

Направление/специальность: **060108** —
Фармация

Дисциплина: **ОПД.Ф.03 Фармакология**

Уровень образования, форма обучения, курс,
семестр: **ВПО, 3 курс, 6 семестр**

Тема лекции № 10 «**Кардиотонические
средства**»

Общее количество часов: 2

Ответственный исполнитель: _____

проф. В.А.Николаевский 2015 г.

□ Сердечная недостаточность является одним из самых распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. В

основе данной патологии лежит нарушение сократительной функции миокарда в связи с дистрофическими, биохимическими изменениями его рабочих мышц.

□ Сердечная недостаточность может развиваться в результате:

□ - уменьшения массы нормально функционирующей сердечной мышцы;

□ - перегрузки объемом;

□ - перегрузки давлением

ПРИЧИНЫ

**Клапанные пороки сердца,
ишемическая болезнь сердца (ИБС),
кардиомиопатии,
артериальная гипертензия и др.).
Изредка сердечная недостаточность
является одним из первых проявлений
сердечного заболевания, например,
дилатационной кардиомиопатии.**

□ Основные цели лечения хронической сердечной недостаточности

Устранение симптомов ХСН.

Замедление прогрессирования ХСН и защита органов-мишеней (сердце, мозг, почки, сосуды).

Повышение качества жизни.

Снижение количества и продолжительности госпитализаций и, соответственно, расходов на лечение.

Улучшение прогноза.

для лечения применяют
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
способствующие:

- **повышению сократимости миокарда;**
- **снижению тонуса сосудов;**
- **уменьшению задержки жидкости в организме;**
- **устранению синусовой тахикардии;**
- **профилактике тромбообразования в полостях сердца.**

Классификация средств для лечения хронической сердечной недостаточности

Основные:

1. Ингибиторы АПФ.
2. β -адреноблокаторы и смешанные адреноблокаторы.
3. Диуретики.
4. Антагонисты альдостерона.
5. Сердечные гликозиды.
6. Блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Дополнительные:

- 1. Статины.**
- 2. Антикоагулянты.**

Вспомогательные:

- 1. Периферические вазодилататоры (нитраты).**
- 2. Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые).**
- 3. Антиаритмические средства.**
- 4. Антиагреганты.**
- 5. Негликозидные кардиотоники.**

Сердечные гликозиды (СГ) остаются в числе средств лечения ХСН, хотя и утратили свои лидирующие позиции. В настоящее время доказано, что СГ, не влияя на общую продолжительность жизни и прогноз заболевания, существенно улучшают качество жизни и симптомы у больных с ХСН (III-IV ФК), снижают потребность в госпитализациях из-за декомпенсаций заболевания (не только у больных с мерцательной аритмией, но и при синусовом ритме). Высоко эффективны СГ у пациентов с ХСН II-IV ФК в сочетании с мерцательной аритмией.

□ Соединения специфической химической структуры, содержащиеся в 45 видах лекарственных растений, относящихся к 9 семействам (кутровых, лилейных, лютиковых, бобовых в кожном яде некоторых амфибий), а также полученные биотехнологическим путем. При гидролизе они расщепляются на сахара (гликоны) и бессахаристую часть (агликоны, или генины)

Они состоят из сахаристой части (рамноза) - гликона и несахаристой части - агликона или генина.

Носителем биологической активности является агликон.

От гликона зависит растворимость сердечных гликозидов и их фиксация в тканях.

