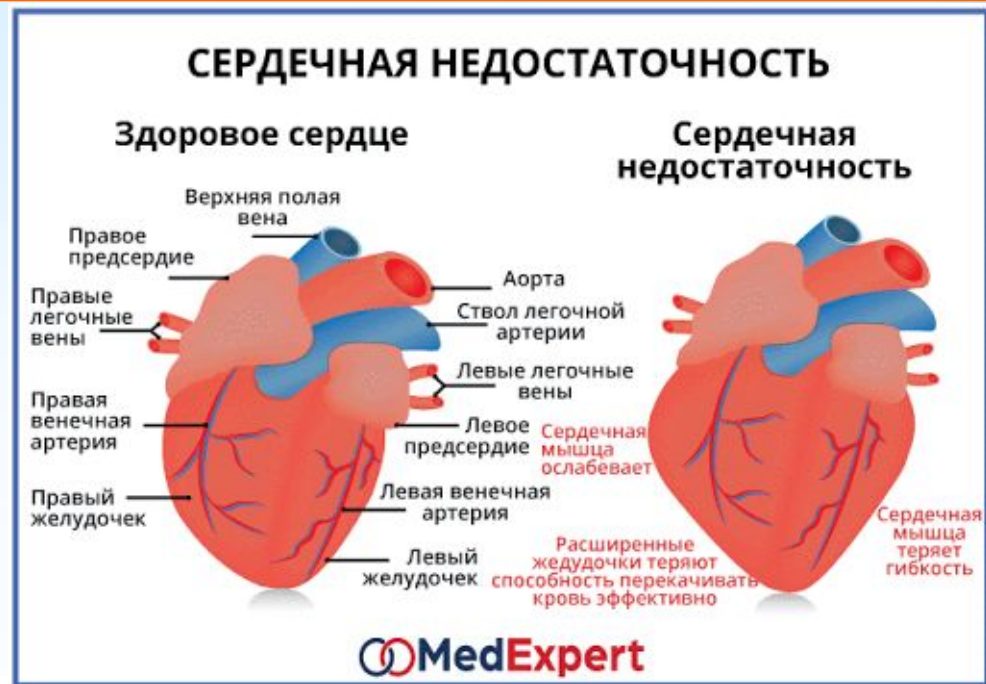


Тема лекции: «Кардиотонические средства» Тыхеева Н.А.



Кардиотонические средства

Это средства, повышающие сократимость миокарда*. Назначаются при сердечной недостаточности (СН) - расстройстве, характеризующемся нарушением сократительной функции миокарда и снижением сердечного выброса, что приводит к ухудшению кровоснабжения органов и тканей.



По скорости развития СН различают:

- острую СН (ОСН),
- хроническую СН (ХСН)

* Основные свойства миокарда: сократимость, возбудимость, проводимость, автоматизм.

