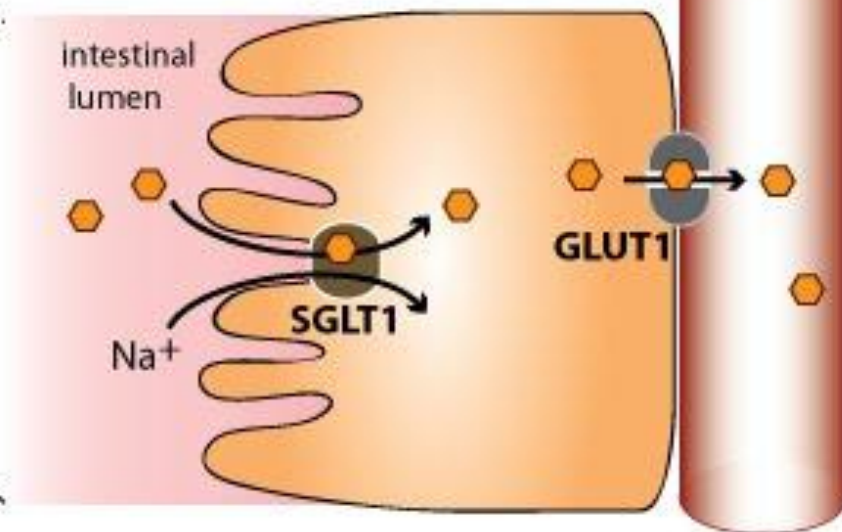




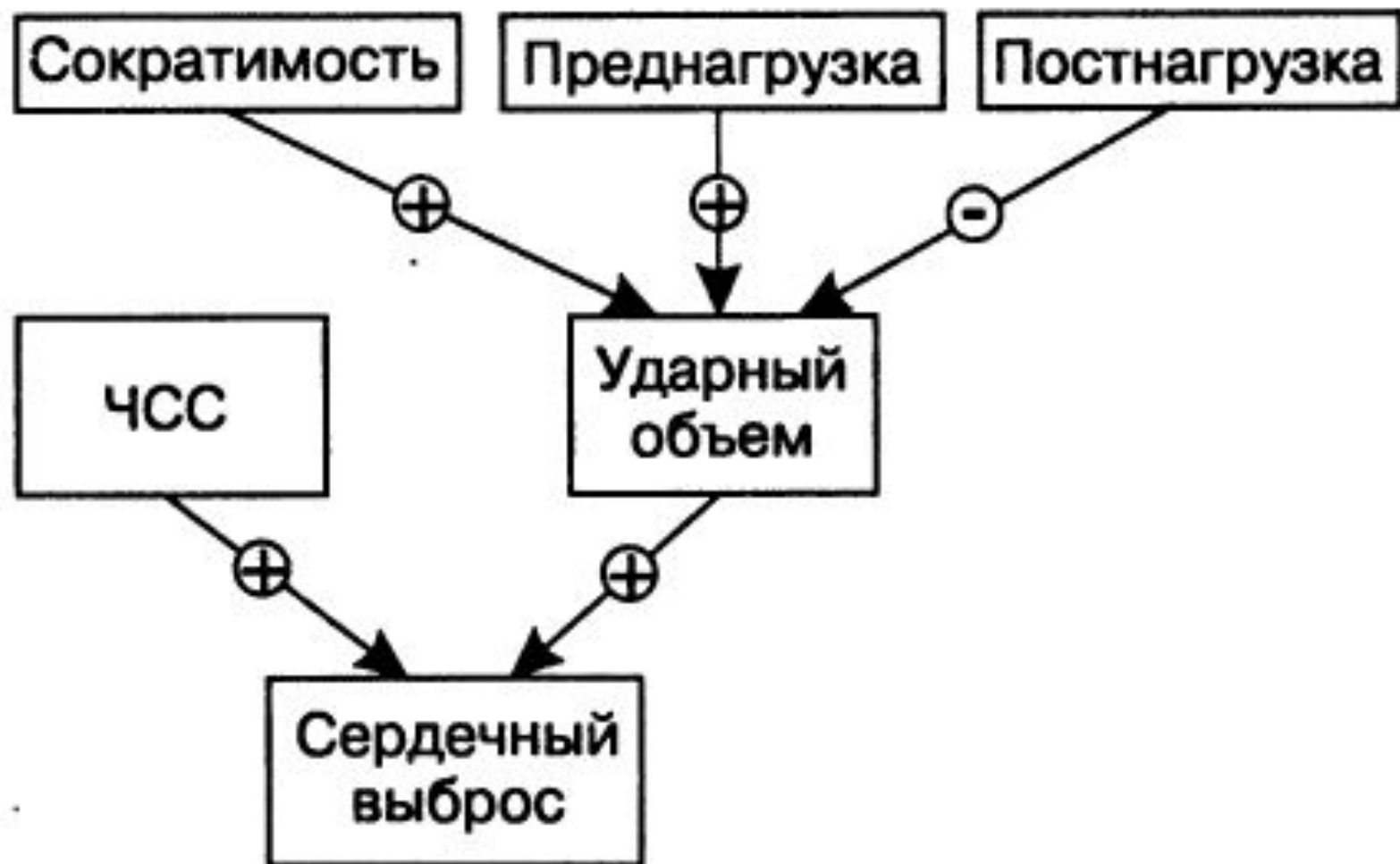
kidneys

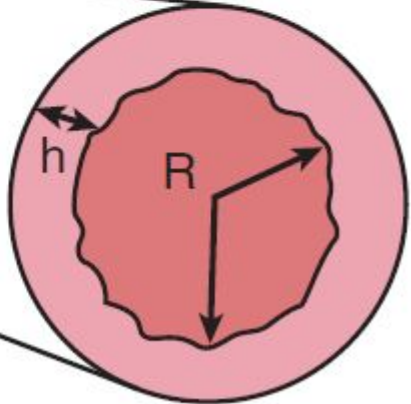
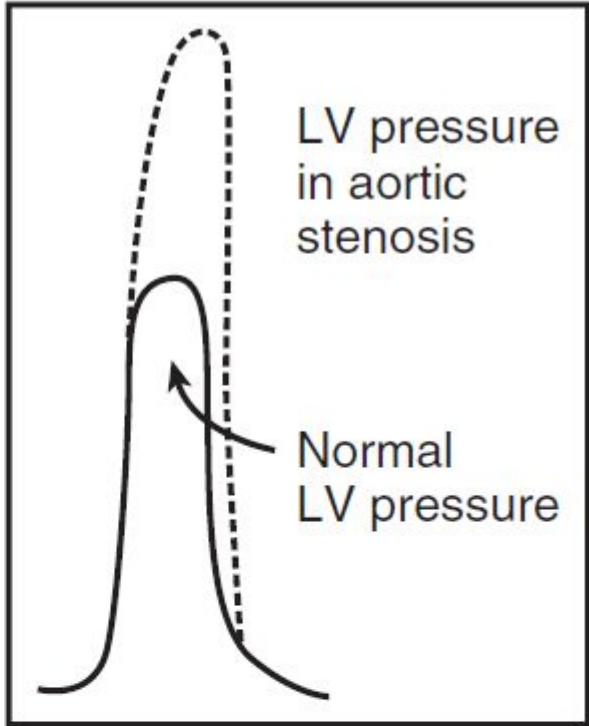
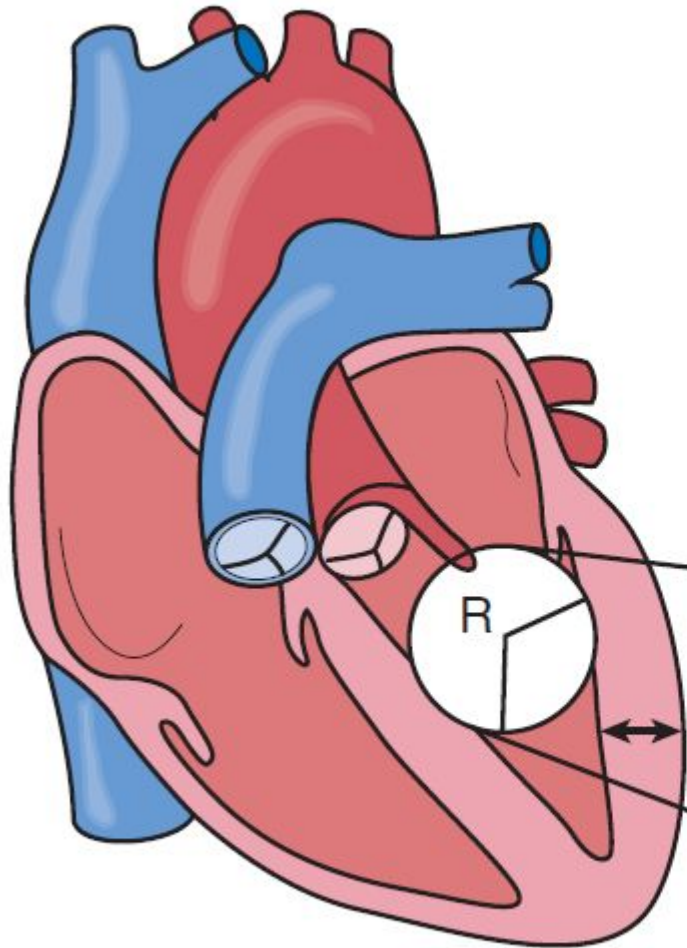


small intestine




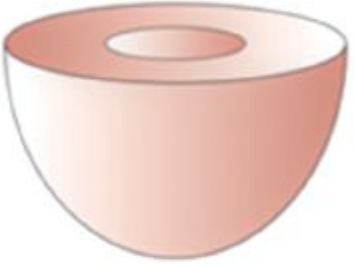
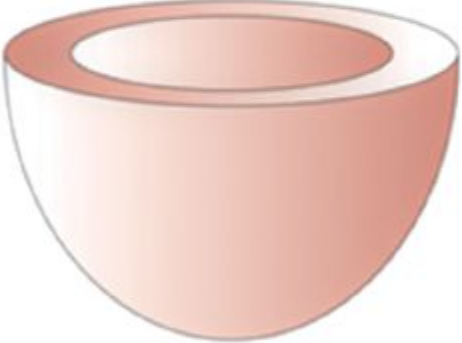
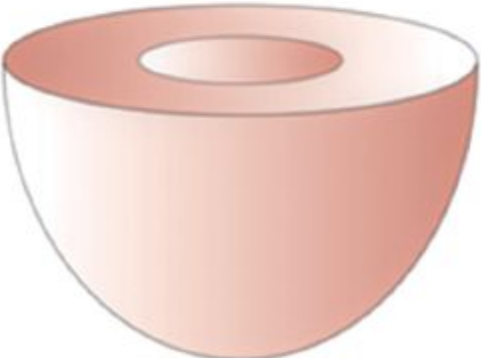
Эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин





(h)

$$\text{Wall stress} = \frac{\text{Pressure} \times \text{Radius}}{2 (\text{Wall thickness})}$$

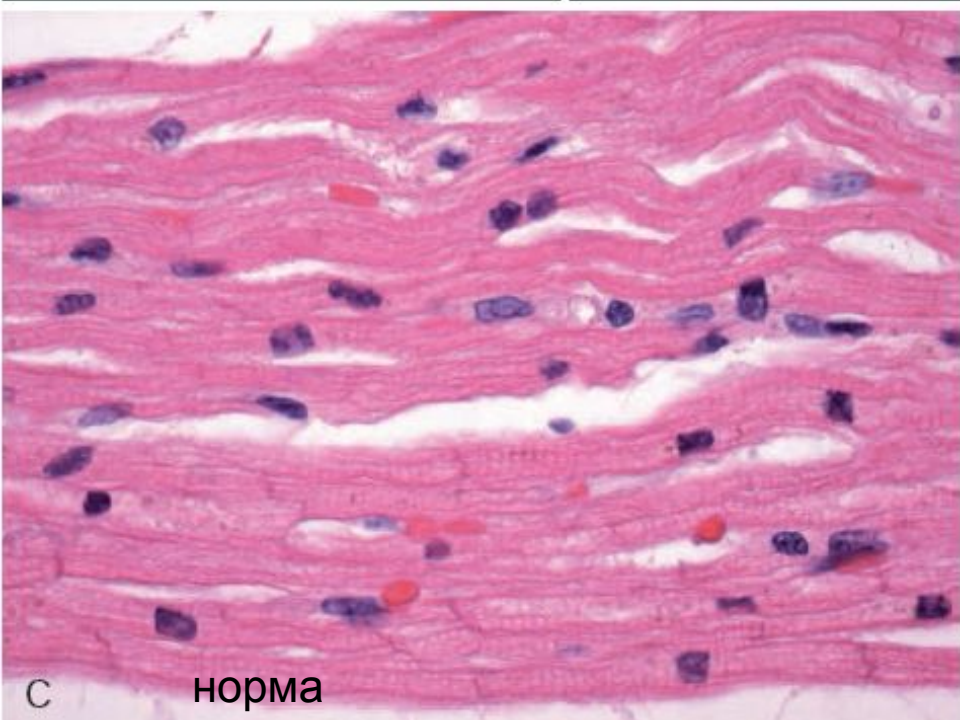
Normal	Physiological state	Physiological myocardial mass, diameter, wall thickness	
Concentric	Arterial hypertension Aortic stenosis	Increased wall thickness Normal/ increased myocardial mass Parallel organized sarcomeres	
Eccentric	Mitral valve regurge Dilative cardiomyopathy	Increased mass Increased chamber volume Wall thinning Longitudinal organized sarcomeres	
Combined	Myocardial infarction	Dilation in nonfunctioning areas Hypertrophy in functioning areas	



A

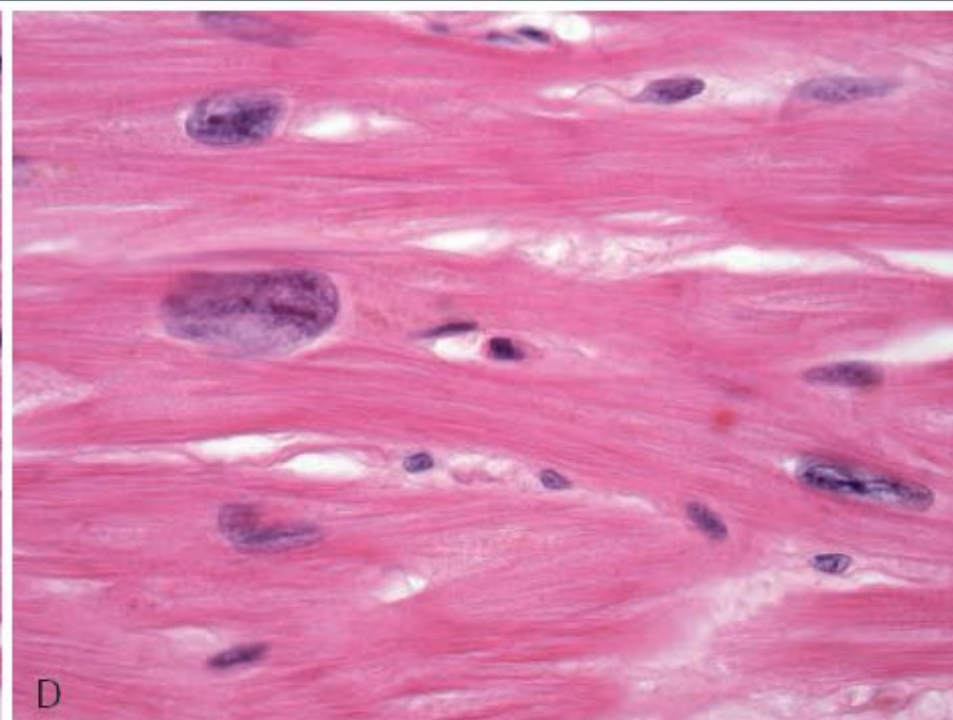


B

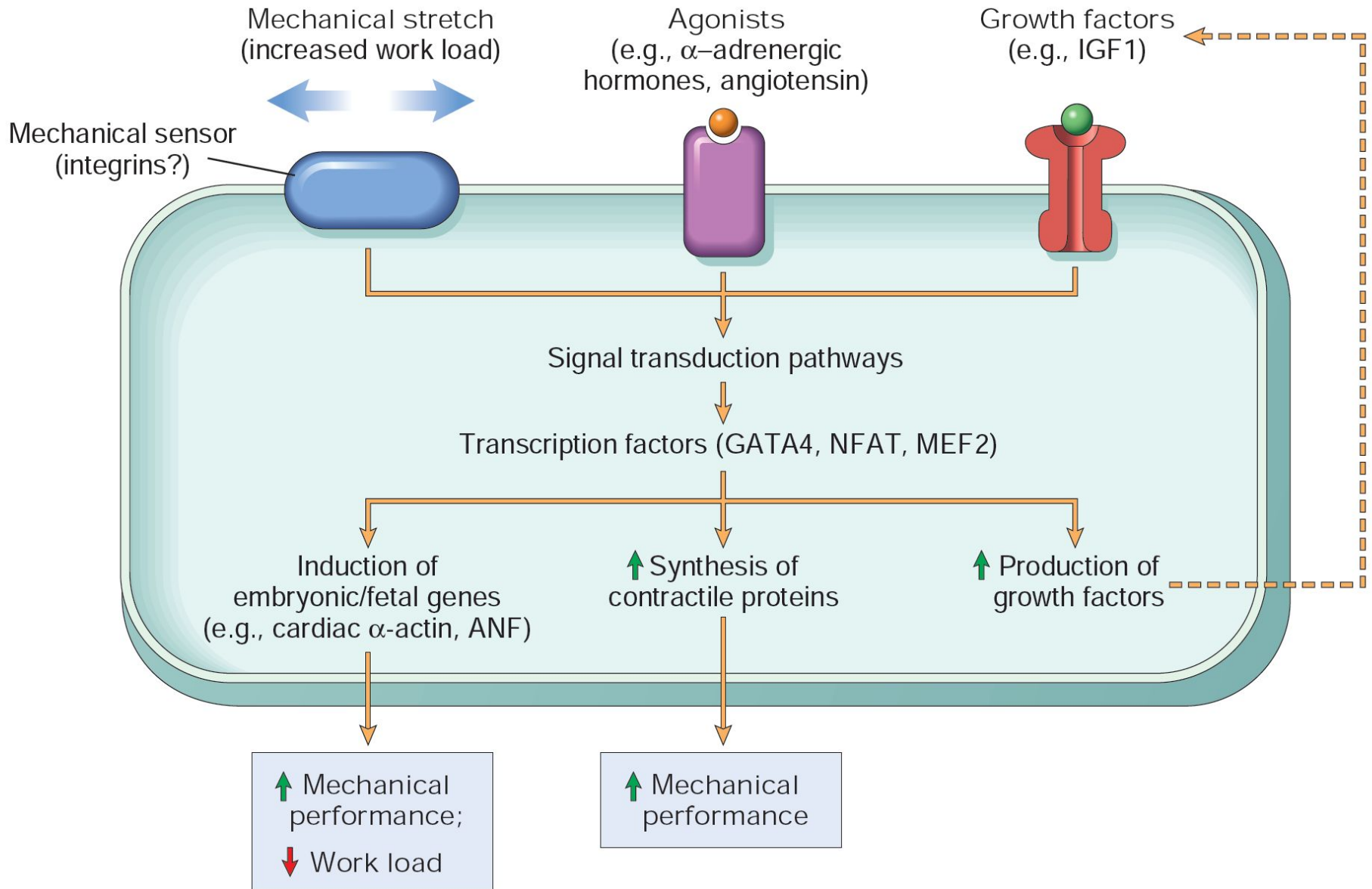


C

норма



D



ПАТОГЕНЕЗ ОСН

Triggers

Hypertension, ACS, arrhythmias, infections, renal dysfunction, nonadherence, medications

Amplifying mechanisms

Myocardial

Renal

Vascular

Neurohormonal

- Decreased CO
- Diastolic dysfunction
- Myocyte injury
- Mitral regurgitation
- Ventricular interdependence
- Tachycardia

- Sodium and volume retention
- Acute kidney injury
- RAAS activation

- Endothelial dysfunction
- Increased arterial stiffness
- Vasoconstriction
- Afterload contractility mismatch
- Volume redistribution
- Capillary leakiness

- RAAS activation
- SNS activation
- Oxidative stress
- Inflammation
- АДГ
- НУП

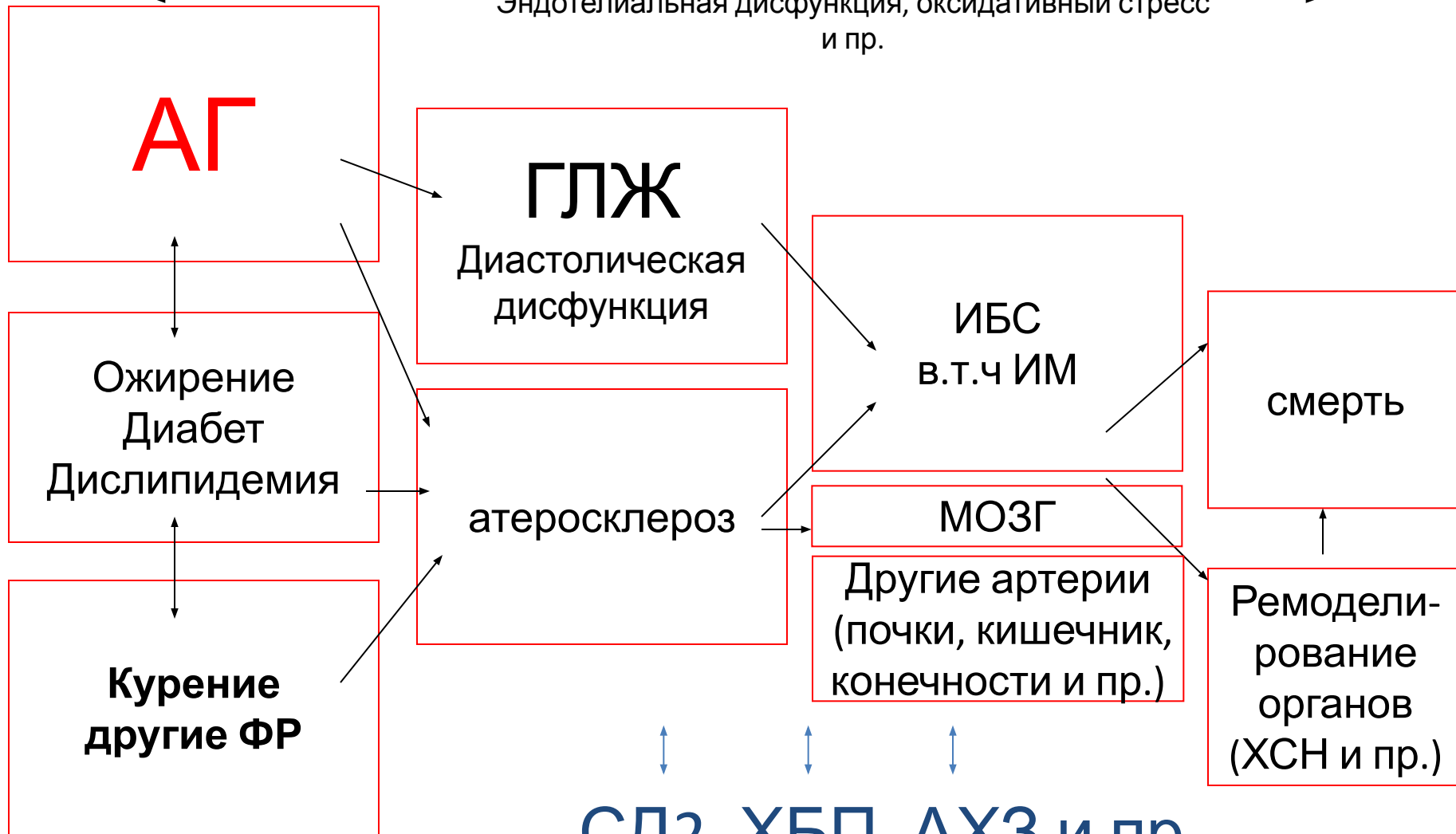
Congestion

End-organ dysfunction

гиперактивация нейрогуморальных систем



Эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс и пр.