□ **Классификация** **I. Кардиотонические средства гликозидной структуры (сердечные гликозиды):**

□ **Препараты наперстянки: дигоксин, целанид**

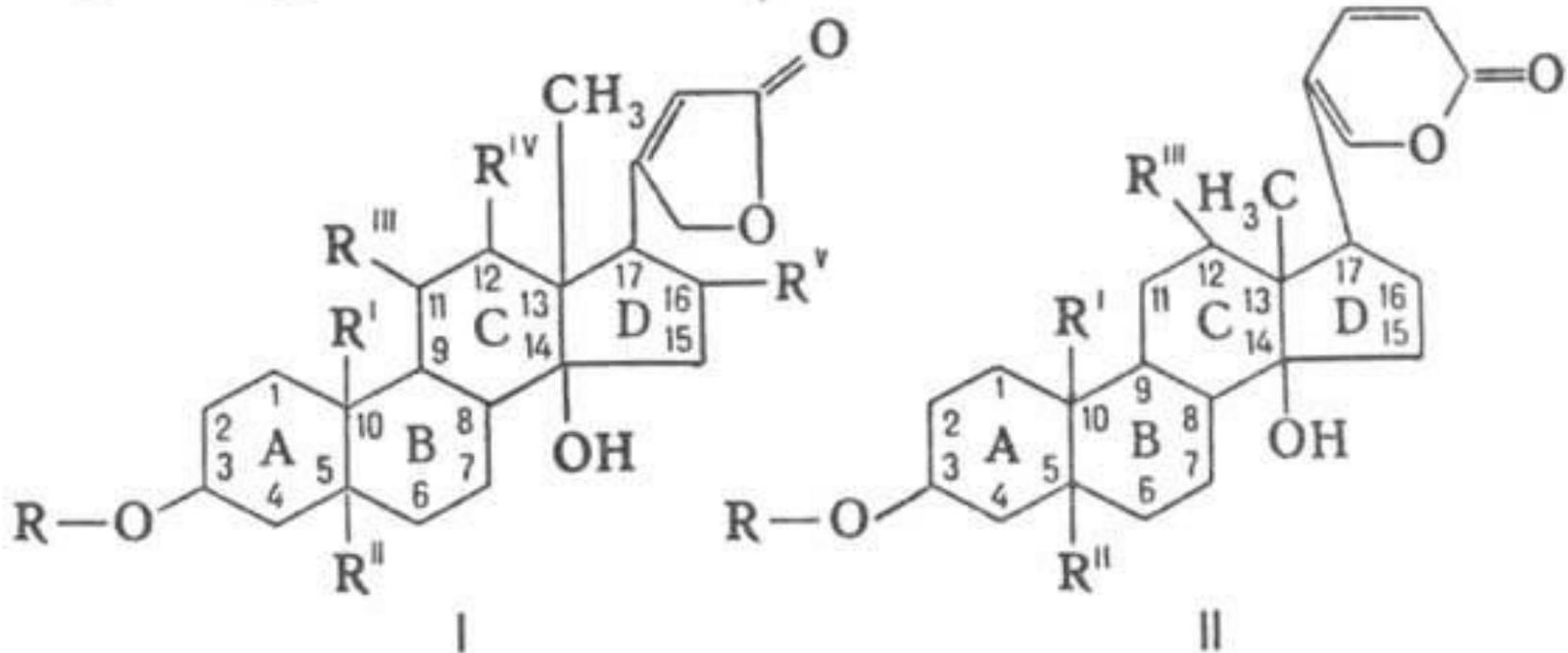
□ **Препараты строфанта: строфантин**

□ **Препараты ландыша: коргликон**

□ **II. Кардиотонические средства негликозидной структуры:**

□ **Средства, стимулирующие β_1 – адренорецепторы: добутамин, дофамин**

ГЛИКОЗИДЫ СЕРДЕЧНЫЕ ДЕЛЯТ НА
 КАРДЕНОЛИДЫ (ОБЩАЯ Ф-ЛА I) И
 БУФАДИЕНОЛИДЫ (II). БОЛЬШИНСТВО ГЛИКОЗИДЫ
СЕРДЕЧНЫЕ ПРИНАДЛЕЖАТ К ПЕРВОЙ ГРУППЕ.



R—гликозидная цепь; R^I—CH₃ или кислородсодержащая группа;
 R^{II}, R^{III}, R^{IV} и R^V—H или OH.