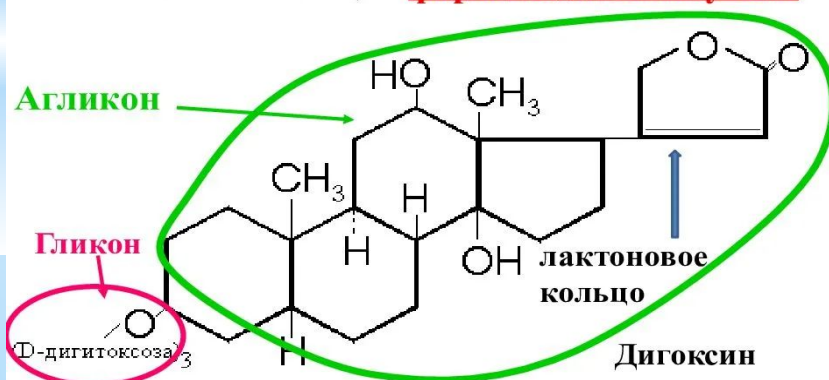
Классификация кардиотонических средств

1. Сердечные гликозиды
2. Средства негликозидной структуры

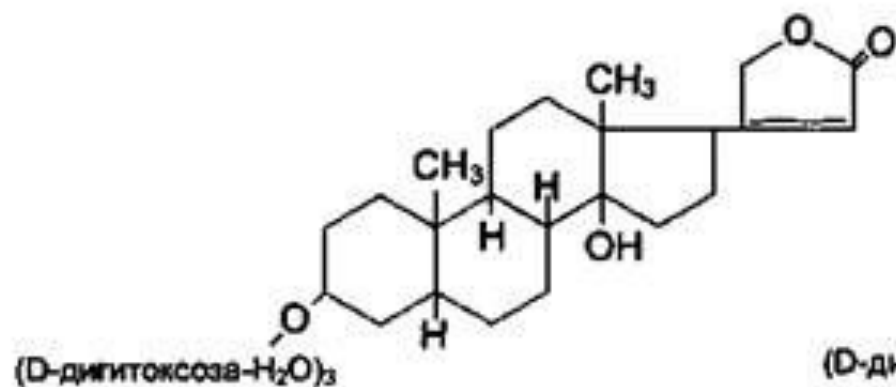
Сердечные гликозиды – стероидные кардиотонические соединения растительного происхождения, расщепляющиеся при гидролизе на сахарную (гликон) и несакхарную (агликон) части. Агликоны определяют фармадинамику препарата, гликоны – растворимость, степень связывания с белками, проницаемость через мембраны (фармакокинетику).

Гликозидные сердечные средства (СГ)

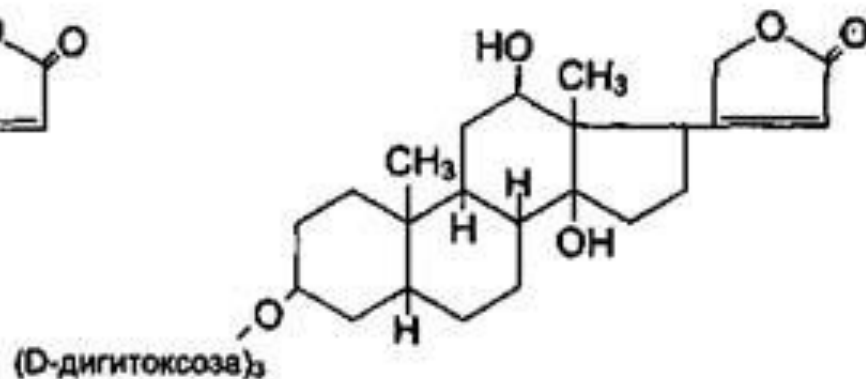
1. **Агликон** (генин, несакхаристая часть – 5-, или 6- членное лактоновое кольцо) – структура, обеспечивающая **фармадинамику СГ**.