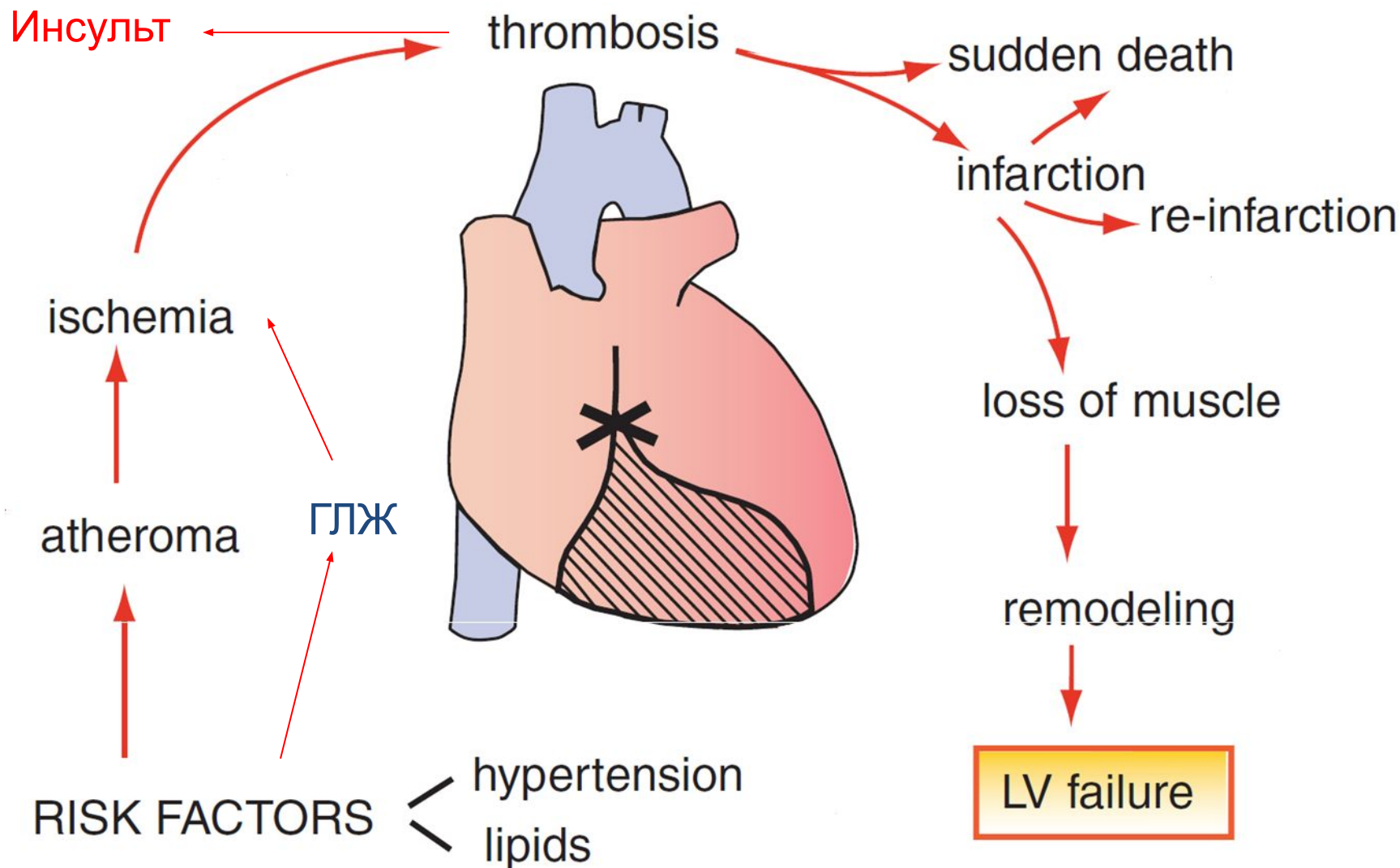


СД2, ХБП, АХЗ и пр.

МС

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЙ КОНТИНУУМ

Dzau and Braunwald, 1991



Хроническая СН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем.

Определение СН с сохраненной (СН-сФВ), средней (СН-срФВ) и сниженной (СН-нФВ) ФВ

Тип СН		СН-нФВ	СН-срФВ	СН-сФВ
Критерии	1	Симптомы ± Признаки ^а	Симптомы ± Признаки ^а	Симптомы ± Признаки ^а
	2	ФВЛЖ <40%	ФВЛЖ 40-49%	ФВЛЖ ≥50%
	3	-	1. Повышение уровня NP ^б ; 2. Как минимум один из дополнительных критериев: а. соответствующее структурное изменение (гипертрофия ЛЖ и/или расширение ЛП) б. диастолическая дисфункция (см. Раздел 4.3.2).	1. Повышение уровня NP ^б ; 2. Как минимум один из дополнительных критериев: а. соответствующее структурное изменение (гипертрофия ЛЖ и/или расширение ЛП) б. диастолическая дисфункция (см. Раздел 4.3.2).

Примечание: ^а — признаки могут не наблюдаться на ранних стадиях СН и у пациентов, леченых диуретиками, ^б — BNP >35 пг/мл и/или NT-proBNP >125 пг/мл.

Сокращения: BNP-В — натрийуретический пептид типа В, NP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие.

- ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (СН_нФВ)
- ХСН с промежуточной ФВ (от 40 до 49%) (СН_пФВ)
- ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (СН_сФВ)

Симптомы	Признаки
<p>Типичные</p> <p>Одышка Ортопноэ Пароксизмальная ночная одышка Снижение толерантности к нагрузке Усталость Утомляемость Увеличение времени восстановления после нагрузок Отек лодыжек</p>	<p>Более специфичные</p> <p>Повышенное давление в яремных венах Гепато-югулярный рефлюкс Третий сердечный тон (ритм галопа) Латеральное смещение верхушечного толчка</p>
<p>Менее типичные</p> <p>Ночной кашель Свистящее дыхание Ощущение раздутости Потеря аппетита Спутанность мышления (особенно в пожилом возрасте) Депрессия Сильное сердцебиение Головокружения Обморок Бендопнеа [53]</p>	<p>Менее специфичные</p> <p>Прибавка массы тела (>2 кг/нед.) Потеря веса (при тяжелой форме СН) Кахексия Сердечные шумы Периферические отеки (лодыжки, мошонка, крестец) Легочная крепитация Ослабленное дыхание и притупление при перкуссии в базальных отделах легких Тахикардия (плевральный выпот) Неритмичный пульс Тахипноэ Дыхание Чейн-Стокса Гепатомегалия Асцит Похолодание конечностей Олигурия Низкое пульсовое давление</p>





THIRD HEART SOUND S3



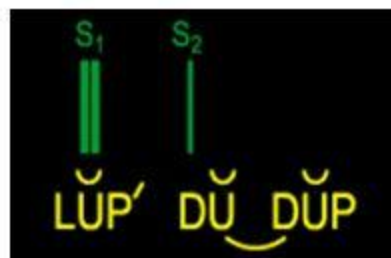
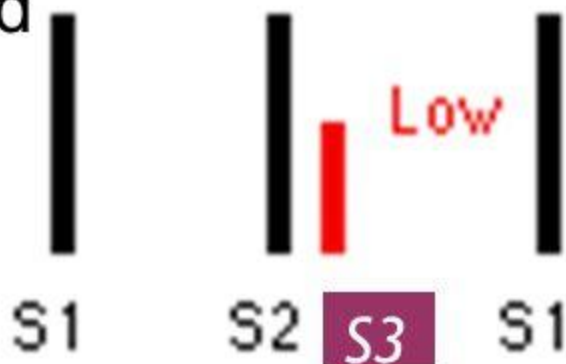
- Physiologic or pathological
- Pathological: > 40 years old

- Volume overload

- Heart Failure
- Mitral regurgitation

- Positioning

- Left lateral decubitus, 5th ICS – LV
- Right parasternal border, 4th ICS – RV
- “MONTREAL”

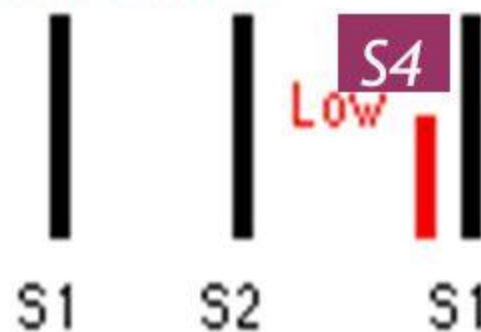




FOURTH HEART SOUND S4



- Physiological or pathological
- Pathological
 - Pressure overload
 - Resistance of ventricular filling due to the increase ventricular wall tension
 - Decreased compliance
 - Myocardial infarction
 - Cardiomyopathy
 - Hypertension
 - Aortic stenosis
- “Toronto”
- Gallop
 - S4, S1, S2, S3



ЭПОХА - ХСН

Относительный риск развития ХСН по критериям
одышка + сердцебиение + утомляемость + отеки



Поврежденный миокард		
ИБС	Миокардиальный рубец	
	Оглушение/гибернация миокарда	
	Повреждение коронарных артерий	
	Аномальная коронарная микроциркуляция	
	Эндотелиальная дисфункция	
Токсическое повреждение	Злоупотребление вредными веществами	Алкоголь, кокаин, амфетамин, анаболические стероиды.
	Тяжелые металлы	Медь, железо, свинец, кобальт.
	Лекарственные средства	Цитостатики (например, антрациклины), иммуномодуляторы (например, интерфероны, моноклональные антитела, такие как трастузумаб, цетуксимаб), антидепрессанты, антиаритмические препараты, НПВС, анестетики.
	Радиация	
Иммунологическое и воспалительное повреждение	Инфекционное	Бактерии, спирохеты, грибки, протозойные, паразиты (болезнь Шагаса), риккетсии, вирусы (ВИЧ/СПИД).
	Неинфекционное	Лимфоцитарный/гигантоклеточный миокардит, аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, заболевания соединительной ткани, системная красная волчанка), гиперчувствительность и эозинофильный миокардит (Чардж-Штросса).
Инфильтрация	Относящаяся к злокачественному образованию	Прямая инфильтрация и метастазы
	Не злокачественная	Амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз (железо), болезни накопления гликогена (болезнь Помпе), лизосомные болезни накопления (болезнь Фабри).
Метаболические нарушения	Гормональные	Заболевания щитовидной и паращитовидной желез, акромегалия, дефицит гормона роста, гиперкортизолемиа, болезнь Конна, болезнь Аддисона, диабет, метаболический синдром, феохромоцитом, патология, относящаяся к беременности и родам.
	Алиментарные	дефицит тиамина, L-карнитина, селена, железа, фосфатов, кальция, комплексное истощение (рак, СПИД, анорексия), ожирение.
Генетические аномалии	Разнообразные формы	ГКМП, ДКМП, АКПЖ, рестриктивная КМП (подробнее см. экспертные документы), мышечные дистрофии и ламинопатии.
Другие аномалии, ведущие к СН		
Гипертензия		
Клапанные и миокардиальные структурные дефекты	Приобретенные	Заболевание митрального, аортального, трикуспидального и пульмонального клапанов.
	Врожденные	Дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки и другие (подробнее см. экспертный документ).
Перикардиальная или эндомиокардиальная патология	Перикардиальная	Констриктивный перикардит, экссудативный перикардит.
	Эндомиокардиальная	Гиперэозинофильный синдром, эндомиокардиальный фиброз, эндокардиальный фиброзластоз.
Высокая вероятность сердечный выброс		Тяжелая анемия, сепсис, тиреотоксикоз, болезнь Пэджета, артериофенозная фистула, беременность.
Перегрузка объемом		Почечная недостаточность, ятрогения.
Аритмии		
Тахикардии		Предсердные, желудочковые аритмии.
Брадикардии		Дисфункция синусового узла, нарушения проводимости.

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ВИЧ/СПИД — вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

High-output heart failure (HOF)

1. Definition

- Form of heart failure in which cardiac output is increased compared with values for the normal resting state.

2. Pathogenesis

a. Increase in stroke volume (SV)

- Example—hyperthyroidism

b. Decrease in blood viscosity

- (1) A decrease in blood viscosity, decreases peripheral vascular resistance (PVR), which increases venous return to the heart.

- (2) Example—severe anemia

c. Vasodilation of PVR arterioles

- (1) Vasodilation increases venous return to the heart.

- An analogy is opening all the flood gates in a dam to release water into a river.

- (2) Examples—thiamine deficiency (decrease ATP synthesis; refer to Chapter 8), early phase of endotoxic shock (increased release of nitric oxide; refer to Chapter 5)

d. Arteriovenous fistula

- (1) Arteriovenous communications bypass the microcirculation, which increases venous return to the heart.

- (2) Causes

- (a) Trauma from a knife wound (most common cause)

- (b) Surgical shunt for hemodialysis

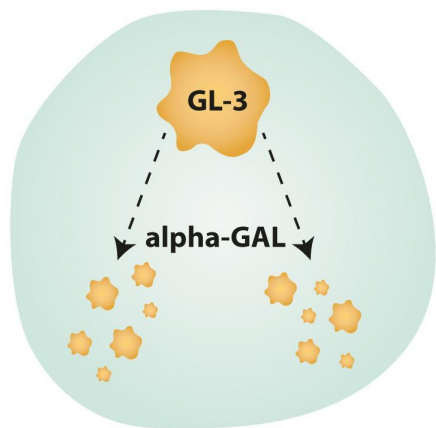
- (c) Mosaic bone in Paget disease (refer to Chapter 24)

Web Table 4.4 Diagnostic tests for specific causes of heart failure with preserved ejection fraction

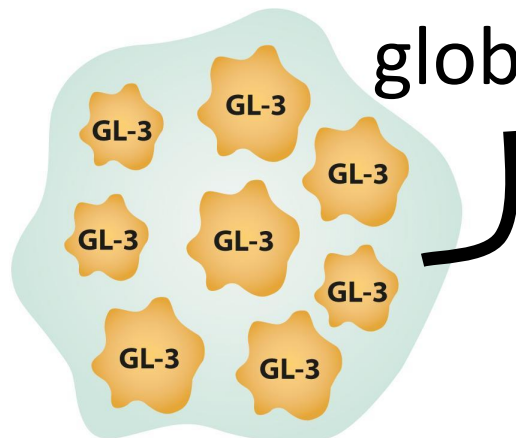
Genetic testing (e.g. for ATTR amyloidosis and HCM; see also section 5.10.1)
Bence-Jones proteinuria (AL amyloidosis)
^{99m} Tc-DPD scintigraphy (wild-type transthyretin amyloidosis)
Eosinophilia, IL-2 receptor, ACE (sarcoidosis)
Hs troponin, CK, CK-MB (myocarditis)
<i>Borellia burgdorferi</i> IgM (borreliosis)
HIV serology (HIV cardiomyopathy)
<i>Trypanosoma cruzi</i> serology (Chagas disease)
Serum ferritin, genetic testing (haemochromatosis)
Alpha-galactosidase activity in leucocytes (Fabry disease)
Eosinophilia (Löffler endomyocarditis)

ACE = angiotensin-converting enzyme; AL = amyloid light-chain; ATTR = transthyretin mediated amyloidosis; CK = creatine kinase; CK-MB = creatine kinase MB; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; HIV = human immunodeficiency virus; hs = high sensitivity; IL-2 = interleukin 2.

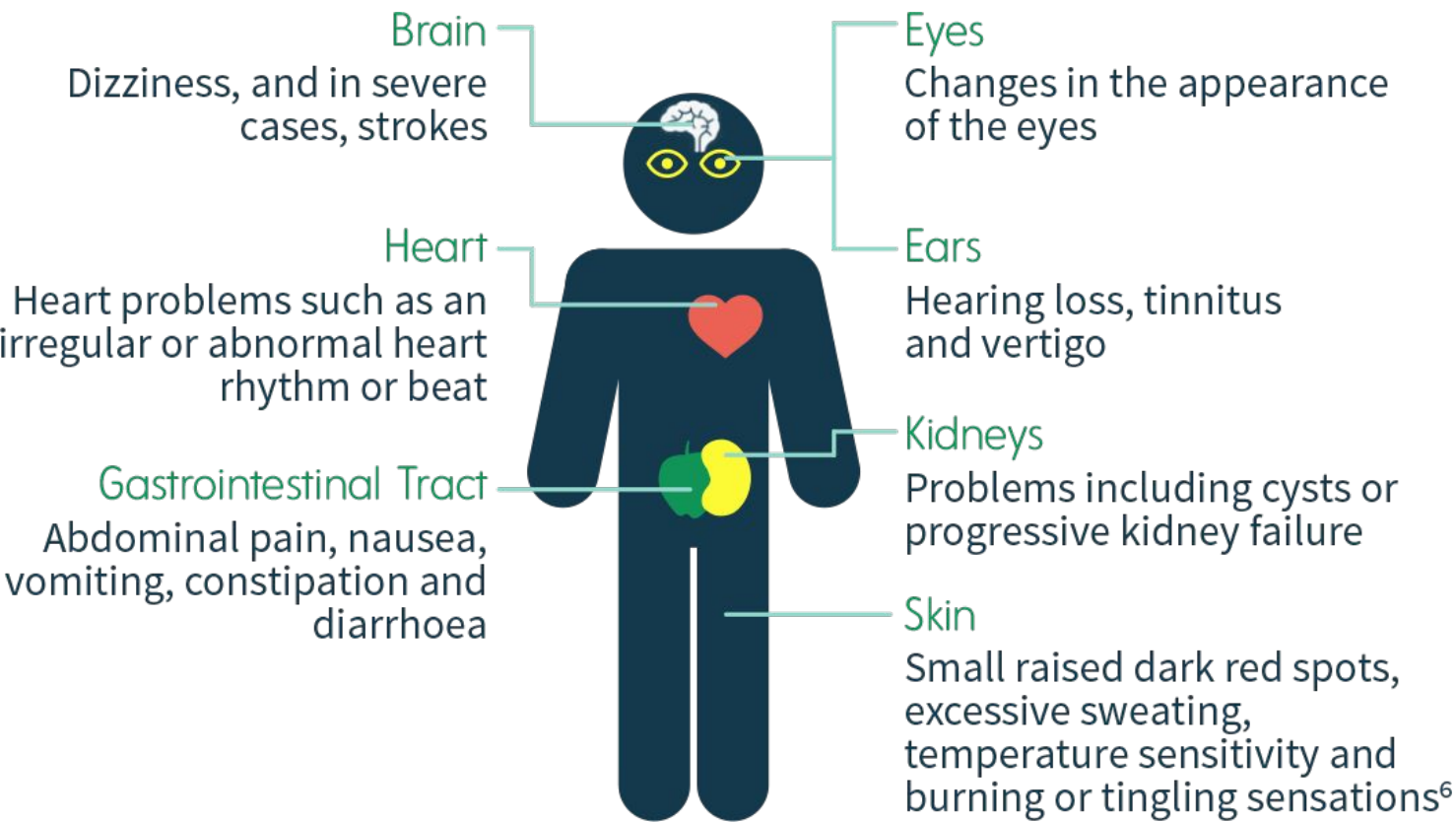
Normal breakdown of GL-3 by alpha-GAL in cell



Harmful build-up of GL-3 in cell due to lack of alpha-GAL



globotriaosylceramide




Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry disease), an X-linked recessive disease, is an inborn error of metabolism in which there is a deficiency of α -galactosidase A leading to an accumulation of neutral glycosphingolipid ceramide trihexoside in endothelial cells, fibrocytes, and pericytes in the dermis, heart, kidneys, and autonomic nervous system. Lesions are numerous dark red, punctate, and tiny (<1 mm) (Fig. 9-28), located on the lower half of the body: lower abdomen, genitalia, and buttocks, although lesions may also occur on the lips. The homozygous males have not only the skin lesions but also symptoms related to involvement of other organ systems: acroparesthesias, excruciating pain, transient ischemic attacks, and myocardial infarction. Heterozygous females may have corneal opacities. Fabry disease is rare. 