РАСТЕНИЯ ИЗ КОТОРЫХ ПОЛУЧАЮТ СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

**Листья, *Digitalis purpurea*,
Digitalis lanata,
семена *Strophanthus gratus* и
Strophanthus Kombe,
листья (*Convallaria majalis*),
трава (*Adonis vernalis*)**



Наперстянка
шерстистая



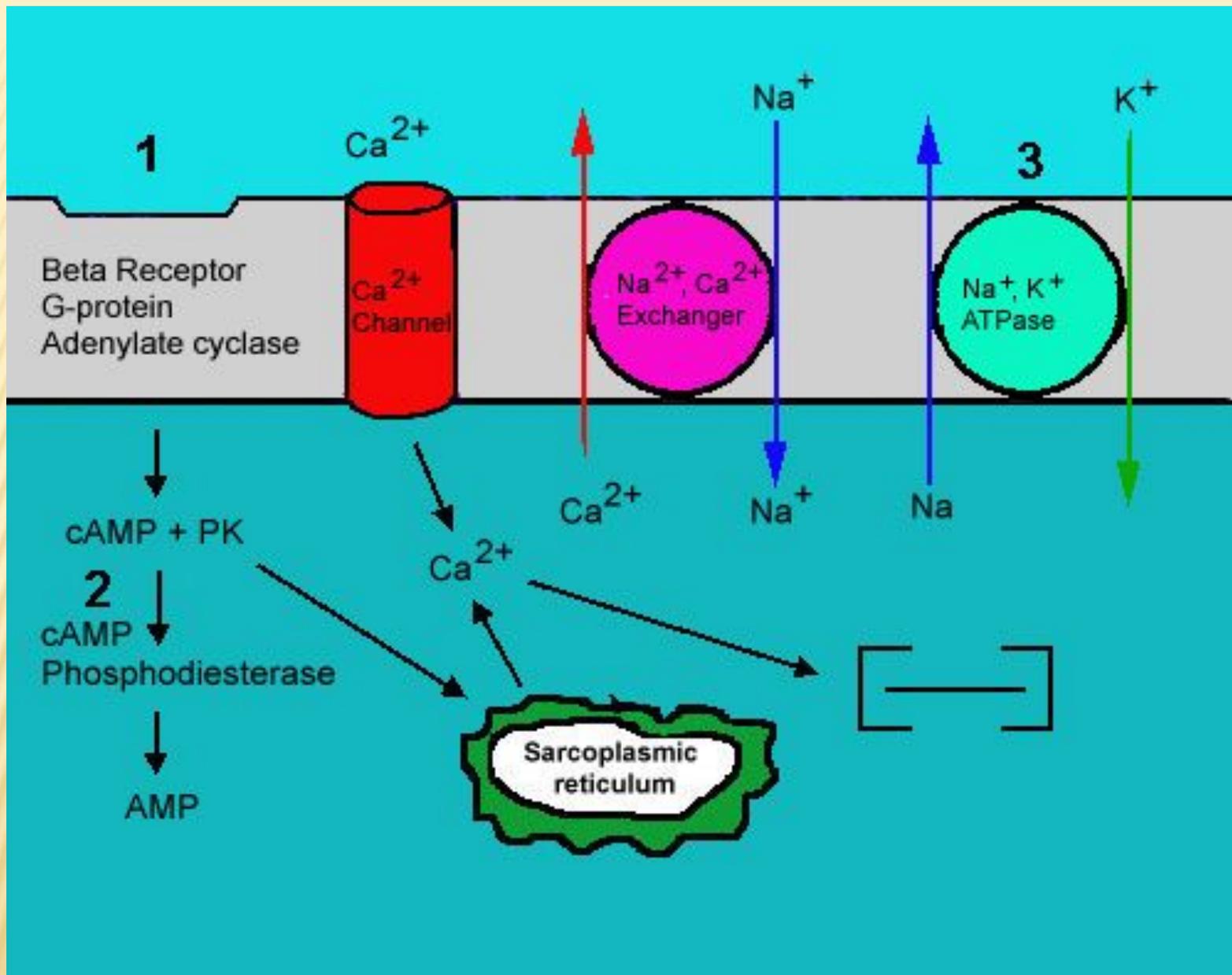


Основные виды действия сердечных гликозидов

- 1. Положительное инотропное действие (увеличение силы сердечных сокращений).**
- 2. Положительное тонотропное действие (снижение размеров дилатированного сердца).**
- 3. Отрицательное хронотропное действие (снижение частоты сердечных сокращений).**
- 4. Отрицательное дромотропное действие (снижение проводимости в проводящей системе сердца).**
- 5. Положительное батмотропное действие (повышение возбудимости волокон Пуркинье и кардиомиоцитов).**

Механизм положительного инотропного действия СГ связан с блокадой фермента Na^+/K^+ -АТФ-азы.

Сердечные гликозиды связывают SH-группировки Na^+/K^+ -АТФ-азы, что приводит к повышению концентрации Na^+ в кардиомиоцитах. Увеличение концентрации внутриклеточного Na^+ приводит к снижению выхода Ca^{2+} из кардиомиоцитов. Кроме того, повышение содержания Ca^{2+} в цитоплазме является результатом активации выхода Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и входа через потенциалзависимые кальциевые каналы цитоплазматической мембраны. Увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} приводит к увеличению сопряжения актина и миозина и повышению силы сердечных сокращений.



Сердечное сокращение становится более сильным и более коротким. На здоровое сердце они не действуют.

Мощное положительное инотропное действие СГ развивается при использовании достаточно высоких доз, что потенциально опасно из-за риска развития интоксикации и является предиктором отрицательного влияния на прогноз больных с ХСН