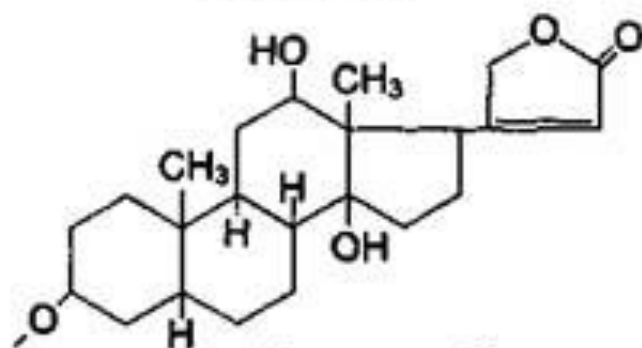
*Наперстянка
пурпуровая*



Дигитоксин

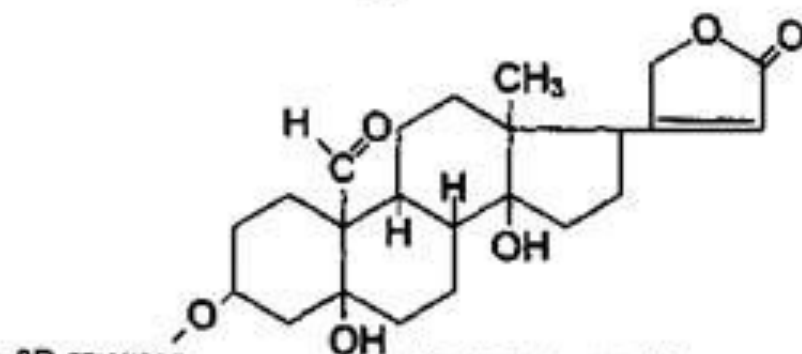


Дигоксин



Ланатозид С

2 молекулы дигитоксозы
 + 1 молекула ацетилдигитоксозы
 + 1 молекула D-глюкозы



Строфантин К

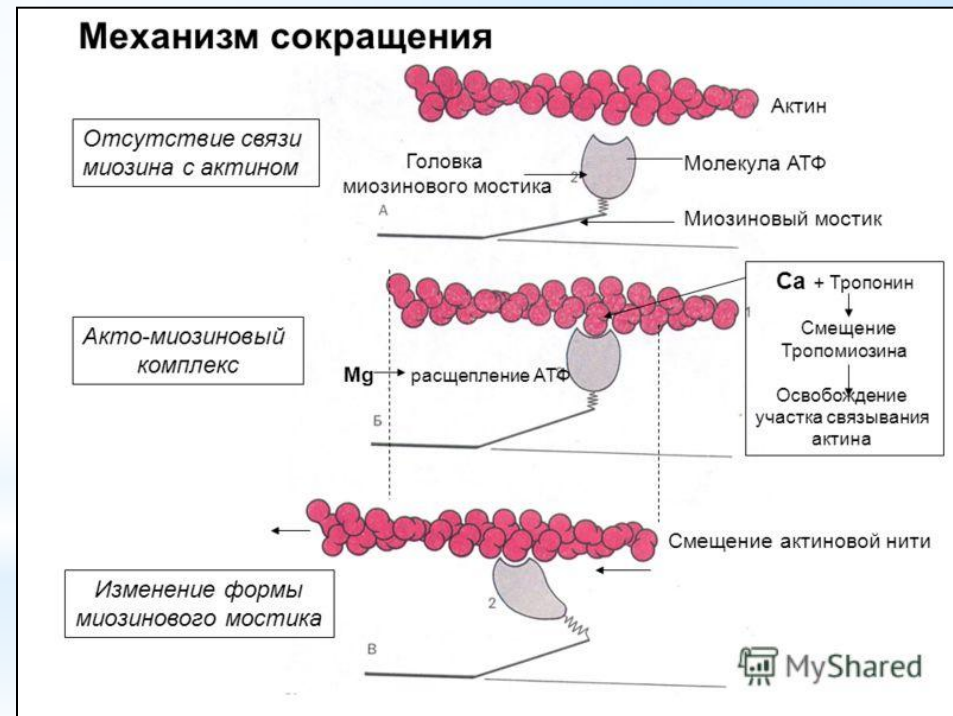
βD-глюкоза
 +D-цимароза
 (К-строфантин β) или
 αD-глюкоза
 +D-цимароза
 (К-строфантозид)

Фармакодинамика сердечных гликозидов

1. Действие на миокард:

а) **положительное систолическое (инотропное) действие** - увеличение силы сердечных сокращений (усиление и укорочение систолы). Приводит к увеличению ударного и минутного объема сердца, к снижению остаточного количества крови в камерах сердца.

Механизм действия - угнетение Na^+/K^+ - АТФазы, в результате в кардиомиоцитах повышается концентрация Na^+ и снижается - K^+ ; активизируется система обмена $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ с повышением концентрации Ca^{2+} в цитоплазме.