FIGURE 9-28 Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry disease)

Numerous red, punctate lesions on the lower flank.

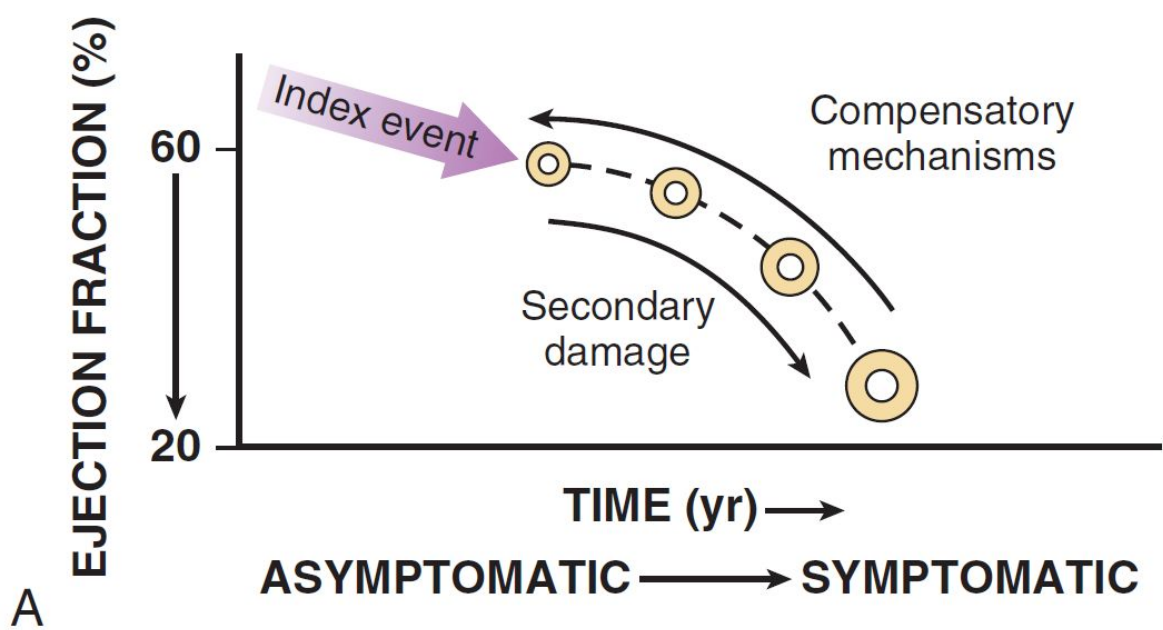


Fabry's Disease: **FABRY**

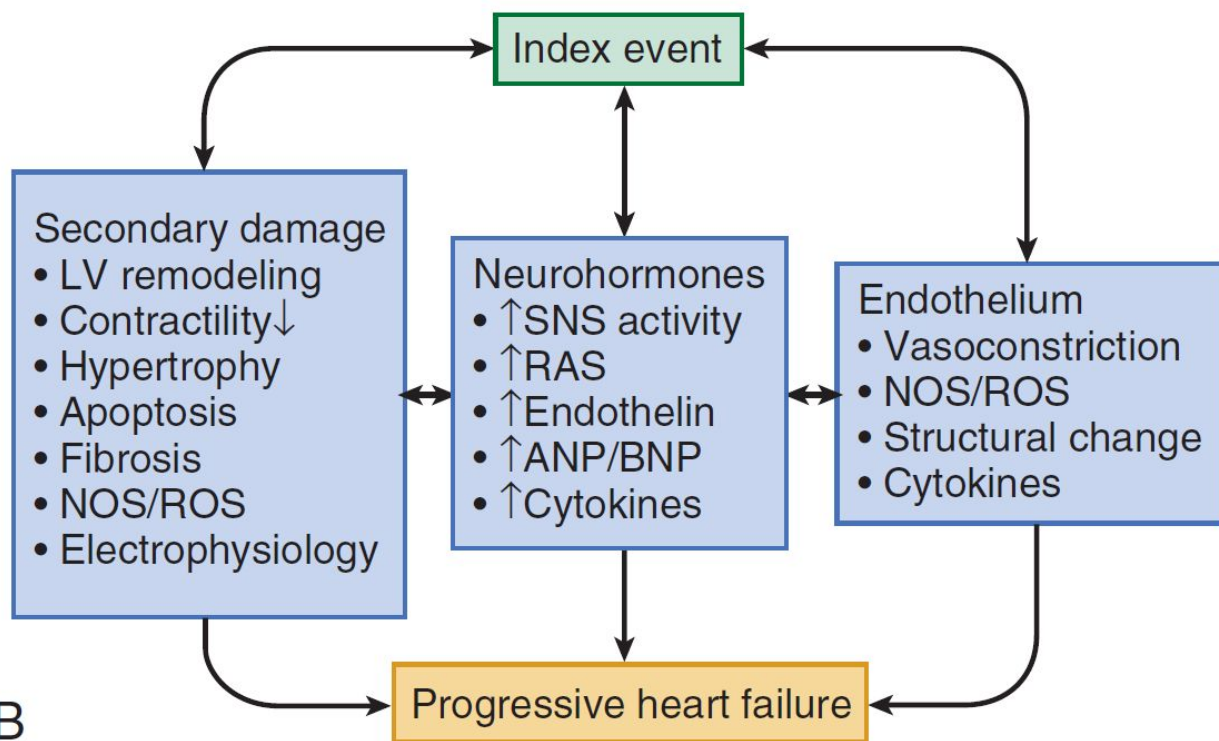
- **F**ebrile episodes
- **A**ngiokeratomas/ **A**lpha galactosidase **A** deficiency
- **B**urning pain (peripheral neuropathy of hands and feet)
- **R**enal failure
- **Y**outh death

Ceramide Trihexoside (Accumulates)

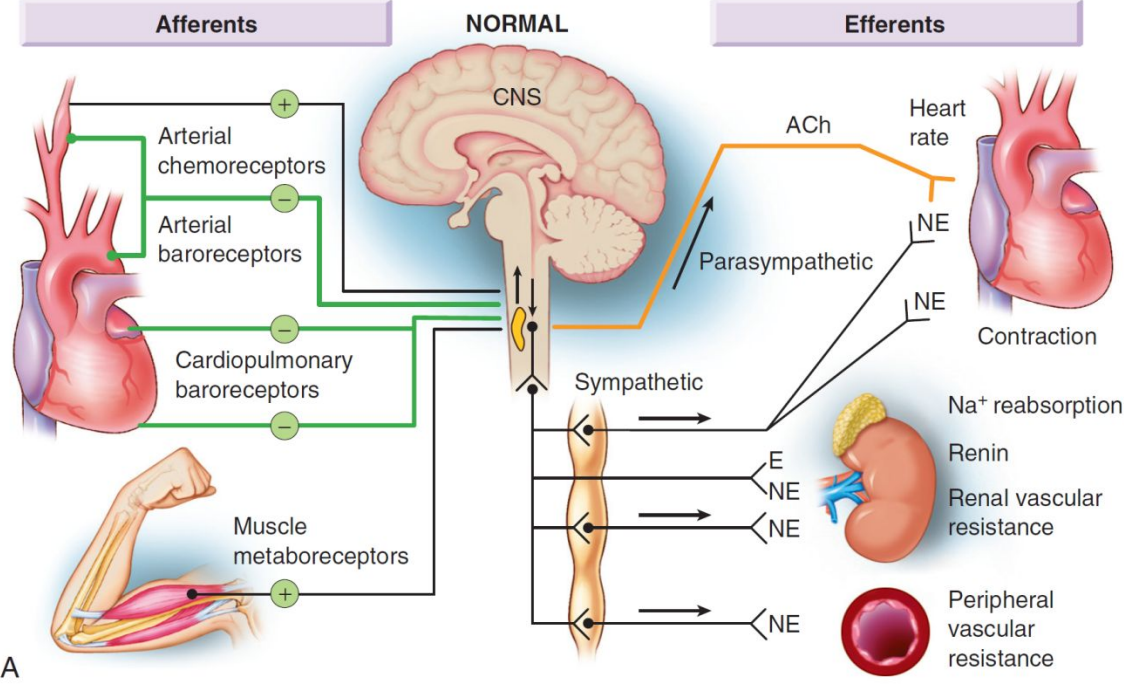
- **C**ardiovascular disease



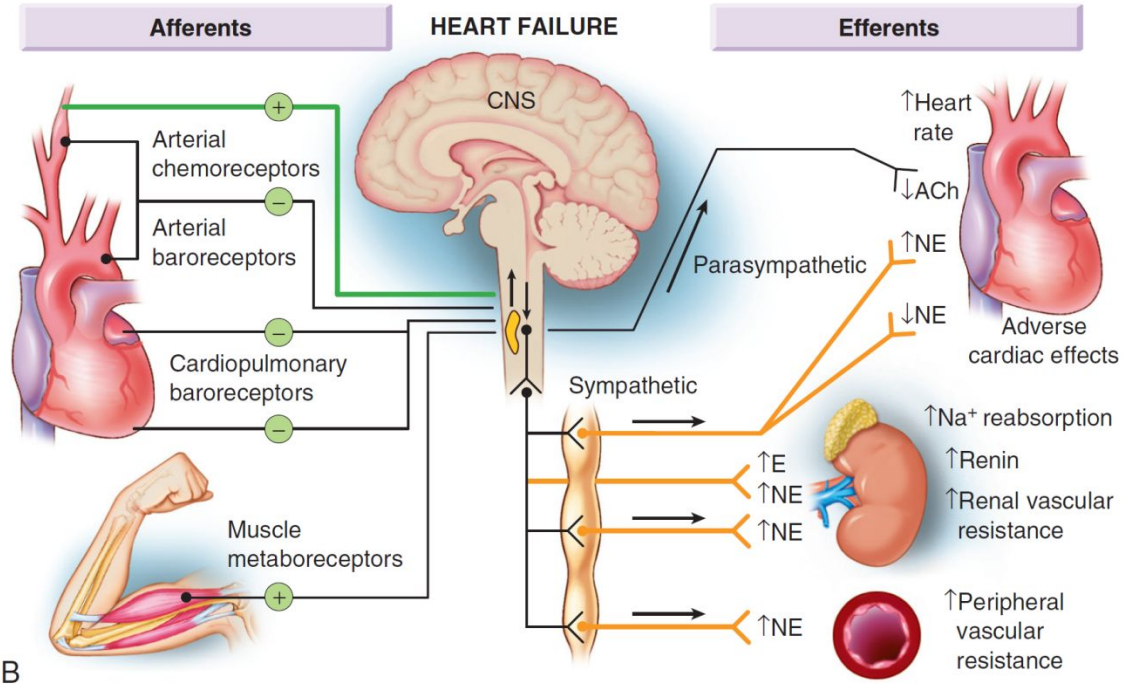
A



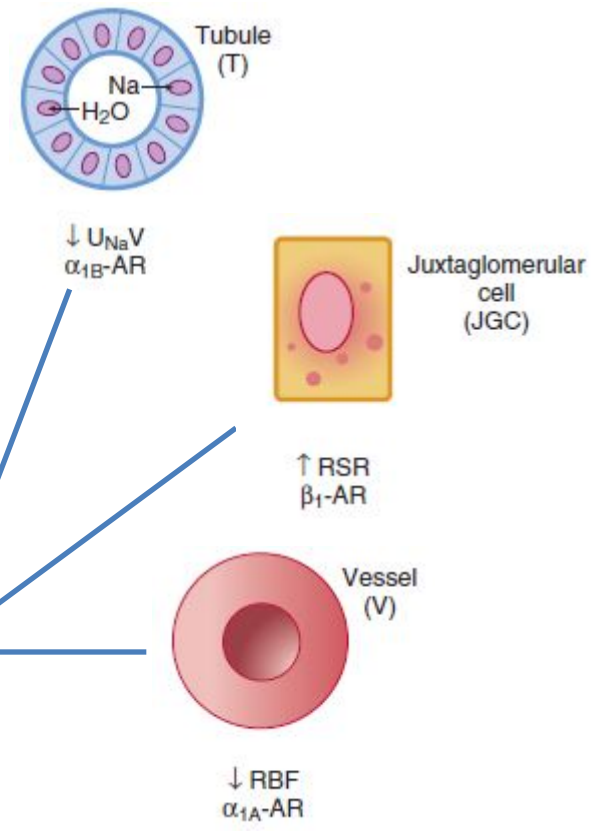
B



A



B



Adrenergic
receptor

Beneficial effect

Harmful effect

$\alpha 1c$

Positive inotropy

Myocyte damage

Proarrhythmic

Vasoconstriction

$\beta 1$

Positive inotropy

Myocyte damage,
apoptosis

Positive chronotropy

Fetal gene induction

Vasodilation
(epicardial)

Proarrhythmic

Positive lusitropy

$\beta 2$

Positive inotropy

Proarrhythmic

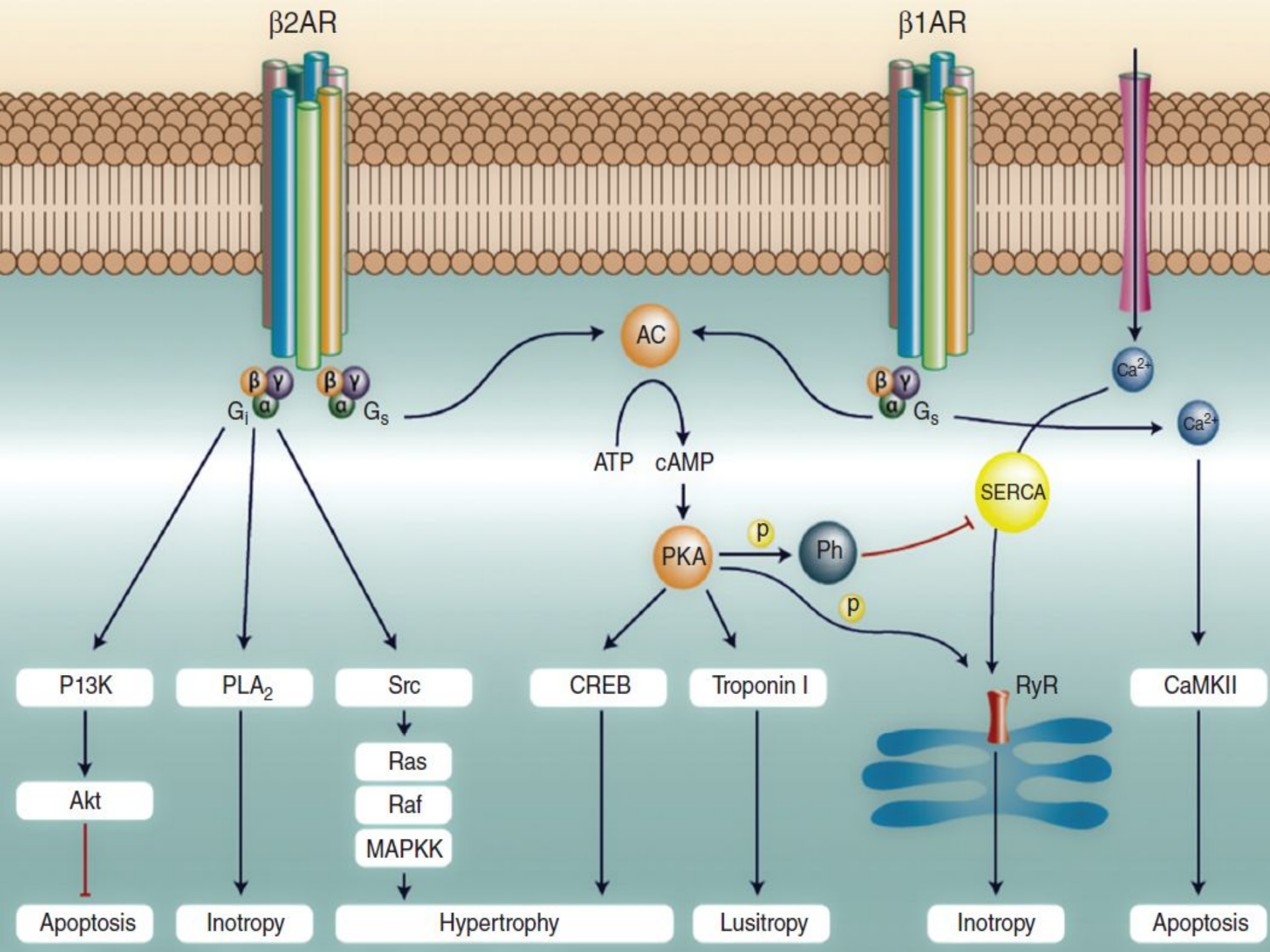
Positive chronotropy

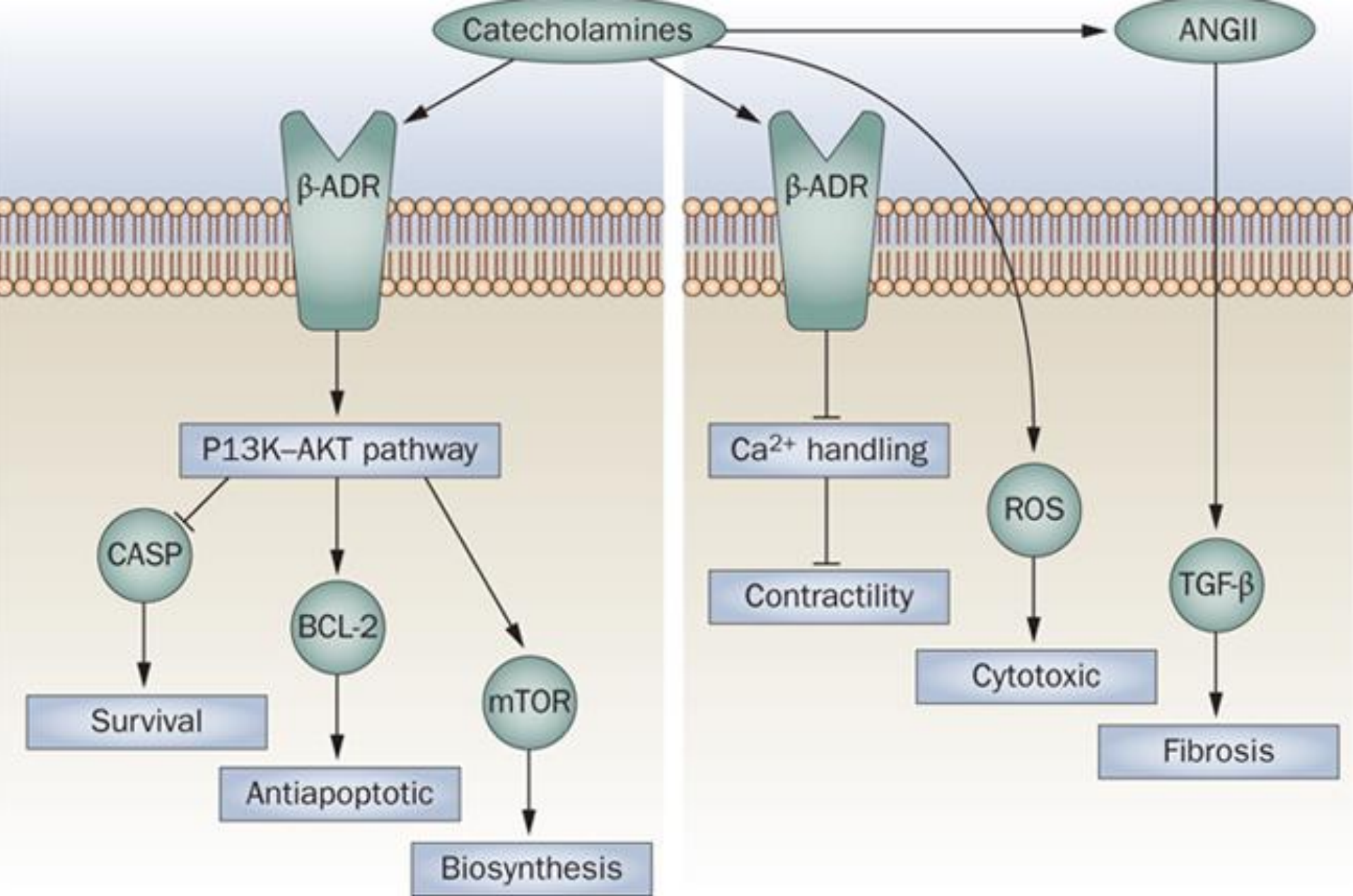
Fibroblast hyperplasia

Vasodilation (small
vessel)