- ▣ **Механизм отрицательного хроно- и дромотропного действия СГ связан**, в основном, с активацией парасимпатической нервной системы. В результате увеличения силы сердечных сокращений кровь во
- ▣ время систолы с большей силой выбрасывается в аорту, что приводит к активации барорецепторов дуги аорты и рефлекторной активации центров блуждающего нерва. Следствием этого является снижение ЧСС и проводимости атипичных волокон сердца. Кроме того, не исключается и прямое ваготоническое действие СГ. Отрицательный хронотропный эффект сдерживает применение СГ при выраженной брадикардии и при недостаточности клапанов аорты (увеличение перегрузки сердца объемом).

Механизм положительного батмотропного действия также связан с блокадой Na^+/K^+ -АТФ-азы. В результате в волокнах Пуркинье и кардиомиоцитах увеличивается содержание Na^+ и Ca^{2+} , что приводит к снижению трансмембранного потенциала и критического уровня деполяризации. Поэтому медленная диастолическая деполяризация быстрее достигает критического уровня и возникает внеочередное сокращение - экстрасистола. Этот эффект проявляется преимущественно в субтоксических дозах СГ или при гипокалиемии или гиперкальциемии

- СГ усиливают и укорачивают систолу, удлиняют диастолу. Результатом положительного инотропного действия будет увеличение сердечного выброса, ударного и минутного объемов, уменьшение конечного диастолического давления. Снижается выраженность застойных явлений, за счет улучшения гемодинамики почек увеличивается диурез

□ При ХСН положительное влияние СГ обусловлено не только и не столько положительным инотропным действием, а прежде всего экстракардиальными эффектами (понижение активности САС и РААС, нормализация барорефлекторных механизмов регуляции сердечной деятельности). Чаще всего препаратом выбора при ХСН является дигоксин, обладающий оптимальными фармакодинамическими свойствами и достаточно полно оцененный в клинических исследованиях.