Фармакодинамика сердечных гликозидов (СГ)

1. Действие на миокард:

б) отрицательное диастолическое (хронотропное) действие - увеличение времени диастолы, что положительно влияет на кровенаполнение миокарда. Связано с активацией барорецепторов дуги аорты из-за повышения ударного объема сердца и активацией центра блуждающего нерва в продолговатом мозге;

в) отрицательное дромотропное действие - угнетение проводимости в атриовентрикулярном узле, уменьшение скорости проведения возбуждения от синусового узла миокарду;

г) положительное батмотропное действие - увеличение возбудимости миокарда в ответ на стимулы (в высоких дозах).

* - характерно для небольших доз СГ; большие дозы могут привести к повышению автоматизма кардиомиоцитов и развитию экстрасистол; снижению возбудимости миокарда

2. Внекардиальные эффекты:

Под влиянием сердечных гликозидов в этих условиях увеличение силы сокращений сердца и его минутного объема крови, улучшает гемодинамику во всем организме и ликвидирует последствия ее нарушений у больных с сердечной недостаточностью:

- прежде всего, уменьшается венозный застой, что способствует рассасыванию отеков;
- восстанавливаются нарушенные функции внутренних органов (печени, ЖКТ, почек и др.);
- происходит увеличение диуреза в результате уменьшения реабсорбции натрия и потери калия с мочой;
- уменьшается объем циркулирующей крови.

В итоге облегчаются условия работы сердца. Улучшение кровоснабжения в легких способствует повышению газообмена. Улучшается доставка кислорода тканям, ликвидируется тканевая гипоксия и метаболический ацидоз. Все это ведет к исчезновению у больного цианоза, одышки, к нормализации артериального давления, сна, процессов торможения и возбуждения в ЦНС.

Растения и препараты, содержащие сердечные гликозиды

Растение	Части растения,	Препараты		Сердечные гликозиды, содержащиеся в новогаленовых препаратах
		простые, галеновые препараты	новогаленовые препараты	
Наперстянка (<i>Digitalis</i>): пурпуровая (<i>purpurea</i>) ржавая (<i>ferruginea</i>) шерстистая (<i>lanata</i>)	Листья	Порошок Экстракт	Дигитоксин Гитоксин Кордигит Дигален-нео Лантозид Дигоксин Целанид	Дигитоксин Гитоксин Дигоксин Лантозид С (дигиланид С)
Строфант гладкий (<i>Strophanthus gratus</i>) Строфант Комбё (<i>Strophanthus Kottbë</i>)	Семена		Строфантин G (уабаин) Строфантин К	Строфантин G К-строфантин К-строфантозид
Ландыш (<i>Convallaria</i>)	Трава (листья, соцветия)	Настойка	Коргликон	Конваллязид Конваллятоксин
Горицвет (адонис весенний, черногорка) (<i>Adonis vernalis</i>)	Трава	Настой Экстракт	Адонизид	Адонитоксин Цимарин
Лук морской (<i>Scilla maritima</i>)	Луковицы	Настойка	Сцилларен	Сцилларен

Стандартизация препаратов СГ

СГ являются сильнодействующими веществами растительного происхождения, их препараты могут отличаться по активности. Поэтому проводят их **биологическую стандартизацию** - оценку активности в сравнении со стандартным препаратом. В опытах на лягушках активность измеряется в лягушачьих единицах действия (ЛЕД) - минимальных дозах стандартного препарата, которые вызывают остановку сердца в систолу у большинства подопытных лягушек.

1 г листьев наперстянки содержит 50—66 ЛЕД

1 г травы горичвета содержит 50—66 ЛЕД

1 г травы ландыша содержит 120 ЛЕД

1 г семян строфанта содержит 2000 ЛЕД

Индивидуальные гликозиды

1 г дигитоксина содержит 8000—10 000 ЛЕД

1 г целанида содержит 14 000—16 000 ЛЕД

1 г конваллятоксина содержит 63 000—80 000 ЛЕД

1 г строфантина К содержит 44 000—56 000 ЛЕД

Препараты СГ

I. Препараты наперстянки

1. **Дигоксин (Digoxinum)**, табл. по 0,1 и 0,25 мг; 0,025 % р-р в амп. по 1 мл) – препарат наперстянки шерстистой, наиболее широко применяемый СГ;

- биодоступность при приеме внутрь – 60-85 %;
- связь с белками плазмы крови – 25-30 %;
- $T_{1/2}=32-48$ ч.