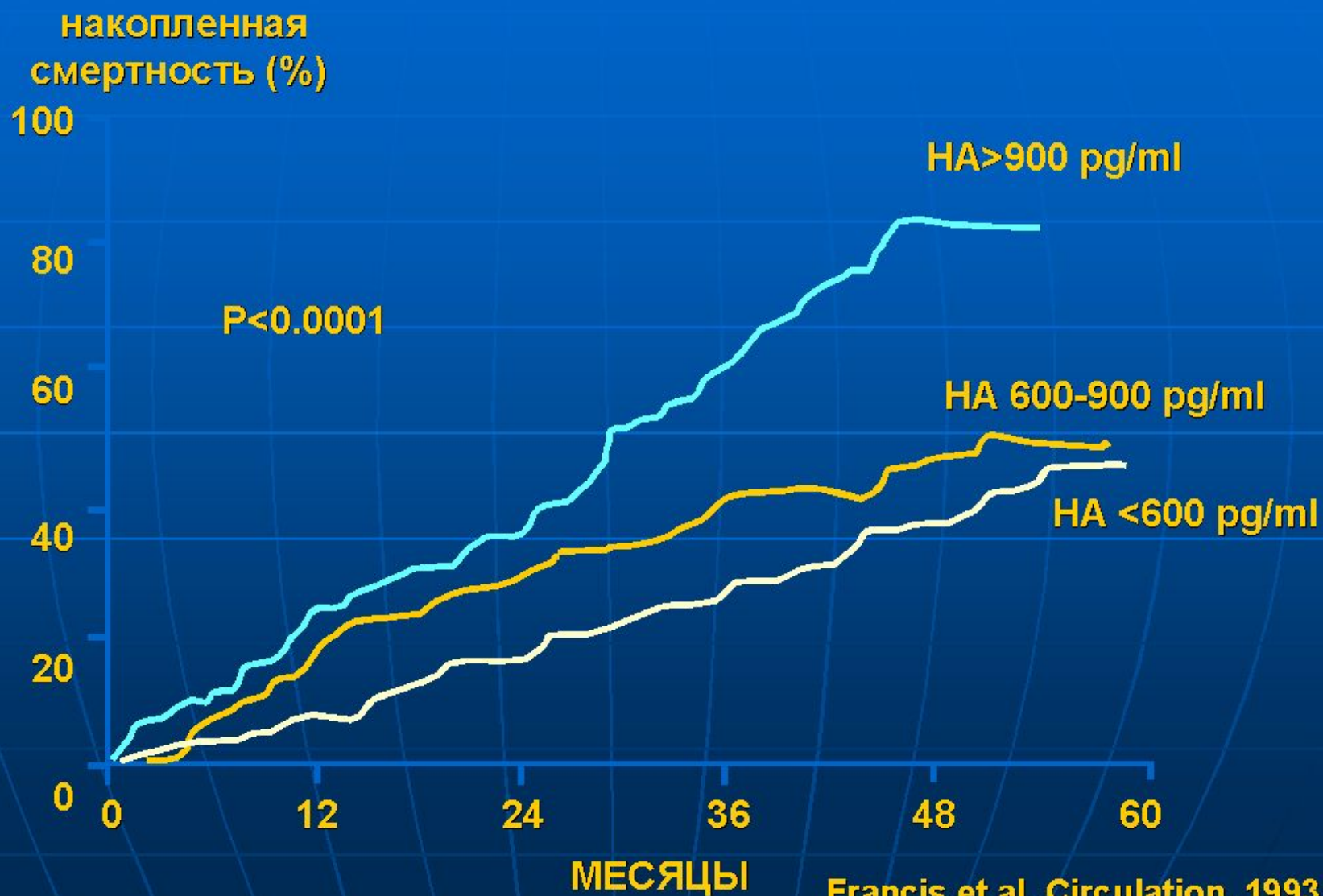
Antiapoptotic

Positive lusitropy





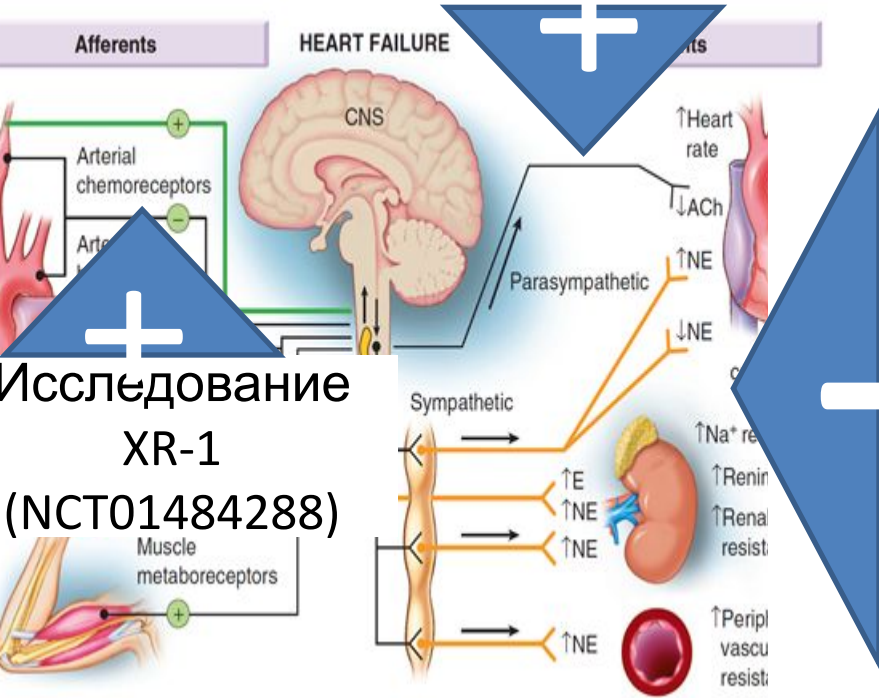
ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПЛАЗМЕННЫМ УРОВНЕМ НОРАДРЕНАЛИНА И СМЕРТНОСТЬЮ



Francis et al. Circulation, 1993

Исследования INOVATE-HF (Increase of Vagal Tone in CHF) (NCT01303718) и NECTAR-HF (NCT01385176)

БАБ



Исследование XR-1 (NCT01484288)

целевой уровень ЧСС <70 только «поверх» иАПФ/АРА в первые недели - отрицательный эффект, затем - положительный (больше доставка кислорода, выше плотность рец. и пр.)

ББ рекомендуются пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией и ИМ в анамнезе с целью предотвращения или отсрочки наступления СН и продления жизни.

I	B
---	---

ББ рекомендованы в дополнение к иАПФ у пациентов со стабильной, симптоматической СН-нФВ для снижения риска госпитализации и смерти.

I	A
---	---

Properties of Various β -Adrenoceptor Antagonist Agents, Nonselective Versus Cardioselective and Vasodilatory Agents									
Generic Name (Trade Name)	Extra Mechanism	Plasma Half-Life (h)	Lipid Solubility	First-Pass Effect	Loss by Liver or Kidney	Plasma Protein Binding (%)	Usual Dose for Angina (Other Indications)	Usual Doses as Sole Therapy for Mild or Moderate Hypertension	Intravenous Dose (as Licensed In United States)
Atenolol*† (Tenormin)	—	6-7	0	0	Kidney	10	50-200 mg 1 \times daily	50-100 mg/day 1 \times daily	5 mg over 5 min; repeat 5 min later
Betaxolol* (Kerlone)	—	14-22	++	++	L, then K	50	—	10-20 mg 1 \times daily	—
Bisoprolol* (Zebeta)	—	9-12	+	0	L, K	30	10 mg 1 \times daily (not in US) (HF, see Table 1-2)	2.5-40 mg 1 \times daily (see also Ziac)	—
Metoprolol*† (Lopressor)	—	3-7	+	++	Liver	12	50-200 mg 2 \times daily (HF, see Table 1-2)	50-400 mg/day in 1 or 2 doses	5 mg 3 \times at 2 min intervals
Vasodilatory β-Blockers, Nonselective									
Labetalol* (Trandate) (Normodyne)	—	6-8	+++	++	L, some K	90	As for hypertension	300-600 mg/day in 3 doses; top dose 2400 mg/day	Up to 2 mg/min, up to 300 mg for severe HT
Pindolol* (Visken)	ISA +++	4	+	+	L, K	55	2.5-7.5 mg 3 \times daily (In UK, not US)	5-30 mg/day 2 \times daily	—
Carvedilol* (Coreg)	β_1 -, β_2 -, α -block; metabolic	6	+	++	Liver	95	(US, UK for heart failure) Angina in UK: up to 25 mg 2 \times daily	12.5-25 mg 2 \times daily	—
Vasodilatory β-Blockers, Selective									
Nebivolol (Bis-tolic in USA; Nebilet in UK)	NO- vaso-dilation; metabolic	10 (24 h, metabolites)	+++	+++ (genetic variation)	L, K	98	Not in UK or US (in UK, heart failure, adjunct in older adults)	5 mg once daily; 2.5 mg in renal disease or older adults	—

Beta-blocker					
COPERNICUS ¹⁷⁰	Carvedilol (n = 1156) vs placebo (n = 1133).	LVEF <25%, NYHA IV.	0.9 y	All-cause mortality reduced by 35% (11% vs 17%) (P < 0.001).	Reduction in combined all-cause mortality and any hospitalization rate by 24% (P < 0.001).
CIBIS-II ¹⁷¹	Bisoprolol (n = 1327) vs placebo (n = 1320).	LVEF ≤35%, NYHA III-IV.	1.3 y	All-cause mortality reduced by 34% (12% vs 17%) (P < 0.001)	Reduction in combined cardiovascular mortality or cardiovascular hospitalization rate by 21% (P < 0.001).
MERIT-HF ¹⁷²	Metoprolol CR/XL (n = 1991) vs placebo (n = 2001).	LVEF ≤40%, NYHA II-IV.	1.0 y	All-cause mortality reduced by 34% (7% vs 11%) (P < 0.001).	Reduction in the risk of cardiovascular death by 38% (P < 0.001), sudden death by 41% (P < 0.001) and death from aggravated HF by 49% (P = 0.002).
SENIORS ¹⁷³	Nebivolol (n = 1067) vs placebo (n = 1061).	Age ≥70 y, HF confirmed as HF hospitalization in recent 12 months and/or LVEF ≤35% in recent 6 months.	1.8 y	Combined all-cause mortality and cardiovascular hospitalization rate reduced by 14% (31% vs 35%, P = 0.04).	-

Contra-indications:

1. Second- or third-degree AV block (in the absence of a permanent pacemaker).
2. Critical limb ischaemia.
3. Asthma (relative contra-indication): if cardio-selective beta-blockers are indicated, asthma is not necessarily an *absolute* contra-indication, but these medications should only be used under close medical supervision by a specialist, with consideration of the risks for and against their use^{223,224}; COPD is not a contra-indication.
4. Known allergic reaction/other adverse reaction (drug-specific).

Cautions/seek specialist advice:

1. Severe (NYHA Class IV) HF.
2. Current or recent (<4 weeks) exacerbation of HF (e.g. hospital admission with worsening HF), heart block, or heart rate <50 bpm.
3. If persisting signs of congestion, hypotension (systolic <90 mmHg), raised jugular venous pressure, ascites, marked peripheral oedema - try to relieve congestion and achieve 'euvolaemia' before starting a beta-blocker.
4. Drug interactions to look out for (because of risk of bradycardia/atrioventricular block):
 - o Verapamil, diltiazem (should be discontinued).^b
 - o Digoxin.
 - o Amiodarone.
 - o Ivabradine.

Блокатор i_f -каналов

<p>Ивабрадин следует рассматривать для уменьшения риска госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с симптоматикой, с ФВ $\leq 35\%$, синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд./мин, несмотря на лечение оптимальными доказанными дозами ББ (или максимально переносимыми дозами), иАПФ, АРМ.</p>	IIa	B
<p>Ивабрадин следует рассматривать для уменьшения риска госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с наличием симптомов, с ФВ $\leq 35\%$, синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд./мин, которые толерантны к лечению ББ. Пациенты должны также получать иАПФ и АРМ.</p>	IIa	C

Contra-indications:

1. Unstable cardiovascular conditions (acute coronary syndrome, stroke/TIA, severe hypotension).
2. Severe liver dysfunction or renal dysfunction (no evidence on safety or pharmacokinetics for creatinine clearance <15 mL/min).
3. Pregnancy or breastfeeding.
4. Known allergic reaction/other adverse reaction (drug-specific).

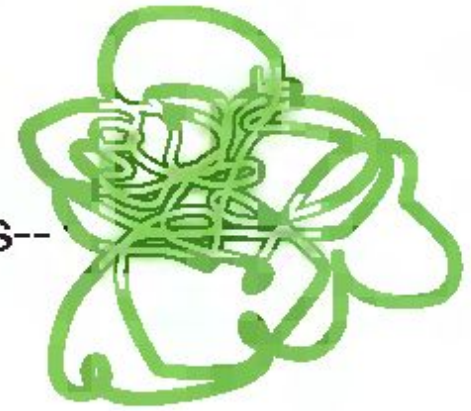
Cautions/seek specialist advice:

1. Severe (NYHA Class IV) HF.
2. Current or recent (<4 weeks) exacerbation of HF (e.g. hospital admission with worsening HF).
3. Resting heart rate <50 bpm during treatment.
4. Moderate liver dysfunction.
5. Chronic retinal diseases, including retinitis pigmentosa.
6. Drug interactions:
 - o To look out for (due to a potential risk of bradycardia and induction of long QT as a result of bradycardia):
 - Verapamil, diltiazem (both should be discontinued).
 - Beta-blocker.
 - Digoxin.
 - Amiodarone.
 - o To look out for (drugs being strong inhibitors of isoenzyme CYP3A4 cytochrome P450):
 - Antifungal azoles (such as ketoconazole, itraconazole).
 - Macrolide antibiotics (such as clarithromycin, erythromycin).
 - HIV protease inhibitors (nelfinavir, ritonavir).
 - Nefazodone.

Angiotensinogen

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His--

Renin



438-ак OCTATOK

ACE



Angiotensin I

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu

Angiotensin II

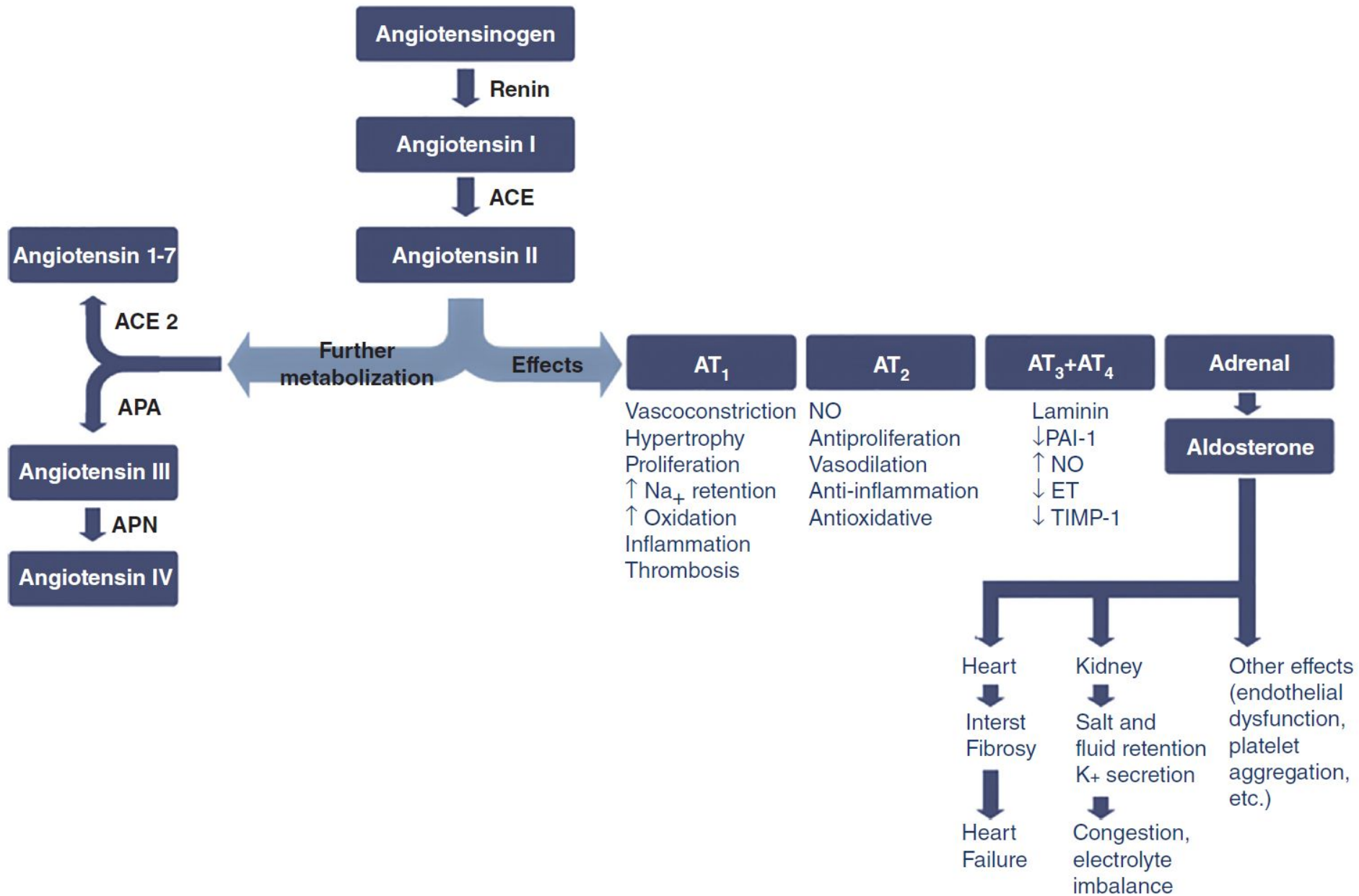
ACE2

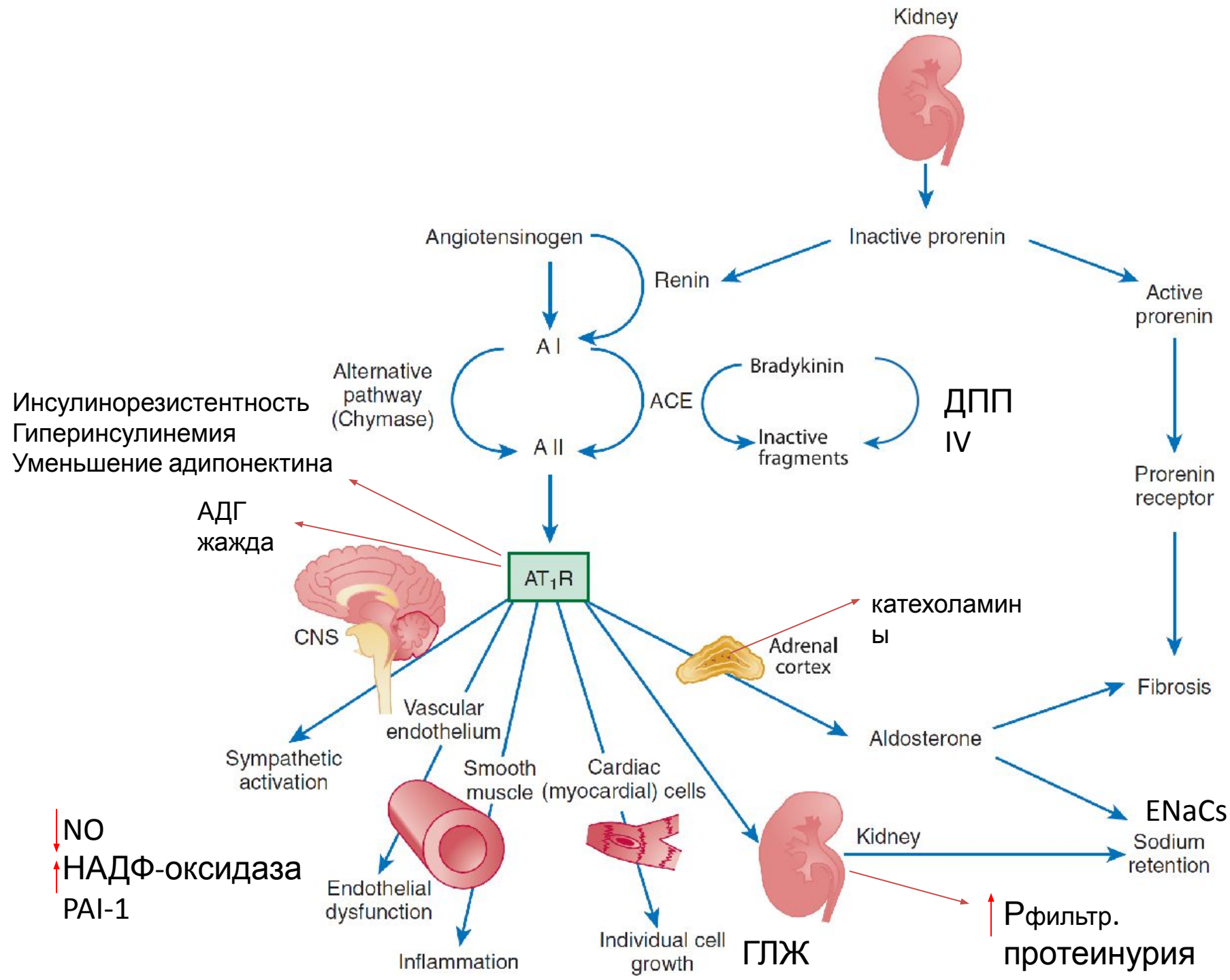


Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

Angiotensin (I-VII)

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro





AT1R

AT2R

Distribution

Adrenals

Adrenals

Blood vessels

Uterus

Brain

Brain

Kidney

Kidney

Heart (nerves)

Heart (fibroblasts,
interstitium)