- Согласно современным представлениям, дигоксин должен применяться в малых дозах - до 0,25 мг/сут, а при массе тела более 80 кг - до 0,375 мг/сут, когда он действует преимущественно как нейрогормональный модулятор и оказывает слабое положительное инотропное действие, не провоцируя развитие нарушений сердечного ритма.
- При наличии почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть уменьшена пропорционально снижению клиренса креатинина (в этом случае возможно применение дигитоксина). У пожилых больных суточные дозы дигоксина должны быть снижены до 0,0625-0,125 мг ($\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ таблетки в сутки).

- При мерцательной аритмии дигоксин является средством первой очереди благодаря его способности снижать атриовентрикулярную проводимость и ЧСС.
- Для контроля эффективности и безопасности применения препарата необходимо перед каждым последующим изменением дозы проводить ЭКГ-исследование. В случае появления признаков передозировки в качестве поддерживающей дозы выбирается предыдущая.
- Основные сведения по фармакокинетике СГ представлены в табл. 3.7.
- Показателями оптимально проводимой терапии СГ является субъективное улучшение состояния пациента, уменьшение размеров застойной печени и отеков, увеличение диуреза, повышение толерантности к физической нагрузке.

- Хороший результат достигается при комбинировании сердечных гликозидов с β -адреноблокаторами, при котором лучше контролируется ЧСС, снижается риск развития опасных для жизни желудочковых аритмий и уменьшается опасность обострения коронарной недостаточности.
- Длительное применение сердечных гликозидов может привести к их передозировке вследствие кумуляции, особенно у женщин.

- влияют и на периферическое кровообращение: вызывают артериальную и венозную вазоконстрикцию влияют и на периферическое кровообращение: вызывают артериальную и венозную вазоконстрикцию у здоровых людей и рефлекторную периферическую вазодилатацию влияют и на периферическое кровообращение: вызывают артериальную и венозную вазоконстрикцию у здоровых людей и

- увеличивают эффективный рефрактерный период АВ-узла увеличивают эффективный рефрактерный период АВ-узла (в основном из-за парасимпатомиметического действия), а потому замедляют желудочковый ритм при мерцательной аритмии увеличивают эффективный рефрактерный период АВ-узла (в основном из-за парасимпатомиметического действия), а потому замедляют желудочковый ритм при мерцательной аритмии и трепетании предсердий .
- На фоне синусового ритма На фоне синусового ритма сердечные гликозиды почти не снижают ЧСС. Это происходит

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- 1. Как средство скорой помощи при острой сердечной недостаточности (строфантин, коргликон и др.)
- 2. При хронической сердечной недостаточности (дигоксин).
- 3 При некоторых видах предсердных нарушений ритма при суправентрикулярной тахикардии, мерцательной и пароксизмальной тахикардии, а также при трепетании предсердий(дигоксин).

- В данном случае используется влияние сердечных гликозидов на проводящую систему, в результате снижается скорость проведения импульса через АВ-узел.
- 4. С профилактической целью в стадии компенсации у больных с пороком сердца перед предстоящей обширной хирургической операцией.

Противопоказания к назначению сердечных гликозидов

Брадикардия менее 55 уд./мин.

Атриовентрикулярная блокада.

Нестабильная стенокардия, острый период инфаркта миокарда.

Синдром Вольффа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдром).

Легочно-сердечная недостаточность III ст.

Почечная недостаточность (возможно применение дигитоксина).

Мерцательная аритмия с редким ритмом желудочков.

ПО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА ДВЕ ГРУППЫ:

- 1. Полярные гликозиды (строфантин, коргликон, конваллятоксин) содержат от четырех до пяти таких групп.
- 2. Относительно полярные (дигоксин, целанид) - по 2-3 группы.
- 3. Неполярные (дигитоксин) - не более одной группы.