При приеме внутрь эффект развивается через 1-2 ч, достигает максимума через 8 ч; при внутривенном введении действие наступает через 20-30 мин, максимум – через 3 ч.

Препарат проникает через плаценту.

2. **Дигитоксин** – препарат наперстянки пурпуровой;

- биодоступность при приеме внутрь – 95-100 %;
- связь с белками плазмы крови – 90-97 %;
- $T_{1/2}=4-7$ дней.
- Значительно кумулирует в организме, поэтому при длительном приеме необходимо снижать дозу, чтобы не было интоксикации.



Препараты СГ, применяемые только при ОСН

II. Препараты строфанта

3. Строфантин К (Strophanthinum К – строфант комбе, 0,025 % и 0,05 % р-р амп. по 1 мл) – полярный препарат, практически не всасывается из ЖКТ. Вводят внутривенно в растворе глюкозы, медленно: Действие развивается через 5-10 мин, максимум эффекта – через 15-30 мин. Практически не связывается с белками плазмы крови и не кумулирует; полностью выводится из организма за 24 часа.

Строфантин G (Strophanthinum строфант G) – строфант гратус



III. Препараты ландыша майского (*Convallaria majalis*)

Коргликон.

По характеру действия и фармакокинетике близок к строфантину К, но действует более длительно: действие развивается через 5-10 мин, максимум эффекта – через 0,5-2 ч, длится 1-3 дня.



Основные гликозиды ландыша – конваллязид, конваллятоксин. Они плохо всасываются из ЖКТ в кровь, в организме не стойкие, т.е. быстро разрушаются, поэтому при приеме внутрь оказывают слабое кардиотоническое действие. В отличие от других гликозидов, гликозиды ландыша оказывают на ЦНС седативное действие, поэтому в составе “капель Зеленина” и в виде настойки применяются при неврозах, неврастении, кардионеврозах. Если гликозиды ландыша попадают в кровь, минуя ЖКТ, то они способны сохранять кардиотоническую активность, и примером служит

КОРГЛИКОН, *Corglyconum*, список “А”, 1мл в/в

Препарат содержит сумму гликозидов ландыша. Применяется при острой сердечной недостаточности, при хронической сердечной недостаточности II, III степеней тяжести, а также применяется при нарушении сердечного ритма.

IV. Препарат горичвета

Трава горичвета весеннего (Herba Adonis Vernalis) - черногорка или адонис весенний. Действующими веществами горичвета являются гликозиды, основные из которых **ЦИНАРИН** и **АДОНИТОКСИН**.

По характеру действия гликозиды горичвета близки к гликозидам наперстянки, однако они менее активны по систолическому влиянию, оказывают менее выраженный диастолический эффект, меньше влияют на тонус вагуса, менее стойки в организме, действуют кратковременно и не кумулируют. Хорошо всасываются в кишечнике. Препараты горичвета имеют один отличительный эффект - они обладают успокаивающим действием на ЦНС.

Показания к применению :

1. Самые легкие формы хронической сердечной недостаточности.
2. Эмоциональная неустойчивость, кардионеврозы, вегетодистония, легкие неврозы (в качестве успокаивающих средств).

Препараты горичвета обычно выпускаются в виде галеновых и новогаленовых, входят в состав микстур (например, адонизид в составе микстуры Бехтерева).



Особенности фармакокинетики и назначения СГ

1. Неполярные препараты (дигоксин, дигитоксин):

а) накапливаются в скелетной мускулатуре, в миокард поступает не более 1 % введенной дозы: у пациентов с плохо развитой мускулатурой и пониженной клубочковой фильтрацией концентрация СГ в крови повышается;

б) т.к. СГ депонированы в плазме крови с белками, то при тиреотоксикозе связывание СГ с белками крови повышается, а при гипотиреозе - снижается. Назначают внутрь (дигоксин, дигитоксин) при ХСН через 1,5 ч после приема пищи, внутривенно (дигоксин) - при ОСН.