Liver

Fetal, neonatal tissues

Lung

Prostate

Function

Vasoconstriction

Vasodilation

Cell growth,
proliferationAntiproliferation,
apoptosis

Elevated heart rate

Differentiation,
development

Increased contractility

Antidiuresis

Increased renal tubular
reabsorptionRenal Na⁺ excretionIncreased aldosterone
releaseDilation of the afferent
arterioleSympathetic
hyperactivity

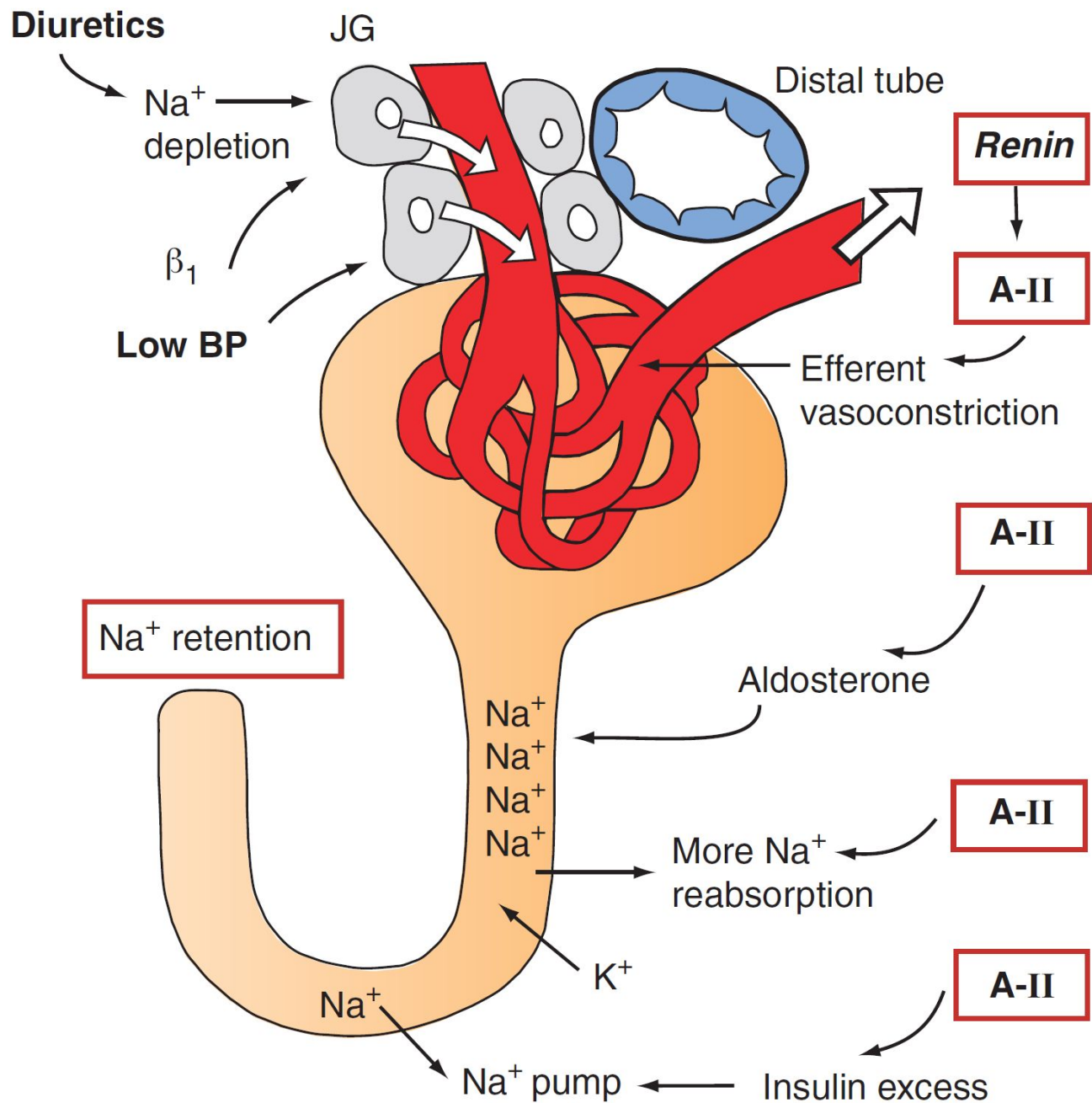
Increased renin release

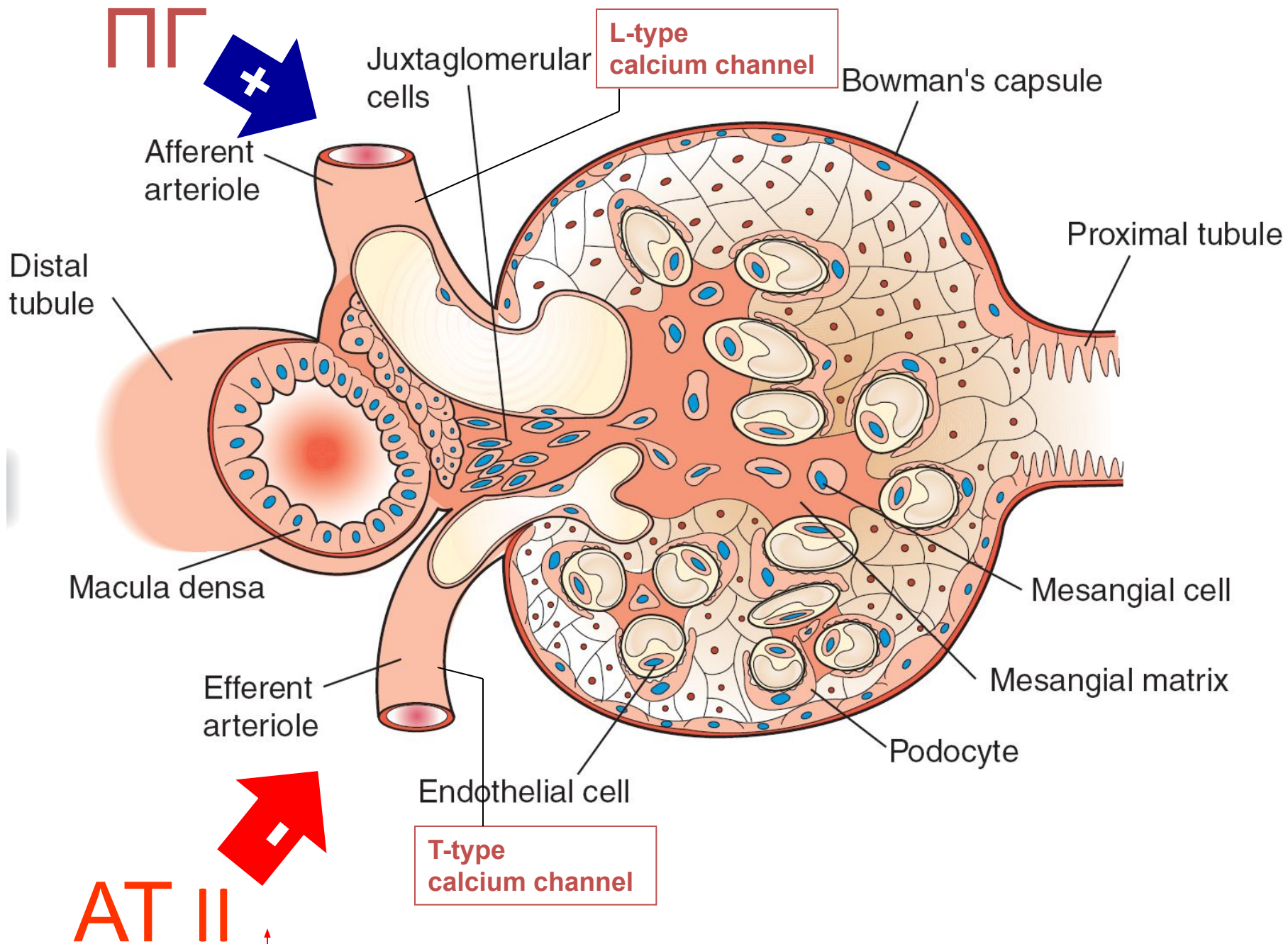
Increased vasopressin
release

Increased NO release

ACTH release

Bradykinin production



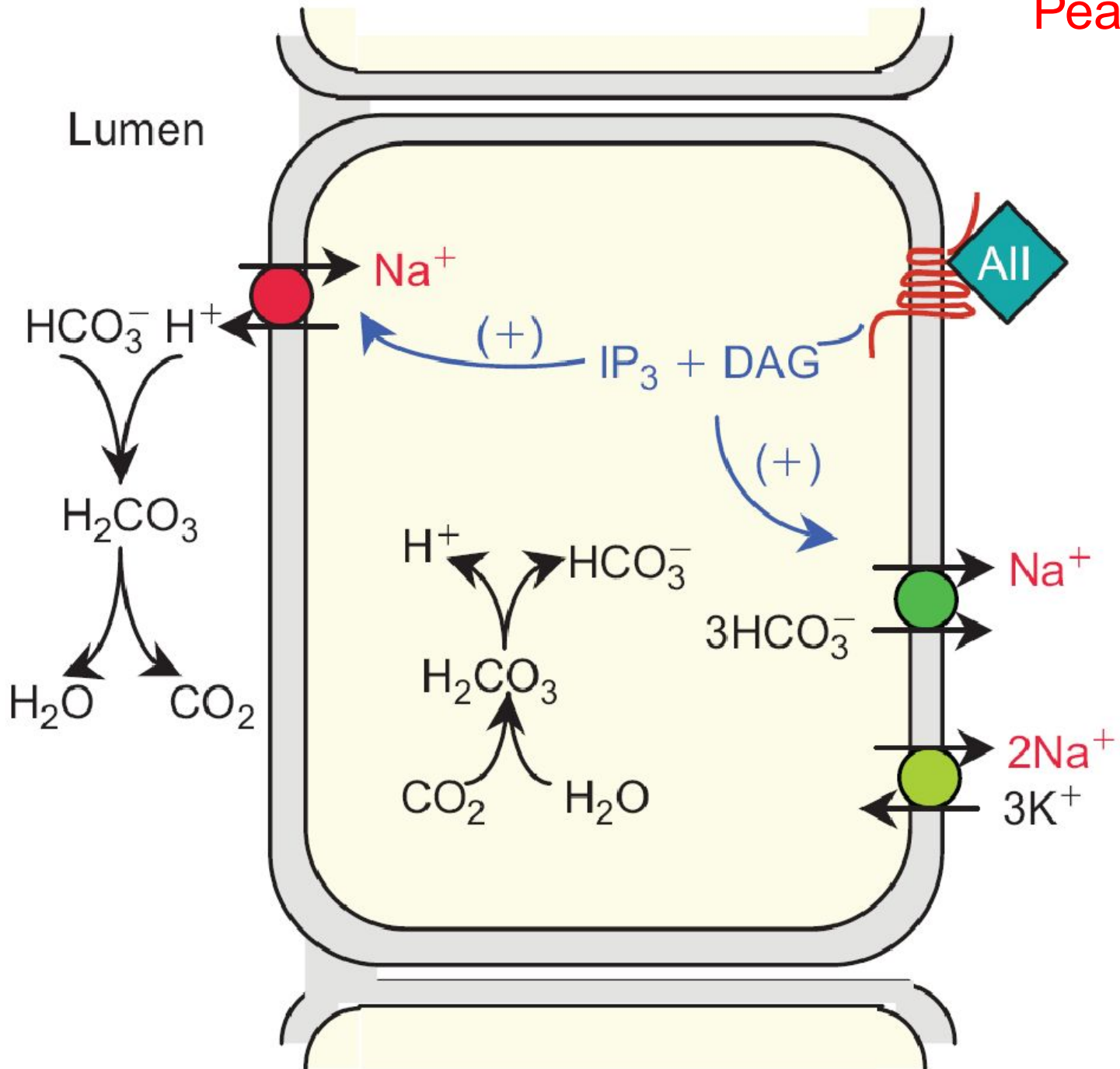


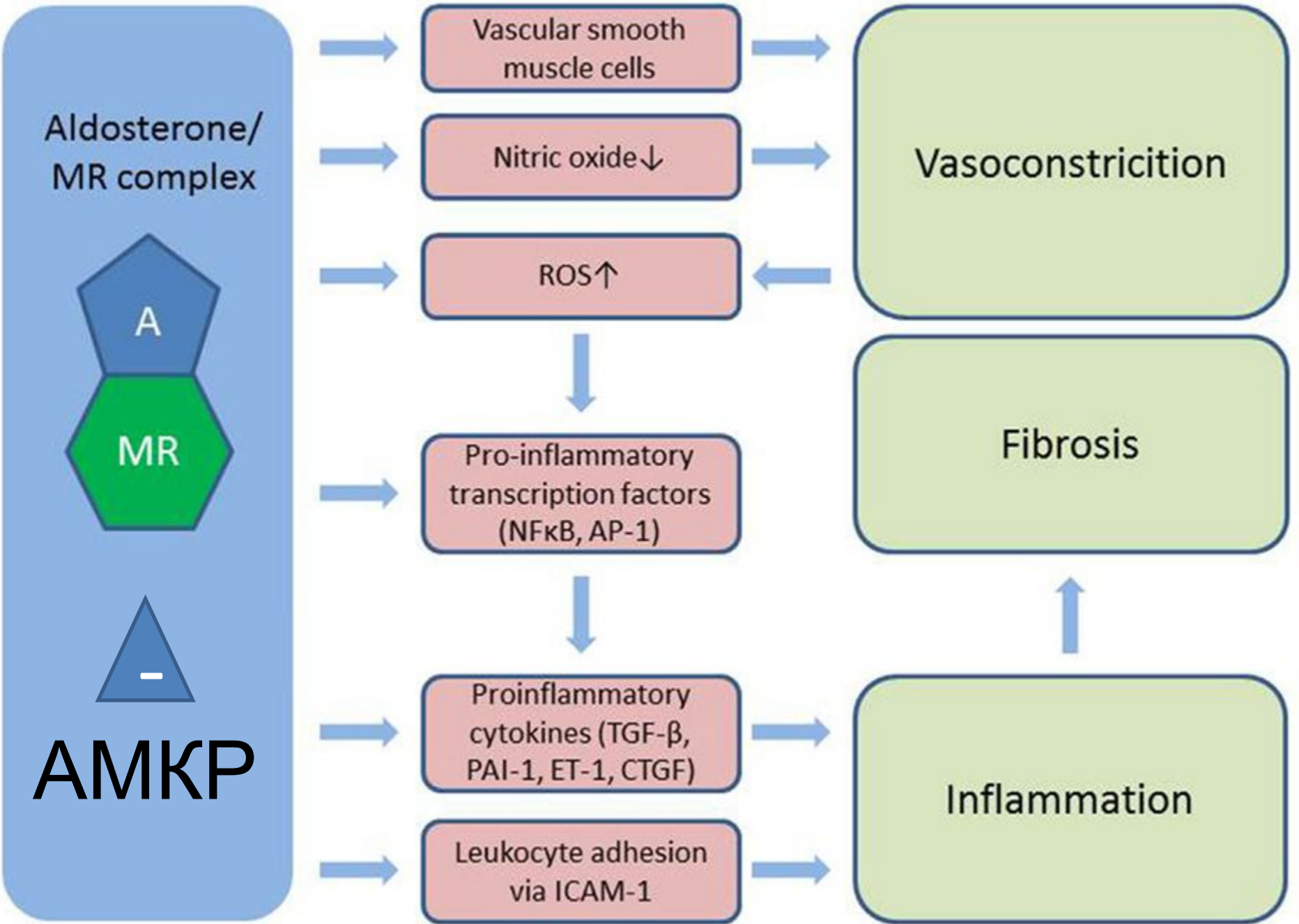
ТОНУС ВЫНОСЯЩЕЙ АРТЕРИОЛЫ

**Лекарственные препараты (или их комбинации),
которые могут нанести вред пациентам
с симптомной (II-IV ФК по NYHA) систолической СН**

Рекомендации	Класс^a	Уровень^b	Ссылки^c
Тиазолидиндионы (глитазоны) не следует применять, так как они могут привести к ухудшению СН и увеличению риска госпитализации по поводу СН.	III	A	209, 210
Не рекомендуется назначать НПВС и ингибиторы ЦОГ-2 пациентам с СН, так как они могут привести к ухудшению СН и увеличению риска госпитализации по поводу СН.	III	B	211-213
Не рекомендуется назначать дилтиазем или верапамил, так как они могут привести к ухудшению СН и увеличению риска госпитализации по поводу СН.	III	C	214
Добавление БРА (или ингибитора ренина) к комбинации иАПФ с АРМ не рекомендуется из-за риска почечной дисфункции и гиперкалиемии.	III	C	

Реабсорбция Na





Aldosterone/
MR complex

A

MR

-

AMKP

Vascular smooth
muscle cells

Nitric oxide ↓

ROS ↑

Pro-inflammatory
transcription factors
(NFκB, AP-1)

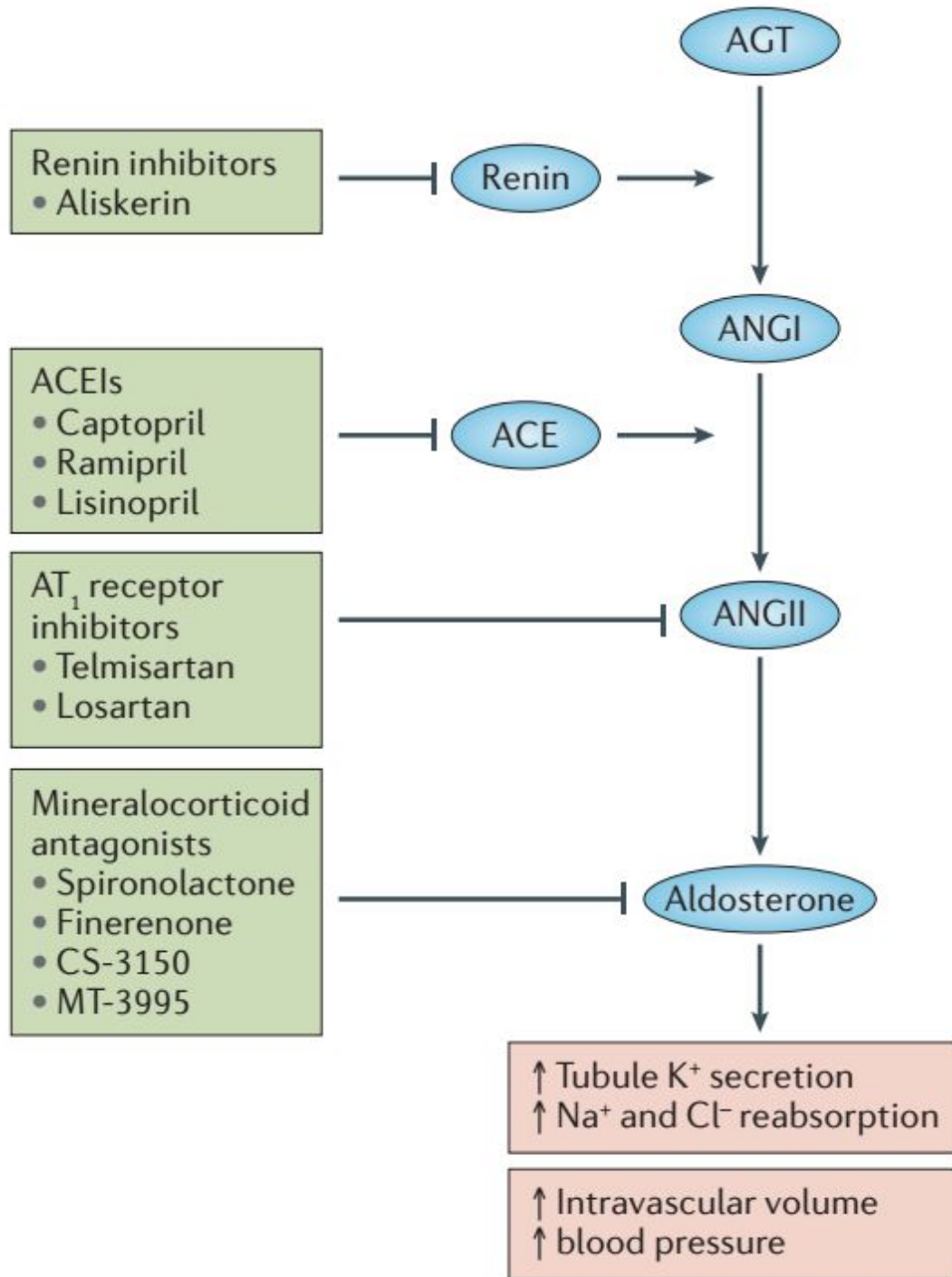
Proinflammatory
cytokines (TGF-β,
PAI-1, ET-1, CTGF)