БИОДОСТУПНОСТЬ

- Строфантин К, коргликон в желудочно-кишечном тракте всасывается не более 2—5% от принятой дозы, практически не связываются с альбуминами плазмы крови, незначительно метаболизируются в печени и выводятся через почки преимущественно в неизмененном виде.
- Дигоксин всасывается из желудочно-кишечного тракта до 60—85% от принятой дозы и на 20—25% связываются с альбуминами плазмы крови. Около 20% подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, а около 30% выводится с мочой в неизмененном виде.

- Наименее полярный С. г. дигитоксин характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь (90—100% от принятой дозы) и в значительной степени связывается с альбуминами плазмы крови (90% и более). До 20—30% от принятой дозы дигитоксина экскретируется с желчью в неизмененном виде и затем вновь реабсорбируется из кишечника в кровь. В печени дигитоксин метаболизируется в значительных количествах и выделяется в основном с мочой и частично (около 25%) с калом в виде неактивных метаболитов.

ВСАСЫВАНИЕ

- В желудочно-кишечном тракте происходит преимущественно путем пассивной диффузии. Скорость всасывания С. г. снижается при повышении кислотности среды, усилении перистальтики кишечника, нарушении микроциркуляции и отеке его стенки. Всасыванию С. г. препятствуют адсорбирующие, антацидные, вяжущие и слабительные средства, холиномиметики и антибиотики, аминогликозиды, тетрациклины, рифампицин. Усилению всасывания С. г. способствуют спирт этиловый, хинидин, фуросемид, цитостатики и спазмолитические средства.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

- В организме происходит относительно равномерно, хотя в надпочечниках, поджелудочной железе, кишечной стенке, печени и почках С. г. накапливаются в несколько больших количествах, чем в других органах. В миокарде обнаруживается не более 1% от принятой дозы препаратов этой группы. При систематическом применении препараты С. г. склонны к материальной кумуляции. Эта способность в наибольшей степени выражена у дигитоксина, в наименьшей — у строфантина К и коргликона.

СИМПТОМЫ ИНТОКСИКАЦИИ

- I. Кардиальные симптомы интоксикации:
 - 1. Брадикардия.
 - 2. Атриовентрикулярные блокады.
 - 3. Экстрасистолия.
- II. Внекардиальные симптомы интоксикации:
 - 1. Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе.
 - 2. Неврологическая симптоматика: адинамия, головокружение, слабость, головная боль, спутанность сознания, афазия, нарушение цветоощущения, галлюцинации, "дрожание предметов" при их рассматривании, падение остроты зрения.

Лечение интоксикации сердечными гликозидами

Отмена препарата.

Для коррекции гипокалигемии вводится поляризирующая смесь: 5% раствор глюкозы (200 мл), инсулин - 4 ЕД, калия-магния аспарагинат (панангин) - 10 мл внутривенно капельно.

Для связывания ионов Ca^{2+} используются комплексоны: этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) вводится внутривенно капельно 2-4 г в 500 мл 5% раствора глюкозы.

Для восстановления активности Na^+/K^+ -АТФ-азы применяется донатор SH-групп - унитиол (по 5 мл 5% раствора внутривенно).

В случае отсутствия эффекта от применения вышеперечисленных препаратов назначают дигинбид, представляющий собой Fab-фрагменты антител для связывания СГ. Содержимое флакона (40 мг), способное нейтрализовать 0,6 мг дигоксина, растворяют в 4 мл воды для инъекций и вводят внутривенно капельно в течение 30 мин.

НАЗНАЧЕНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- ❑ 1. Быстрая дигитализация.
- ❑ Лечение начинают с дозы насыщения, которая достигается в течение первых 24-36 часов. Используют этот метод редко в условиях стационара, так как существует опасность передозировки препарата.

НАЗНАЧЕНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- Умеренно быстрая дигитализация предусматривает применение средних доз с достижением эффекта через 2-5-7 дней. Препарат назначают дробно, постепенно подбирая дозу. Этот метод используется наиболее часто.
Медленная дигитализация.
- Лечение больного начинают малыми дозами сердечных гликозидов, практически равными поддерживающей дозе. Этот способ можно использовать и в амбулаторных условиях.