2. Полярные препараты (строфантин К, коргликон): практически не кумулируют в организме, но при передозировке препарата быстро нарастает интоксикация. Назначают внутривенно при ОСН.

Внутримышечно СГ не вводят из-за опасности развития некроза. Кроме ОСН и ХСН, СГ назначают при мерцании, трепетании предсердий, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Дозирование СГ при ХСН

При лечении ХСН назначают в дозах, обеспечивающих его стабильную концентрацию в крови. Варианты назначения СГ:

- а) дают нагрузочную («насыщающую») дозу – доза, при которой достигается оптимальный эффект без признаков интоксикации, а затем поддерживающие дозы;
- б) в настоящее время используют **медленное насыщение СГ** – пациенты получают препарат в фиксированной дозе, примерно равной поддерживающей дозе. Содержание СГ в крови медленно нарастает, и через 5-8 дней в организме находится полная терапевтическая доза;
- в) **быстрое насыщение** – введение больному полной терапевтической дозы, разделенной на 4-5 равных частей, на протяжении суток; со второго дня пациента переводят на поддерживающую дозу. Необходимо только при острой декомпенсации миокарда в условиях специализированного кардиологического стационара. 40-50 % больных при быстром насыщении не удастся избежать интоксикации.

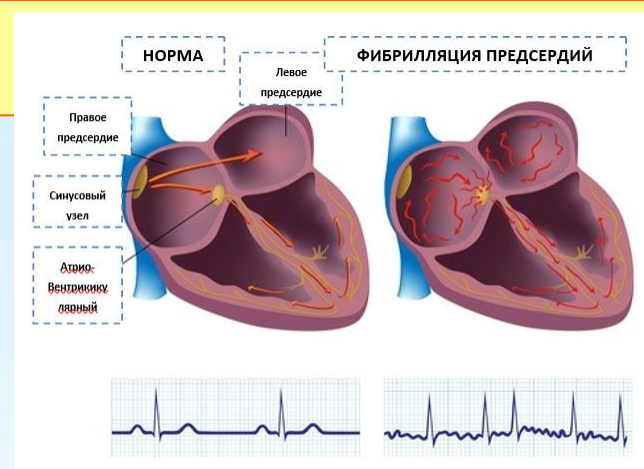
Дозирование СГ при ХСН

г) умеренно быстрое насыщение - в первые сутки больной принимает 50 % средней терапевтической дозы, во вторые - еще 50 % от дозы, в третьи - оставшуюся дозу для достижения эффекта, с 4-го дня переходят на поддерживающий режим.

После длительной терапии дигитоксином необходимо сделать двухнедельный перерыв прежде, чем переходить на поддерживающие дозы дигоксина.

Противопоказания СГ:

1. гликозидная интоксикация,
2. непереносимость СГ,
3. атриовентрикулярная блокада,
4. выраженная брадикардия,
5. фибрилляция предсердий с редким ритмом,
6. желудочковые аритмии,
7. синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта - синдром преждевременного возбуждения желудочков, возникающий при наличии дополнительного проводящего пучка Кента (аномальный пучок между левым/правым предсердием и одним из желудочков),
8. диастолическая дисфункция сердца,
9. ишемическая болезнь сердца,
10. митральный стеноз,
11. амилоидоз сердца, гипертрофическая кардиомиопатия,
12. тяжелые заболевания легких,
13. гипокалиемия, гиперкальциемия



Интоксикация СГ

Патогенез интоксикации - угнетение на 60 % и более Na^+/K^+ - АТФазы в кардиомиоцитах, накопление в клетках Ca^{2+} .