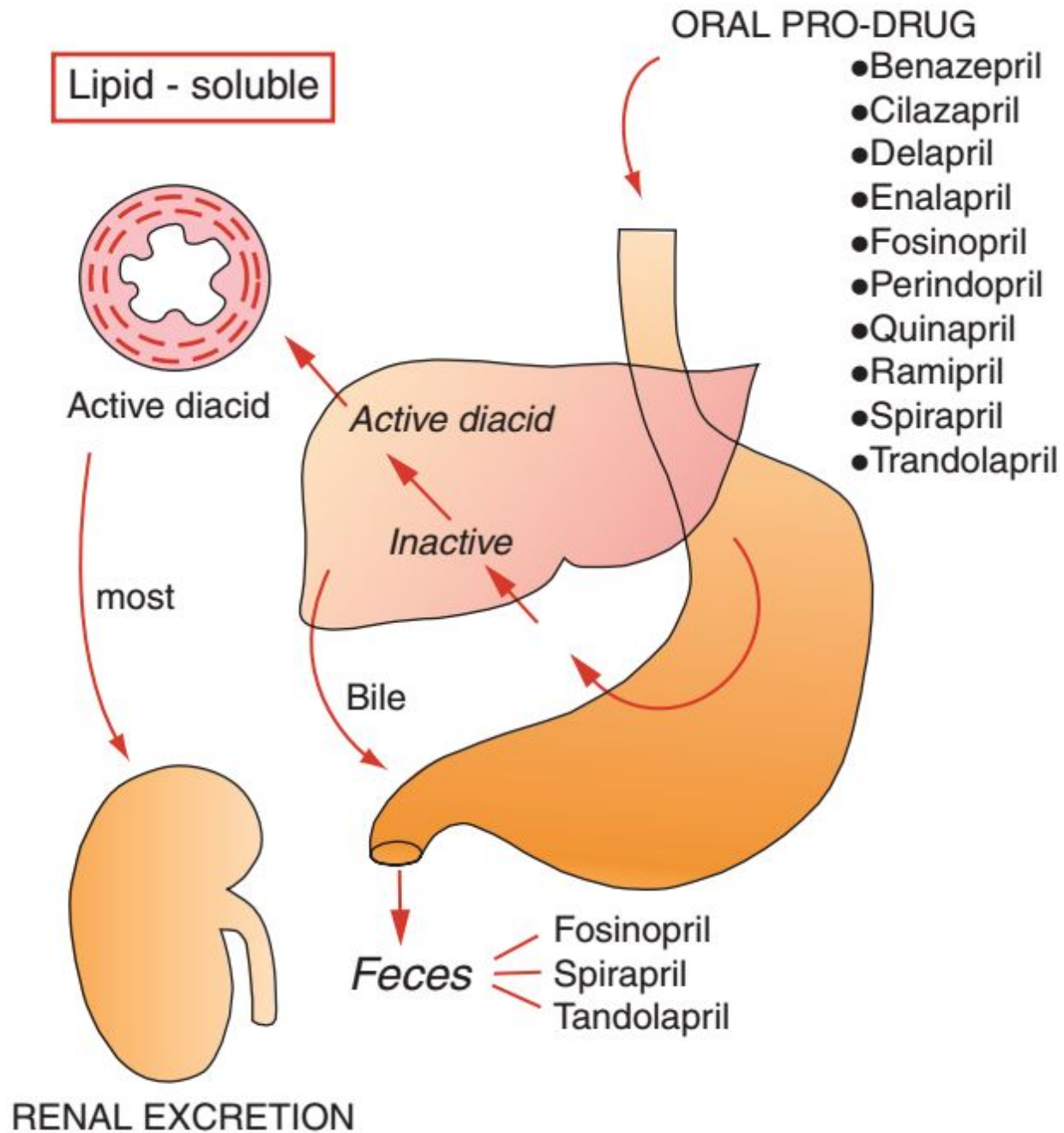
Leukocyte adhesion
via ICAM-1

Vasoconstriction

Fibrosis

Inflammation





ACEIs

CONSENSUS ²	Enalapril (n = 127) vs placebo (n = 126).	Congested HF, NYHA IV, cardiomegaly on chest X-ray.	0.5 y	All-cause mortality reduced by 40% at 6 months (26% vs 44%, $P=0.002$) and by 31% at 12 months (52% vs 36%, $P=0.001$).	-
SOLVD-TREATMENT ¹⁶⁸	Enalapril (n = 1285) vs placebo (n = 1284).	LVEF $\leq 35\%$; NYHA I-IV (90% NYHA II-III).	3.5 y	All-cause mortality reduced by 16% (35% vs 40%) ($P=0.004$).	Reduction in combined all-cause mortality and HF hospitalization rate by 26% ($P < 0.0001$).
ATLAS ¹⁶⁹	High (n = 1568) vs low (n = 1596) dose of lisinopril.	LVEF $\leq 30\%$; NYHA II-IV.	3.8 y	All-cause mortality was non-significantly reduced by 8% (43% vs 45%, $P=0.13$).	Trend towards a reduction in cardiovascular mortality by 10% ($P=0.07$) Reduction in combined all-cause mortality or HF hospitalization rate by 15% ($P < 0.001$).

Contra-indications:

1. History of angioedema.^b
2. Known bilateral renal artery stenosis.
3. Pregnancy/risk of pregnancy.
4. Known allergic reaction/other adverse reaction (drug-specific).

Cautions/seek specialist advice:

1. Significant hyperkalaemia ($K^+ > 5.0$ mmol/L).
2. Significant renal dysfunction (creatinine > 221 $\mu\text{mol/L}$ [> 2.5 mg/dL] or eGFR < 30 mL/min/1.73 m²).
3. Symptomatic or severe asymptomatic hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg).
4. Drug interactions to look out for:
 - o K^+ supplements/ K^+ -sparing diuretics, e.g. amiloride and triamterene (beware combination preparations with furosemide).
 - o MRAs.
 - o Renin inhibitors^c.
 - o NSAIDs^d.
 - o Trimethoprim/trimethoprim-sulfamethoxazole.
 - o 'Low-salt' substitutes with a high K^+ content.

MRAs

RALES ¹⁷⁴	Spironolactone (n = 822) vs placebo (n = 841).	LVEF ≤ 35%, NYHA III–IV at enrolment and NYHA IV in 6 recent months.	2.0 y	All-cause mortality reduced by 30 (35% vs 46%) (P < 0.001).	Reduction in a cardiac hospitalization rate by 35% (P < 0.001).
EMPHASIS-HF ¹⁷⁵	Eplerenone (n = 1364) vs placebo (n = 1373).	NYHA II, LVEF ≤ 30% or LVEF 30–35% with QRS > 130 ms, cardiovascular hospitalization in recent 6 months or BNP ≥ 250 pg/mL or NT-proBNP ≥ 500 pg/mL in men and ≥ 750 pg/mL in women.	1.8 y	Combined cardiovascular mortality or HF hospitalization rate reduced by 37% (18% vs 26%, P < 0.001).	Reduction in all-cause mortality by 24% (P = 0.008) and cardiovascular mortality by 24% (P = 0.01) Reduction in HF hospitalization rate by 42% (P < 0.001).

Contra-indications:

1. Known allergic reaction/other adverse reaction (drug-specific).

Cautions/seek specialist advice:

1. Significant hyperkalaemia (K⁺ > 5.0 mmol/L).^b
2. Significant renal dysfunction (creatinine > 221 μmol/L [> 2.5 mg/dL] or eGFR < 30 mL/min/1.73 m²).^b
3. Drug interactions to look out for:
 - o K⁺ supplements/ K⁺-sparing diuretics (e.g. amiloride and triamterene; beware combination preparations with furosemide).
 - o ACE-Is/ARBs/renin inhibitors.^c
 - o NSAIDs.^d
 - o Trimethoprim/trimethoprim-sulfamethoxazole.
 - o 'Low-salt' substitutes with a high K⁺ content.
 - o strong CYP3A4 inhibitors, e.g. ketoconazole, itraconazole, nefazodone, telithromycin, clarithromycin, ritonavir, and nelfinavir (when eplerenone used).

AT

AT₁

R

ALDO

MP

**катехоламин
ы**

α-AP

Uncoupled
NOS3

**NADPH
oxidase**

NOS3

L-Arginine

L-Arginine

NADPH

NADP⁺

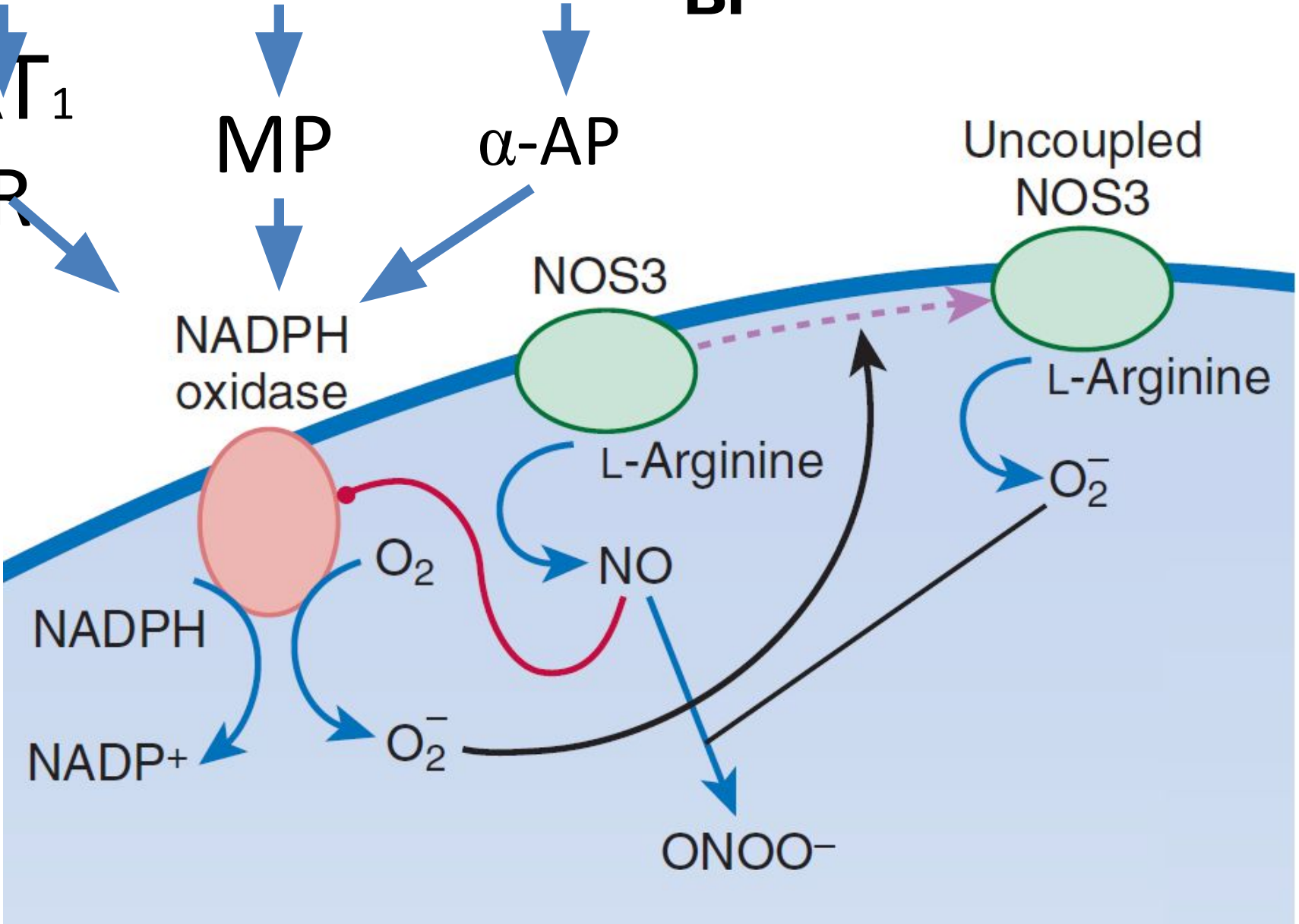
O₂

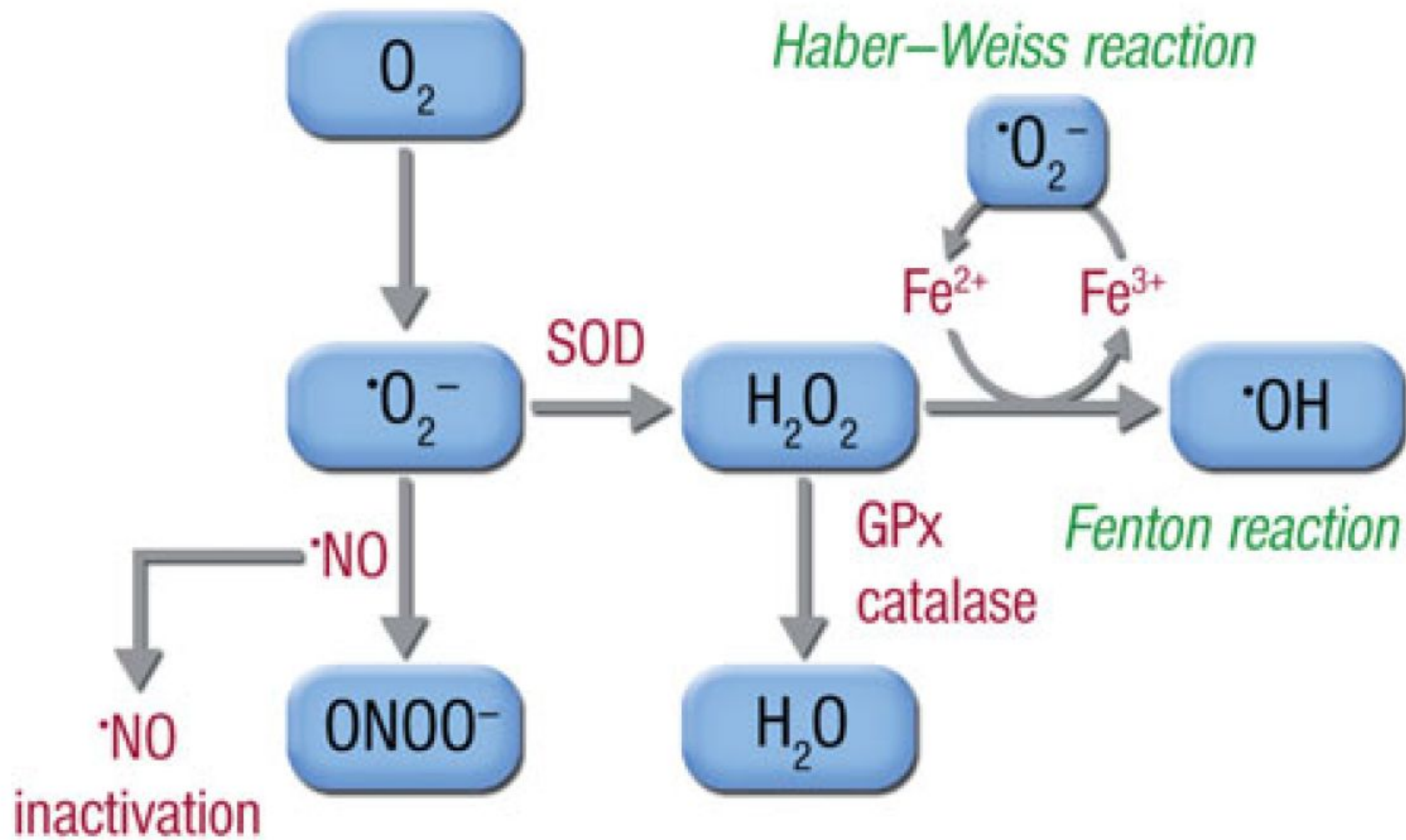
O₂⁻

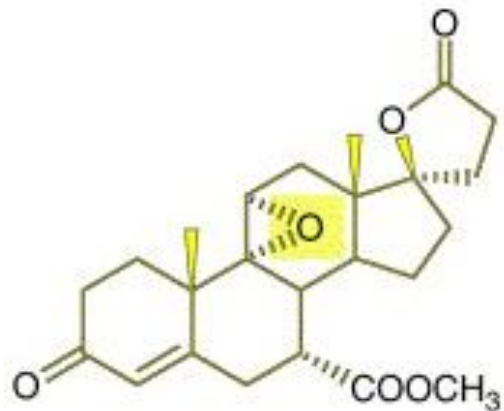
NO

O₂⁻

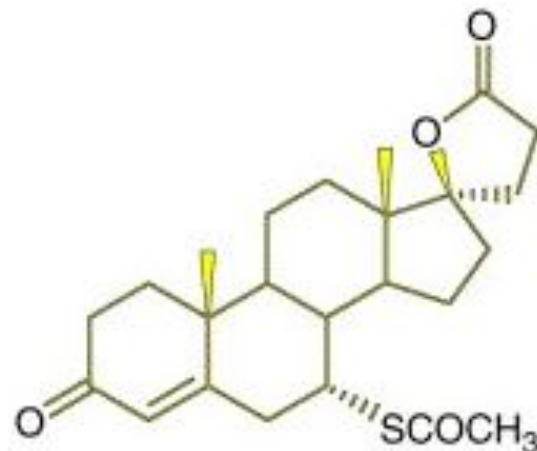
ONOO⁻



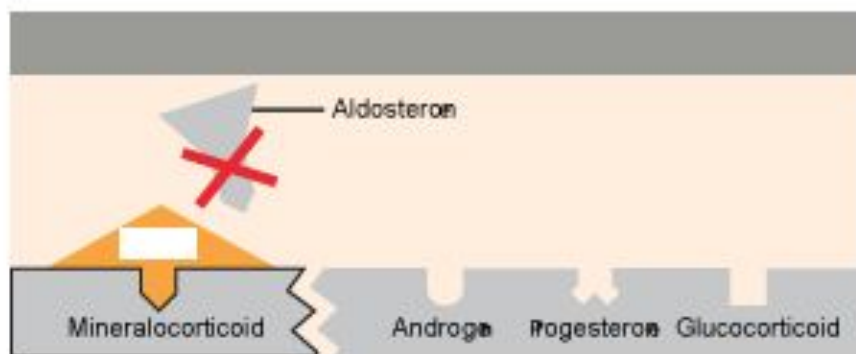




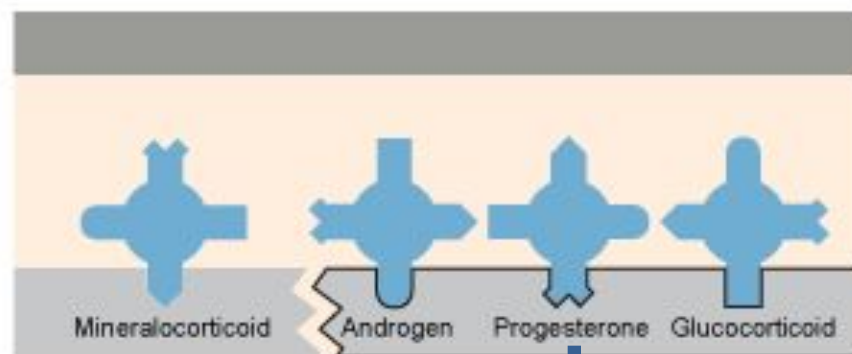
Eplerenone
 SC-66110
 $C_{24}H_{30}O_6$
 (414.50)



Spironolactone
 SC-09420
 $C_{24}H_{32}O_4S$
 (416.58)