АДОНИЗИД (ADONISIDUM)

- ▣ Применяют внутрь по 20—40 капель 2—3 раза в день. Высшие дозы внутрь для взрослых: разовая 40 капель, суточная 120 капель. Показания к применению :
- ▣ 1. Самые легкие формы хронической сердечной недостаточности.
- ▣ 2. Эмоциональная неустойчивость, кардионеврозы, вегетодистония, легкие неврозы (в качестве успокаивающих средств).

ДИГОКСИН (DIGOXINUM)

- Применяют внутрь взрослым в среднем по 0,00025 г на прием. Высшая суточная доза внутрь для взрослых 1,0015 г. Внутривенно (медленно!) вводят 1—2 мл 0,025% раствора в 10 мл 5%, 20% или 40% раствора глюкозы
Формы выпуска: таблетки по 0,00025 ампулы по 1 мл 0,025% раствора. Показания к применению:
- 1. Хроническая сердечная недостаточность (таблетки).
- 2. Профилактика сердечной недостаточности у больных с компенсированными пороками сердца при обширных хирургических вмешательствах, родах (таблетки)
- 3. Острая сердечная недостаточность (препарат вводят внутривенно).
- 4. Тахикардическая форма мерцания предсердий, пароксизмальная мерцательная аритмия, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (таблетки).

КОРГЛИКОН (CORGLYCONUM)

- Вводят внутривенно (медленно в течение 5—6 мин) по 0,5—1 мл 0,06% раствора в 10—20 мл 20% или 40% раствора глюкозы. Высшие дозы внутривенно для взрослых: разовая 1 мл, суточная 2 мл 0,06% раствора. Формы выпуска: ампулы по 1 мл 0,06% раствора Хранение: список Б, в прохладном, защищенном от света месте.

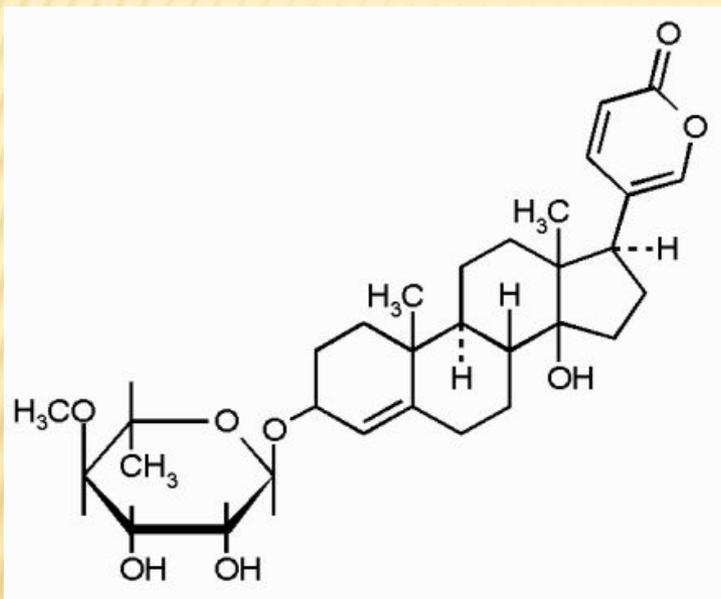
СТРОФАНТИН К (STROPHANTHINIM К)

- Вводят внутривенно (медленно в течение 5—6 мин) по 0,5 мл 0,05% раствора в 10—20 мл 5%, 20% или 40% раствора глюкозы. Высшие дозы внутривенно для взрослых: разовая 0,0005 г, суточная 0,001 г соответственно 1 мл и 2 мл 0,05% раствора). Формы выпуска: ампулы по 1 мл 0,05% и 0,25% раствора. Хранение: список А. Показания к применению:
 - 1. Острая сердечная недостаточность, в том числе при некоторых формах инфаркта миокарда;
 - 2. Тяжелых формы хронической сердечной недостаточности (II-III степени).