Симптомы:

1. Кардиальные: из-за нарушения проведения импульсов по проводящей системе в больших дозах СГ вызывают **частичную или полную атриовентрикулярную блокаду**; увеличение содержания Ca^{2+} в области миофибрилл и освобождение норадреналина из симпатических окончаний сопровождается появлением дополнительных очагов автоматизма, поэтому могут возникать **экстрасистолы, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция желудочков**.

2. Внекардиальные:

- диспептические нарушения (тошнота, рвота, боли в животе, анорексия, некроз кишечника);
- неврологические проявления (головная боль, утомляемость, мышечная слабость, страх, галлюцинации, бред, судороги, выпадения полей зрения, ксантопсия - предметы кажутся окрашенными в желтый и зеленый цвет).

Терапия интоксикация СГ:

1. Отменить прием СГ и назначить сорбенты.
2. Для устранения желудочковых экстрасистол - дифенин, лидокаин;
3. Для уменьшения брадикардии - атропин,
4. Для восполнения дефицита калия и магния - препараты калия и магния (поляризующая смесь, калия хлорид, аспаркам, панангин),
5. Для связывания Ca^{2+} - внутривенно динатриевую соль ЭДТА, натрия цитрат,
6. Для уменьшения аритмогенного действия норадреналина - внутривенно β -адреноблокаторы,
7. Для восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы - донатор сульфгидрильных групп **унитиол**,
8. В качестве антидота при интоксикации препаратами наперстянки используют препарат антител к дигоксину - **Дигибинд**.

Нестероидные кардиотонические средства

1. Повышающие содержание в кардиомиоцитах цАМФ и Ca^{2+} :

а) Стимуляторы β_1 -адренорецепторов:

Добутамин (Dobutaminum, 5 % р-р в амп. по 5 мл) усиливает сократительную и насосную функцию сердца, почти не изменяя ЧСС. За счет повышения сердечного выброса может повысить кровоснабжение почек и усилить диурез, снижает общее периферическое сопротивление сосудов.

Показание - ОН;

Противопоказания - тампонада сердца, гиповолемия.

Допамин стимулирует в небольших дозах (0,5-2 мкг/кг) дофаминовые, средних (2-10 мкг/кг) - β_1 -адренорецепторы, больших (более 10 мкг/кг) - α -адренорецепторы. Оказывает положительное инотропное действие, за счет повышения ЧСС увеличивает потребность сердца в кислороде, в низких и средних дозах улучшает функциональное состояние почек из-за расширения почечных сосудов и увеличения диуреза.

Показания: устойчивая к терапии СН, почечная недостаточность, шок разного генеза.

Противопоказания - феохромоцитома, нарушения ритма сердца.

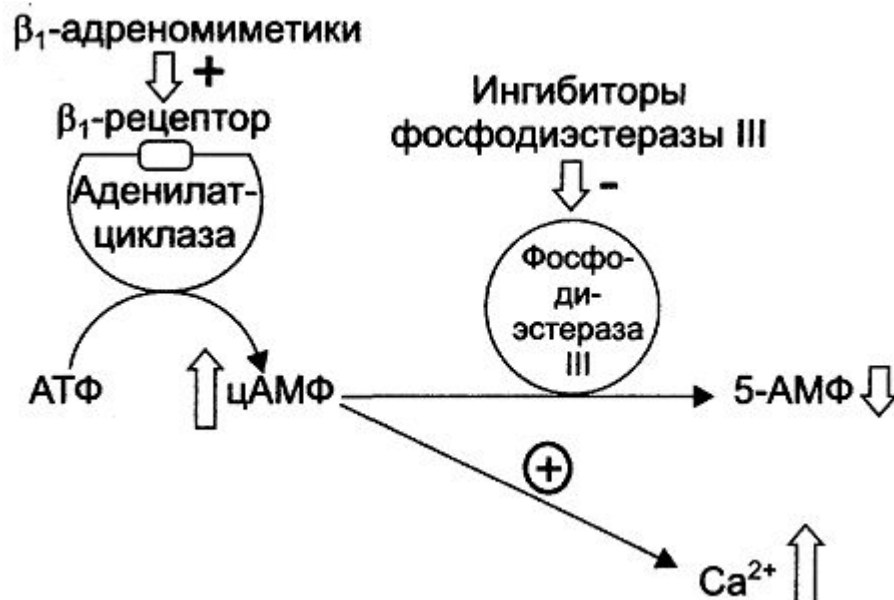
Нестероидные кардиотонические средства

2. Повышающие содержание в кардиомиоцитах цАМФ и Ca^{2+} :