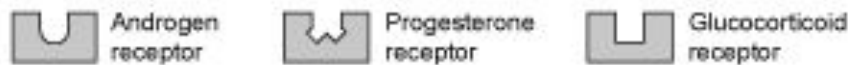


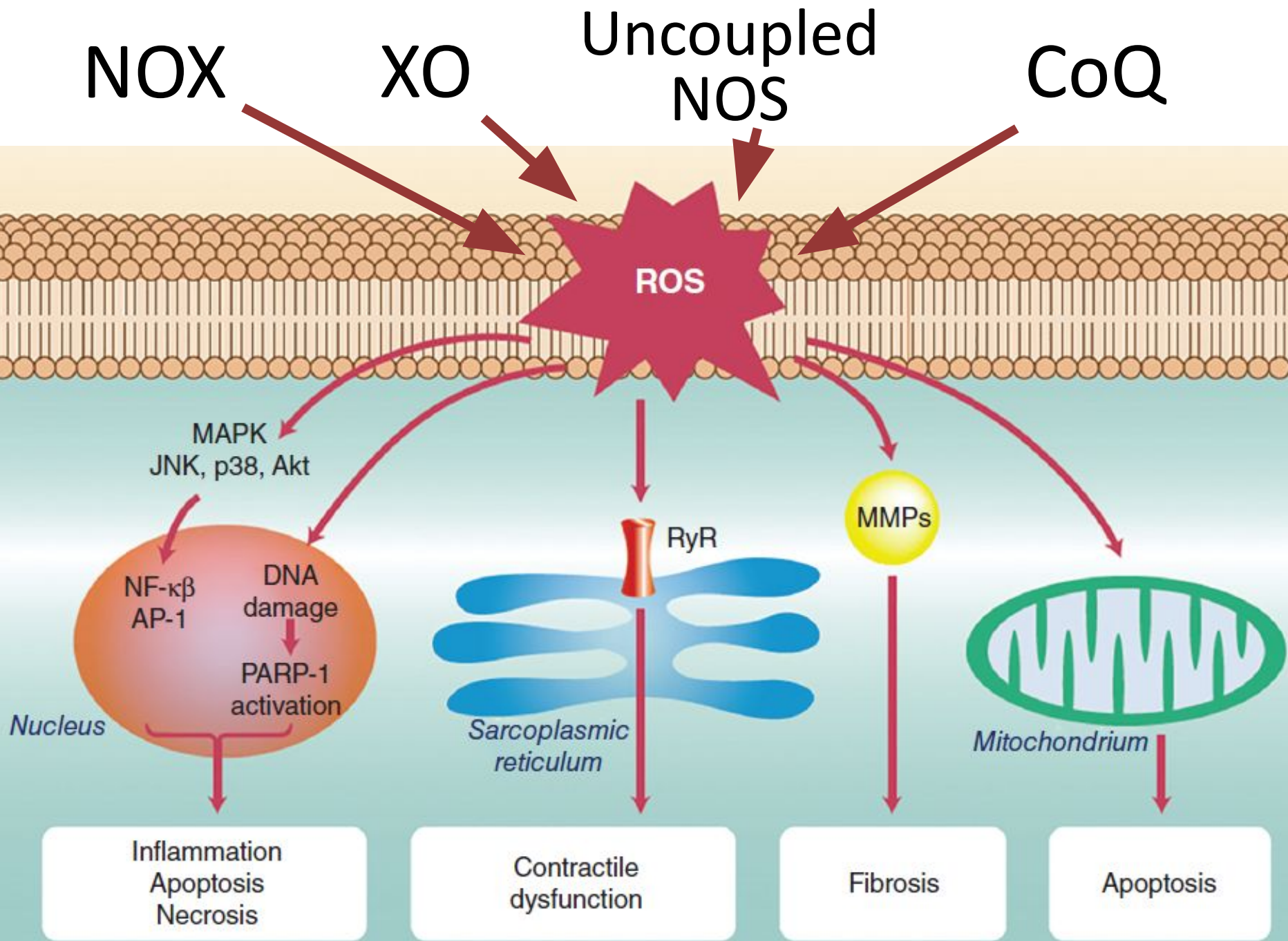
Greater selectivity



Lower selectivity

ГИНЕКОМАСТИЯ





NOX

XO

Uncoupled
NOS

CoQ

ROS

MAPK
JNK, p38, Akt

NF- κ B
AP-1

DNA
damage

PARP-1
activation

Nucleus

RyR

Sarcoplasmic
reticulum

MMPs

Mitochondrion

Inflammation
Apoptosis
Necrosis

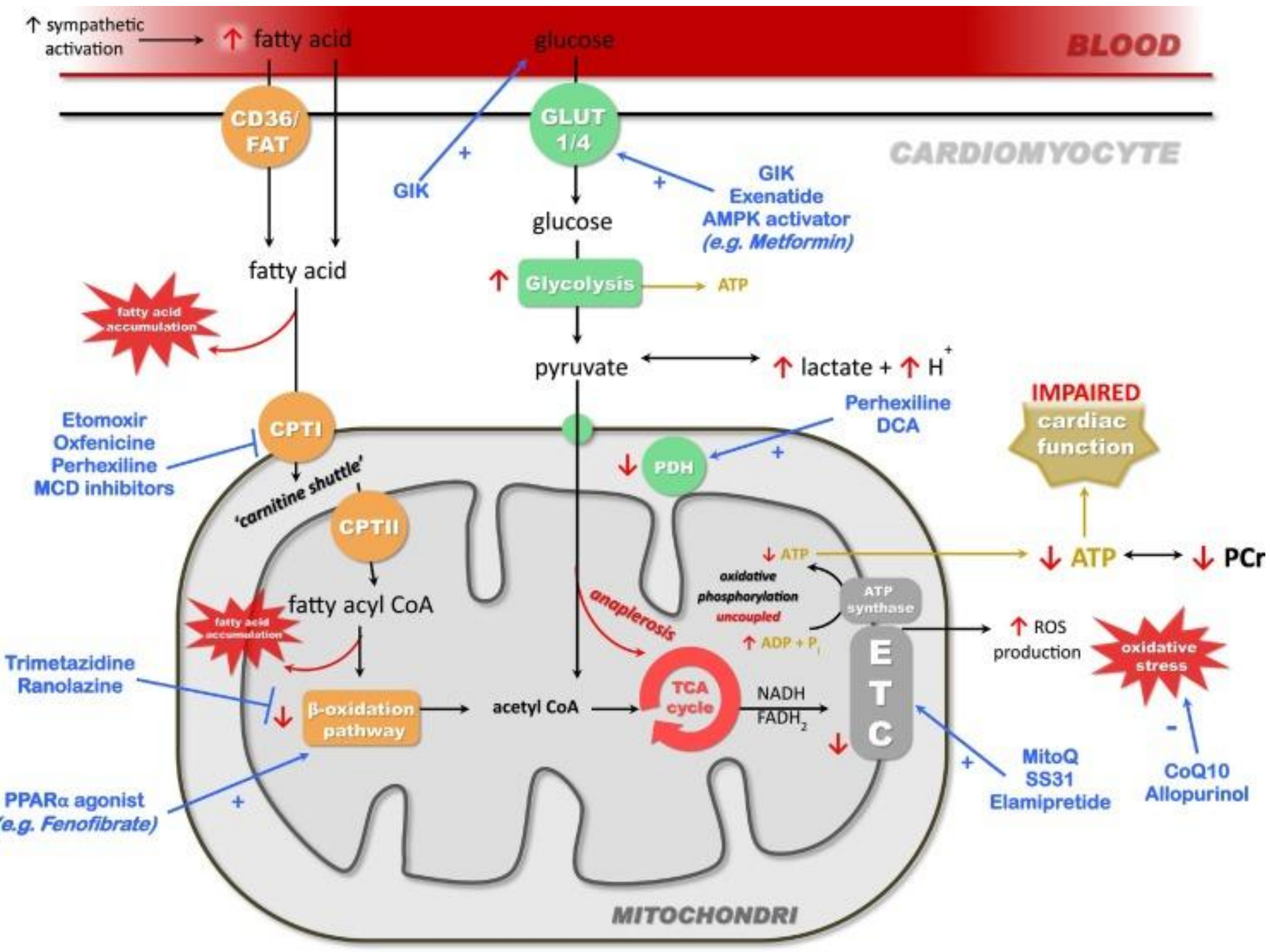
Contractile
dysfunction

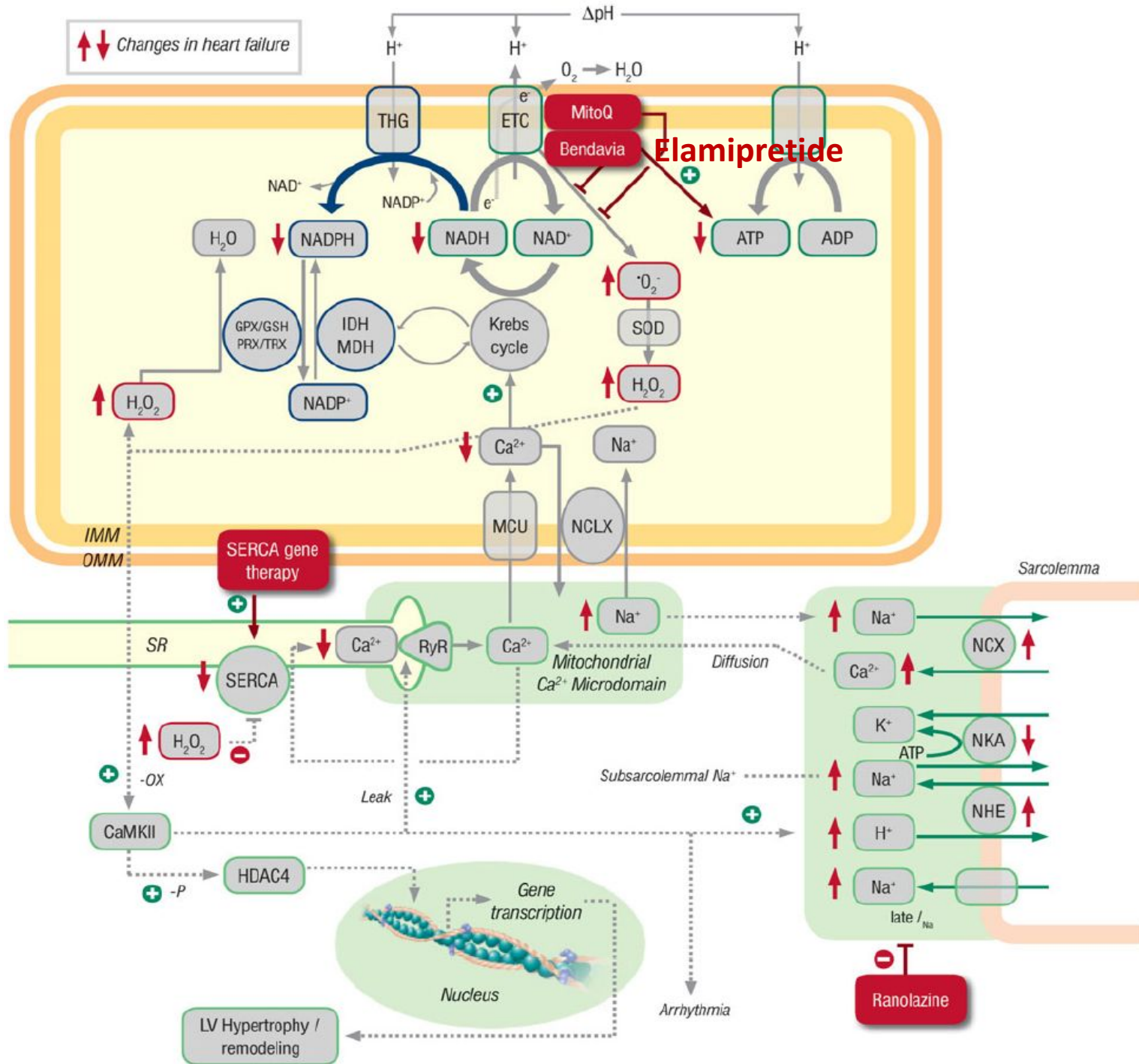
Fibrosis

Apoptosis

Table 12 Oxidative Modifications of Protein Kinases

PKA	RI subunit oxidation	<ul style="list-style-type: none"> ↑ RI binding to AKAPs (α-MHC) ↑ PKAI kinase activity
	Catalytic domain Cys ¹⁹⁹ -S-glutathionylation	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Kinase activity
PKG 1 α	Oxidation of Cys42 in the homodimerization domain	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Affinity for substrates ↑ cGMP-independent catalytic activity
PKC	Oxidation of C1 domain Cys residues	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Autoinhibition ↑ Kinase activity
	Calpain-dependent cleavage, release of a constitutively active catalytic domain fragment	<ul style="list-style-type: none"> ↑ PKCα catalytic activity ↑ PKCδ-dependent phosphorylation of 14-3-3
	Oxidation of a conserved activation loop Cys	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Kinase activity
	Src-dependent phosphorylation of PKC δ at Tyr ³¹¹	<ul style="list-style-type: none"> Altered substrate specificity, acquisition of cTnl-T¹⁴⁴ kinase activity
PKD	c-Abl- and Src-dependent phosphorylations of PKD at Tyr ⁴⁶³ and Tyr ⁹⁵ that relieve autoinhibition, promote PKC δ -dependent PKD phosphorylation at Ser ⁷⁴⁴ /Ser ⁷⁴³	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Kinase activity
CaMKII	Met ²³¹ /Met ²⁸² oxidation	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Ca²⁺-independent catalytic activity
ASK-1	Mechanisms that disrupt a C-terminal interaction with 14-3-3: dephosphorylation of Ser ⁹⁶⁷ at the ASK-1 C-terminus or phosphorylation of 14-3-3 by ROS-regulated kinases (PKD, Mst1, catalytic fragment of PKC δ). Mechanisms that disrupt an N-terminal interaction with Trx-1 (Trx-1 oxidation)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Kinase activity
Mst1	Caspase-dependent cleavage of an autoinhibitory domain	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Kinase activity





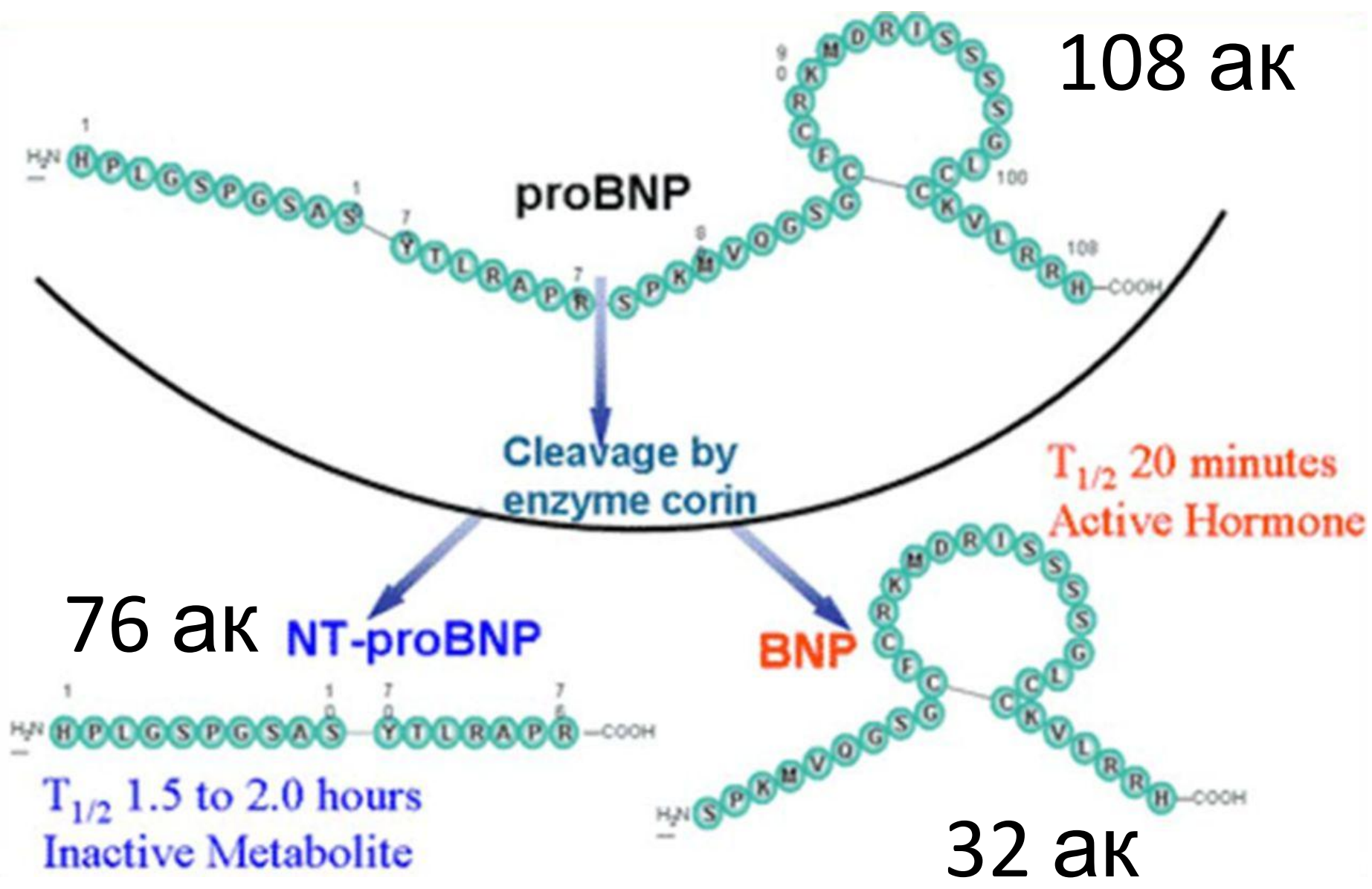
2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease (стабильная стенокардия)

The Task Force on the management of stable coronary artery disease
of the European Society of Cardiology

7.1.3.3.7. Ранолазин. Ранолазин — эффективный ингибитор позднего тока натрия, обладающий антиишемическими и метаболическими свойствами [317, 318].

7.1.3.3.8. Аллопуринол. Аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы, уменьшающий уровни мочевой кислоты у лиц с подагрой, также является антиангинальным средством. Имеется мало клинических данных, но в рандомизированном перекрестном исследовании у 65 пациентов с СИБС аллопуринол 600 мг/сут увеличил время до депрессии сегмента ST и появления боли в грудной клетке [323]. При почечной недостаточности такие высокие дозы могут вызвать токсические побочные эффекты. У пациентов с ИБС, получающих оптимальное лечение, аллопуринол уменьшил уровни сосудистого окислительного стресса [206], тогда как у пациентов с сердечной недостаточностью он сохранял уровни АТФ [324].

EXACT-HF (NCT00987415) trial is examining the role of allopurinol in NYHA class II to IV heart failure patients with serum uric acid levels of 9.5 mg/dL or greater (a marker of oxidative stress).



108 aa

76 aa

32 aa

ПАЦИЕНТ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА СН^а
(неострое начало)

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ СН

1. Анамнез заболевания:
ИБС (ИМ, реваскуляризация)
АГ
Прием кардиотоксических веществ/облучение
Прием диуретиков
Ортопноэ/пароксизмальная ночная одышка

2. Физическое обследование:
Хрипы
Билатеральный отек лодыжек
Сердечные шумы
Дилатация яремных вен
Латеральное смещение/расширение верхушечного толчка

3. ЭКГ:
Какие-либо аномалии

Клинической оценки NP
не проводилось

≥ 1 пункта

Все отсутствуют

NP

- NT-проBNP ≥ 125 пг/мл
- BNP ≥ 35 пг/мл

Нет

Да

ЭхоКГ

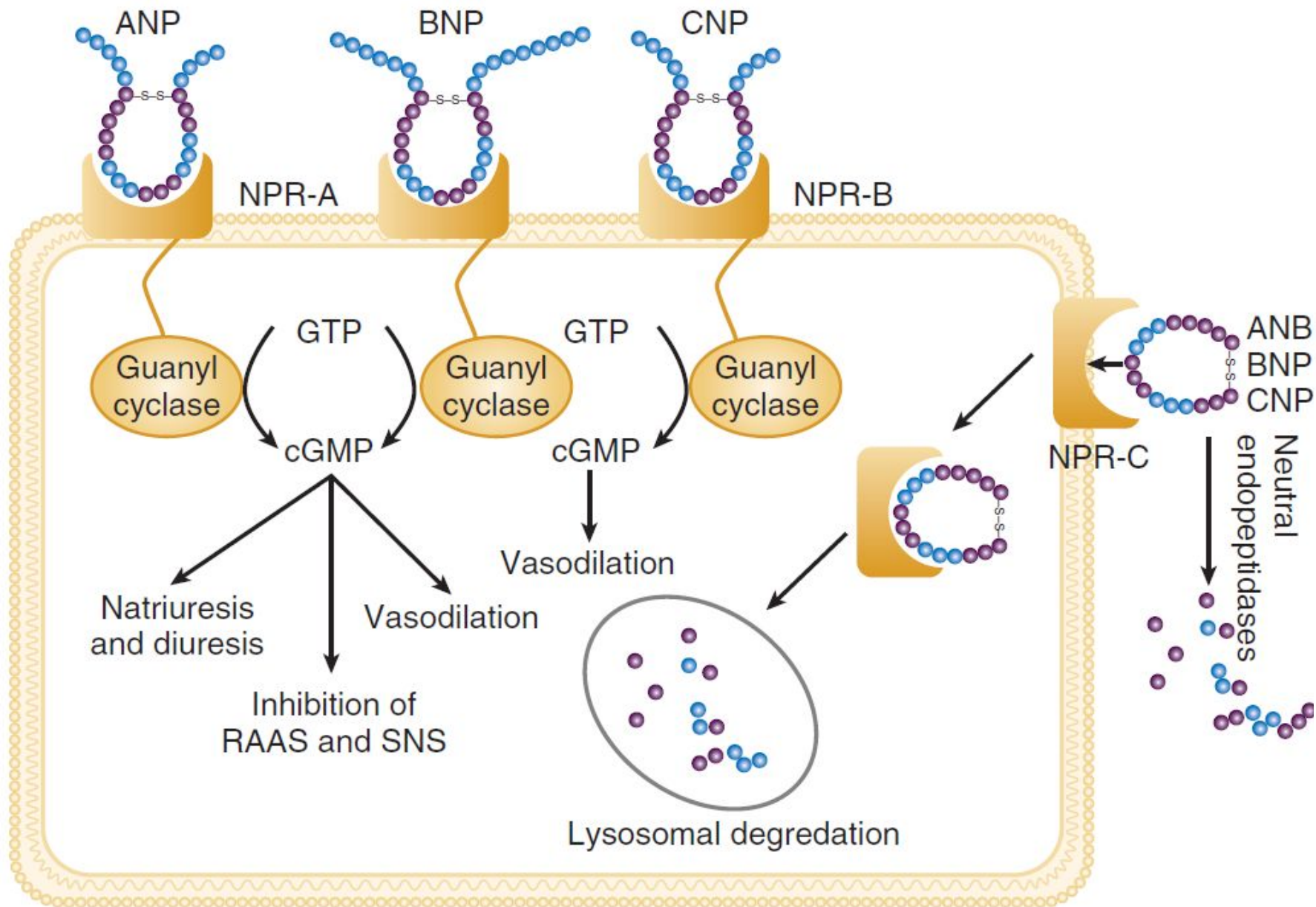
Норма^{b, c}

СН маловероятна:
поиск другого диагноза

Если СН подтверждается
(основными или дополнительными методами исследования):
необходимо определение этиологии и начало лечения.