Ингибиторы фосфодиэстеразы III:

**милринон (Milrinone, 0,1 % р-р в амп. по 10 мл),
амринон.**

Блокада фосфодиэстеразы вызывает увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ, предотвращая превращение в 5-АМФ, что приводит к повышению концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Показаны при ОН. Используются редко из-за выраженных побочных эффектов: аритмогенное действие, гипотония, тромбоцитопения, нарушения функции печени.



*Схема механизма
действия
препаратов:*

Нестероидные кардиотонические средства

3. Повышающие содержание в кардиомиоцитах цАМФ и Ca^{2+} :

Стимуляторы глюкагоновых рецепторов в сердце:
стимуляция глюкагоновых рецепторов приводит к увеличению цАМФ в клетках.

Глюкагон - физиологический антагонист инсулина, повышает уровень глюкозы в плазме крови. Стимулируя рецепторы в миокарде, увеличивает его сократительную способность, ЧСС и автоматизм, улучшает проводимость. Обладает антиаритмической и спазмолитической активностью.

Показания - острая недостаточность кровообращения, вызванная передозировкой β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов, гипокликемическая кома.

Противопоказания - инсулинома, феохромоцитома.

Побочные эффекты - тошнота, рвота.

Механизм действия кардиотоников

амринон

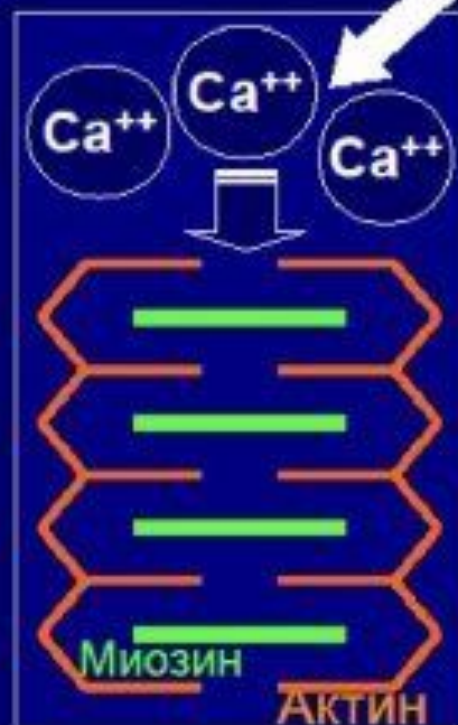
фосфодиэстераза

цАМФ

аденилатциклаза

катехоламины
глюкагон

Ca⁺⁺ сенситайзер
(Левосимендан)



мембранная
Na-K АТФ-аза

Сердечные
гликозиды

Нестероидные кардиотонические средства

2. Повышающие чувствительность миофибрилл к Ca^{2+} препараты:

Левосимендан (Levosimendanum, р-р, содержащий 2,5 мг препарата в 1 мл, амп. по 5 мл) повышает сродство тропонина к Ca^{2+} , что облегчает взаимодействие актина с миозином, что приводит к увеличению силы сердечных сокращения без повышения потребления миокардом кислорода.



Активируя АТФ-зависимые калиевые каналы, препарат расширяет коронарные и периферические артерии. Уменьшает преднагрузку, постнагрузку, давление в малом круге кровообращения, повышает доставку кислорода к миокарду, почечный кровоток. Побочные эффекты возникают редко: головная боль, головокружение, тошнота, тахикардия, гипотензия, экстрасистолия, гипокалиемия.