Причины повышенного уровня НР [522-524]

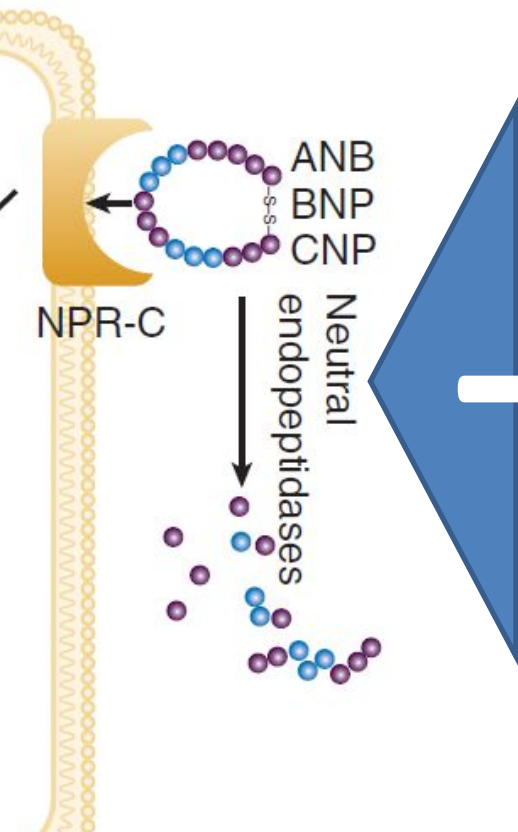
Кардиологические	<ul style="list-style-type: none">СНОКСТЭЛАМиокардитГипертрофия ЛЖГКМП или рестриктивная КМПЗаболевания клапанов сердцаВПСПредсердные и желудочковые тахикардииУшиб сердцаКардиоверсияХирургические вмешательства на сердцеЛегочная гипертензия
Некардиологические	<ul style="list-style-type: none">Пожилой возрастИшемический инсультСубарахноидальное кровоизлияниеНарушение функции почекДисфункция печени (в основном при циррозе печени с асцитом)Паранеопластический синдромХОБЛТяжелые инфекции (в том числе пневмония и сепсис)Сильные ожогиАнемияТяжелые метаболические и гормональные нарушения (например, тиреотоксикоз, диабетический кетоацидоз)



НЕПРИЛИЗИН

ARNI

Антагонист АТ-рец
(валсартан) + ингибитор
неприлизина (сакубитрил)
исследование PARADIGM-HF:
значительное снижение
общей и СС смертности
нельзя + иАПФ/АРА



PARADIGM-HF ¹⁶⁷	Sacubitril/valsartan (n = 4187) vs enalapril (n = 4212).	NYHA II-IV, LVEF ≤40% (amended to LVEF ≤35%), BNP ≥150 pg/mL or NT-proBNP ≥600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months BNP ≥100 pg/mL or NT-proBNP ≥400 pg/mL.	2.3 y	Composite of death from cardiovascular causes or a first HF hospitalization reduced by 20% (22% vs 27%, P < 0.001).	Reduction in all-cause mortality by 16% (P < 0.001) and cardiovascular mortality by 20% (P < 0.001). Reduction in HF hospitalization rate by 21% (P < 0.001).

Ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина

Сакубитрил/валсартан рекомендуется в качестве замены иАПФ с целью дальнейшего снижения риска госпитализации и смерти амбулаторных пациентов с СН-нФВ, которые остаются с симптоматикой, несмотря на оптимальное лечение иАПФ, ББ и АРМ^d.

I

B

Progression of heart failure

*Cardiac hypertrophy,
injury, fibrosis*

*Renal sodium
retention*

Norepinephrine
Angiotensin
Aldosterone
Neprilysin
Adipokines

NHE1 in heart
and vasculature

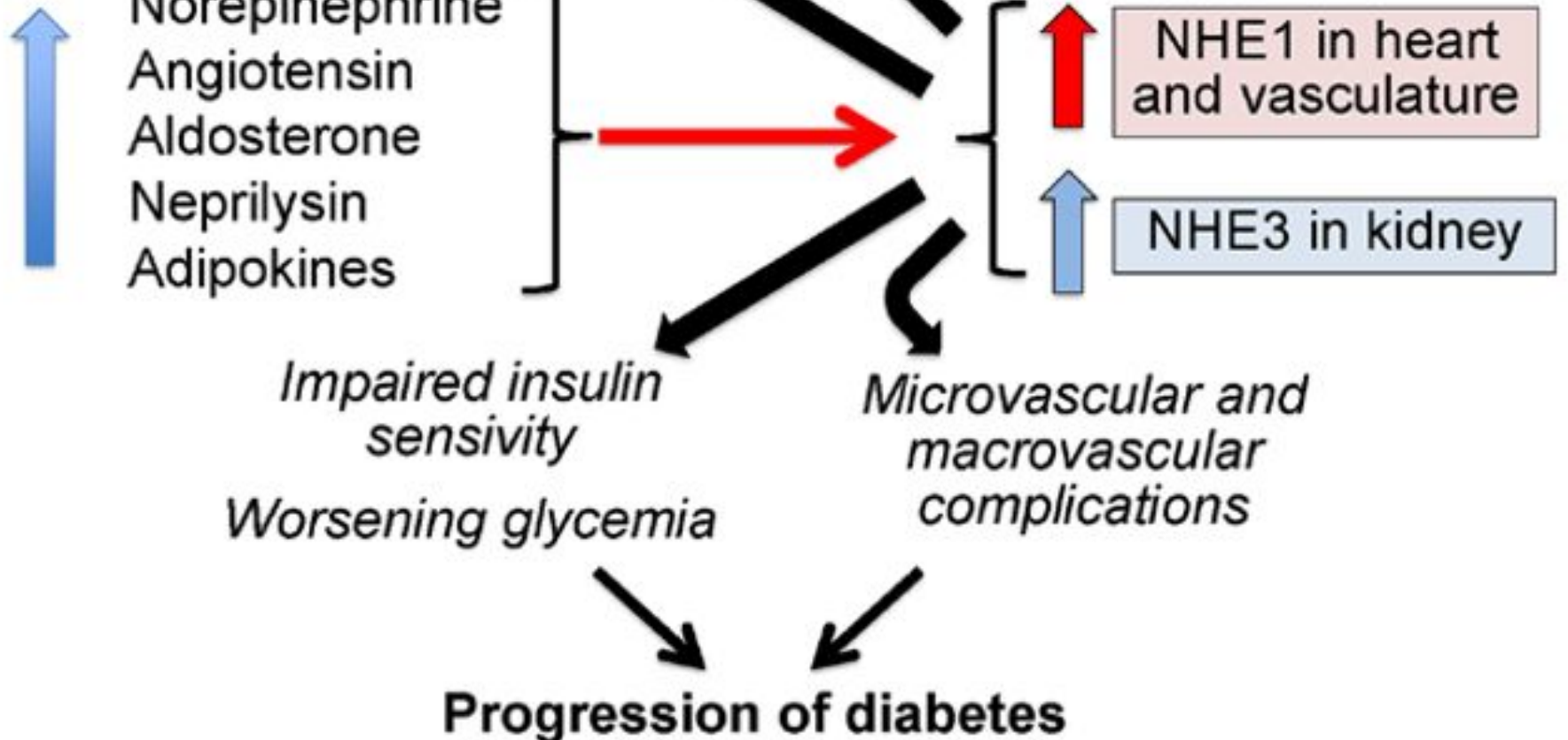
NHE3 in kidney

*Impaired insulin
sensivity*

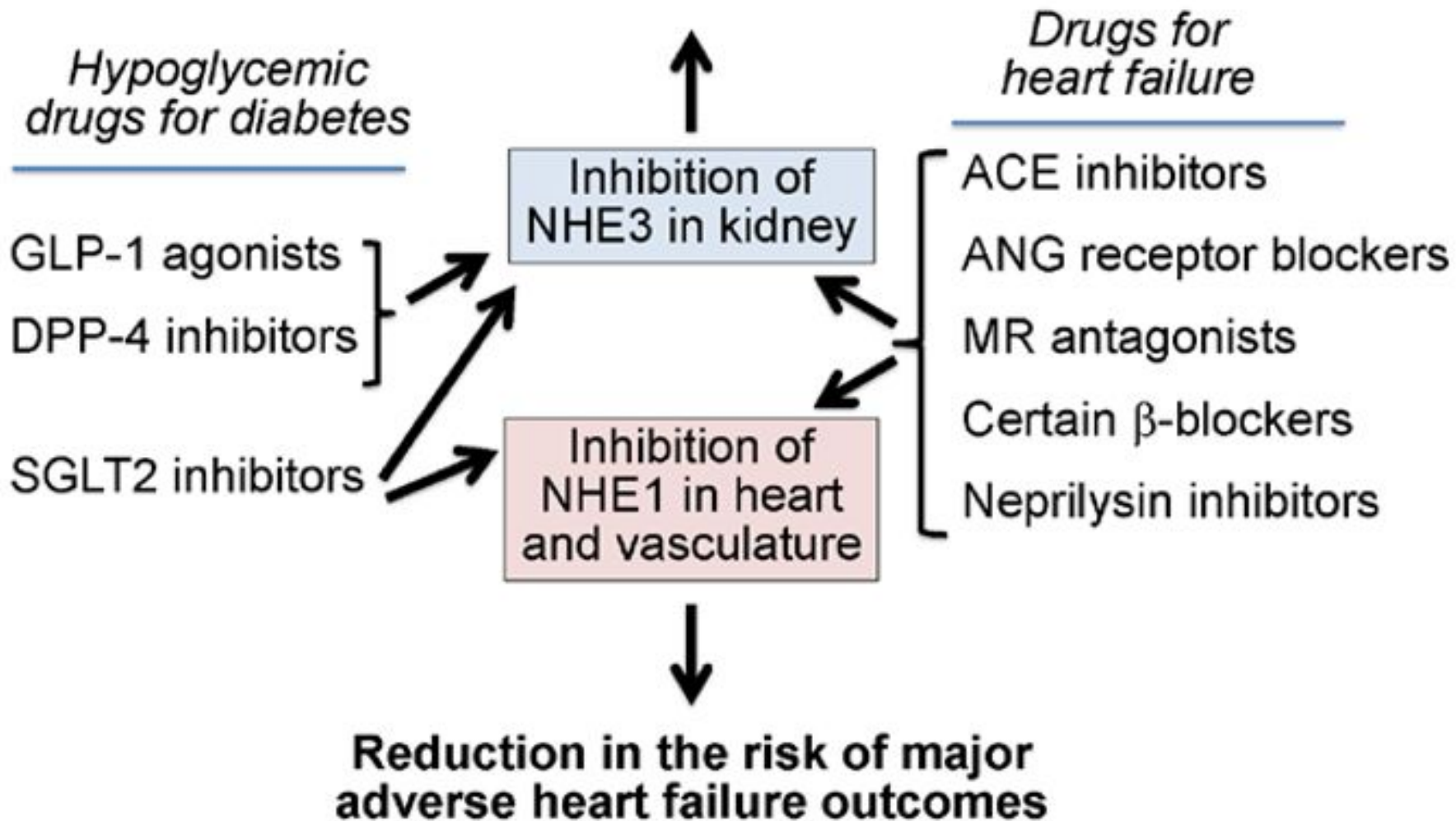
Worsening glycemia

*Microvascular and
macrovascular
complications*

Progression of diabetes



Blood pressure lowering and natriuresis in diabetes



Недавно эмпаглифлозин (ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа) показал улучшение результатов (в том числе сокращение смертности и госпитализаций по поводу СН) у больных с диабетом 2 типа [130]. Другие гипогликемические средства не показали убедительных результатов по уменьшению риска сердечно-сосудистых событий, а наоборот обладают возможностью увеличения риска СН. Интенсификация гипогликемической терапии в снижении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с помощью других препаратов, нежели эмпаглифлозином, не снижает риск развития СН (подробнее см. Раздел 11.6 о диабете).

Эмпаглиофлозин должен быть рассмотрен у пациентов с СД 2 типа с целью предотвращения или задержки наступления СН.

IIa

B

Препараты для лечения ХСН с ФВЛЖ < 40%

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Основные препараты

- **иАПФ (I A)**
- **АРА (I A)**
При непереносимости иАПФ и нежелательных явлениях
- **АРНИ (I B)**
Перевод с иАПФ при стабильной ХСН II-III с САД > 100 мм рт. ст. или как начальная терапия (IIa C)
- **β-АБ (I A)**
- **Ивабрадин (IIa C)**
При непереносимости β-АБ и синусовом ритме с ЧСС > 70 уд/мин
- **АМКР (I A)**

Применяемые в определенных клинических ситуациях

- **Диуретики (I C)**
При застойных явлениях ≥ II ФК ХСН
- **Ивабрадин (IIa B)**
При синусовом ритме и ЧСС > 70 уд/мин
- **Сердечные гликозиды**
При ФП (IIa C), при синусовом ритме и неэффективности другой терапии (IIb B)
- **Омега-3 ПНЖК (IIa B)**
При постинфарктном кардиосклерозе или ФВ < 35%
- **НОАК или АВК (I A)**
при ФП или внутрисердечном тромбозе
- **Гепарин / НМГ и ОАК (I A)**
При венозных тромбозах

Не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях

- **Антиаритмики III класса (IIb A)**
Амиодарон (соталол?) при желудочковых нарушениях ритма сердца
- **БМКК (IIb B)**
(амлодипин, фелодипин) для контроля АД
- **В/в железо (IIa A)**
При Нв < 12 г/л и дефиците железа
- **Статины (IIb A)**
При ИБС и сопутствующем атеросклерозе
- **Аспирин (IIb B)**
При ОКС ≤ 8 недель и после стентирования
- **Цитопротекторы (IIa A)**
(триметазидин МВ)
При ишемической этиологии
- **Периферические вазодилататоры (нитраты ± гидралазин) (IIb B)**
- **Положительные инотропные средства (IIb B)**
При артериальной гипотонии, ОДСН

Анемия и неблагоприятные исходы

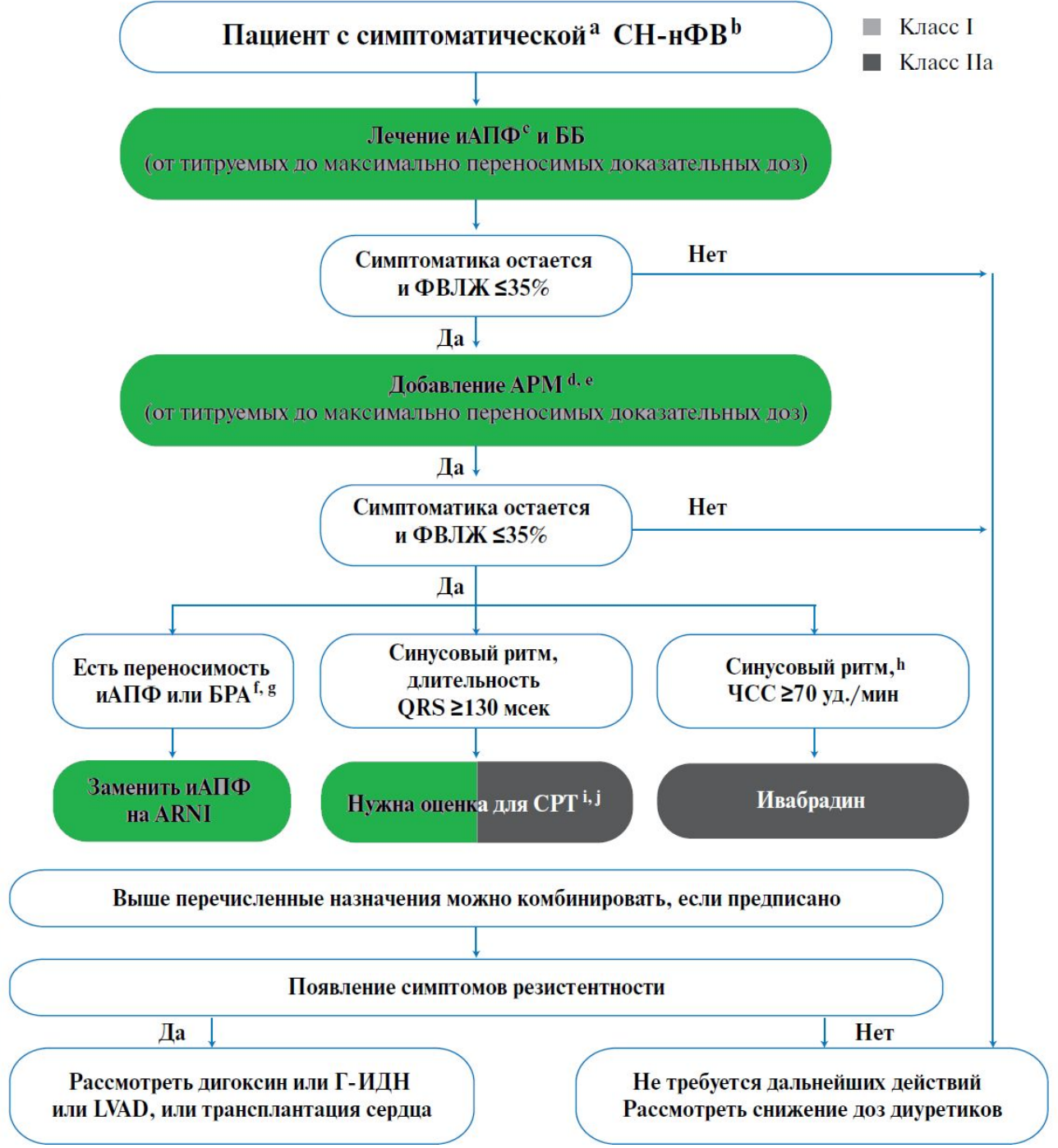
The anemia in chronic heart failure: outcomes and resource utilization (ANCHOR) study (Go A.S. et al., 2006)

- Включено 59772 пациентов с ХСН различной этиологии
- Анемия выявлена в 42% случаев.
- При наличии анемии риск смерти
 - *от ИБС – увеличивался в 1,64 раза*
 - *от ОНМК – в 1,81 раза*
 - *от других причин – в 1,88 раз*

Роль трехкомпонентной блокады при СНнФВ рекомендации ESC

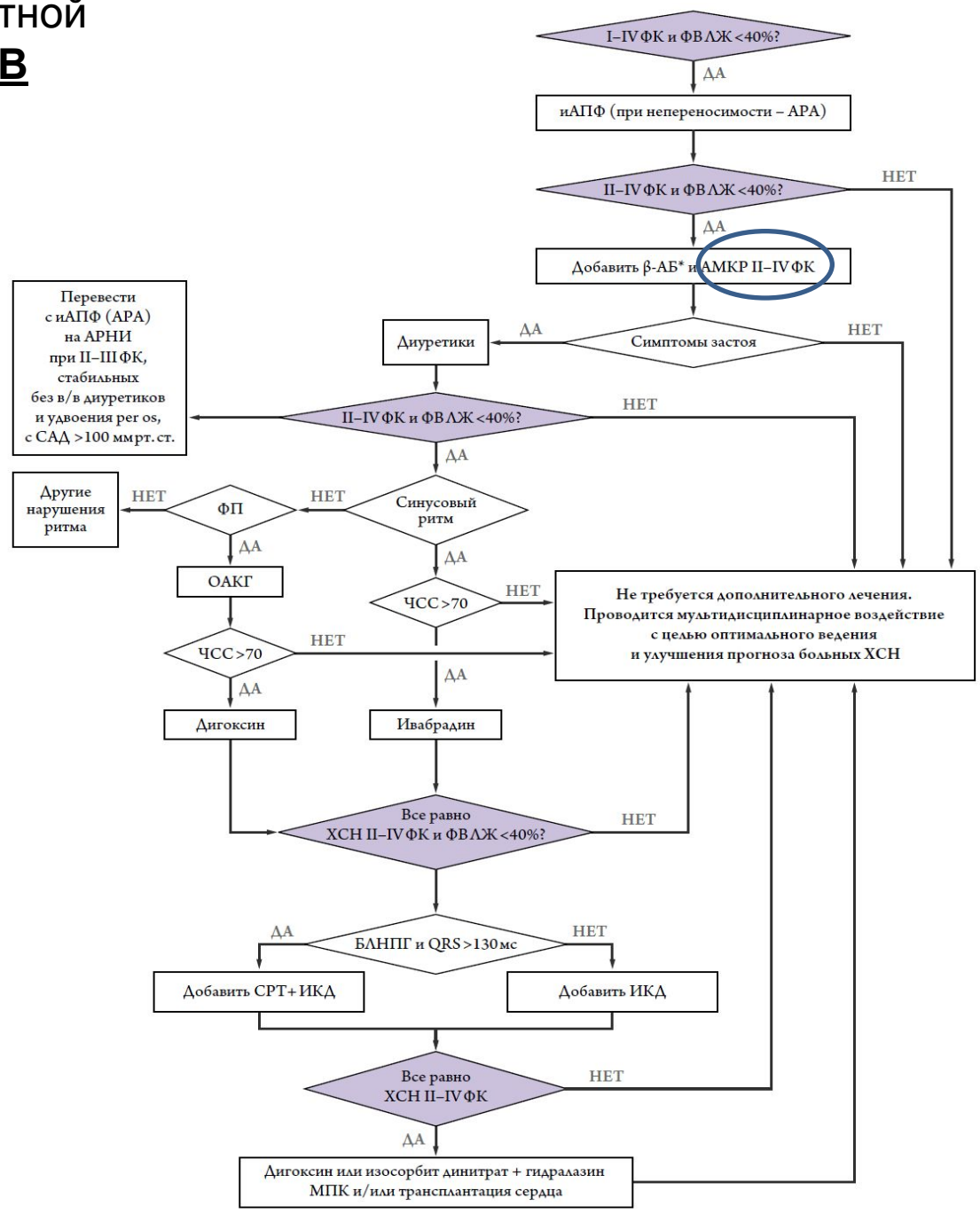
Диуретики для снижения симптомов и признаков застоя

Если ФВЛЖ $\leq 35\%$ без ОМТ или симптоматическая ЖТ/ФЖ в анамнезе, имплантация ИКД



■ Класс I
■ Класс IIa

Роль трехкомпонентной блокады при СНнФВ рекомендации РКО



Перевести с иАПФ (АРА) на АРНИ при II-III ФК, стабильных без в/в диуретиков и удвоения per os, с САД > 100 ммрт. ст.

Другие нарушения ритма

Не требуется дополнительного лечения. Проводится мультидисциплинарное воздействие с целью оптимального ведения и улучшения прогноза больных ХСН

* - при непереносимости β-АБ и синусовом ритме с ЧСС > 70 = Ивабрадин [Ша С]