ЦЕЛАНИД (CELANIDUM, СИНОНИМ: ИЗОЛАНИД, ТАНТОЗИД С И ДР.)

- Назначают внутрь взрослым в среднем по 0,00025 г в таблетках или в каплях по 10—25 капель на прием. Внутривенно (медленно!) вводят по 0,0002 г (1 мл 0,02% раствора) в 10 мл 5%, 20% или 40% раствора глюкозы. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,0005 г, суточная 0,001 г; внутривенно: разовая 0,0004 г, суточная 0,0008 г (соответственно 2 и 4 мл 0,02% раствора). Формы выпуска: таблетки по 0,00025 г; флаконы по 10 мл 0,05% раствора (для приема внутрь); ампулы по 1 мл 0,02% раствора.

МЕПРОСЦИЛЛАРИН*MEPROSCILLAR IN*



У больных с приобретенной сердечной недостаточностью вызывает опосредованный вазодилатирующий (расширяющий просвет сосудов) эффект. Уменьшает венозное давление, одышку, отеки.

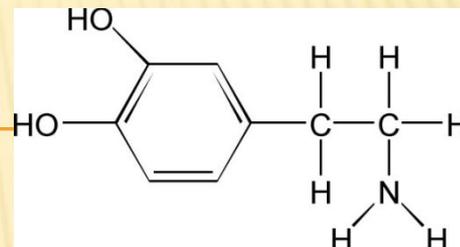
Показания

к применению. Хроническая сердечная недостаточность (при декомпенсированных клапанных пороках сердца, атеросклеротическом кардиосклерозе и др.), в том числе при мерцательной аритмии). Способ применения и дозы.

Дозу препарата устанавливают индивидуально для каждого пациента с учетом тяжести состояния, чувствительности пациента к препарату, предыдущего медикаментозного исцеления. Средняя доза составляет по 1 таблетке 2-3 раза в сутки. При необходимости дозу продукта можно увеличить до 4 таблеток в сутки.

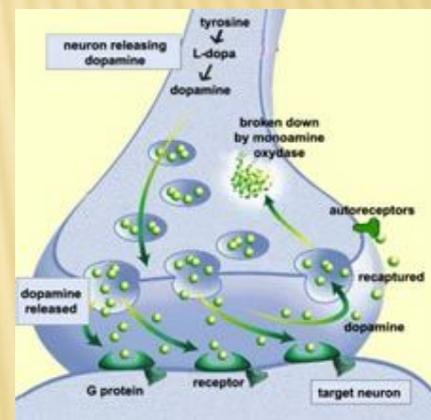
ДОПАМИН (DOPAMINE)

Нейромедиатор вырабатываемый мозговым веществом надпочечников и почками.



«Гормон любви». В организме влюбленного человека, вызывает **«дофаминовую зависимость».**

Страдания от неразделенной любви нередко связаны с избытком дофамина в организме человека. Для вывода излишка дофамина из организма помогают умеренные физические нагрузки.



концентрат для приготовления раствора для инфузии

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Возбуждает бета-адренорецепторы (в малых и средних дозах) и альфа-адренорецепторы (в больших дозах). Улучшение системной гемодинамики приводит к диуретическому эффекту. Оказывает специфическое стимулирующее влияние на постсинаптические дофаминовые рецепторы в гладкой мускулатуре сосудов в почках. В низких дозах (0.5-3 мкг/кг/мин) действует преимущественно на дофаминовые рецепторы, вызывая расширение почечных, мезентериальных, коронарных и мозговых сосудов. Расширение сосудов почек приводит к усилению почечного кровотока, повышению скорости клубочковой фильтрации, увеличению диуреза и выведению Na^+ .

В низких и средних дозах (2-10 мкг/кг/мин) стимулирует постсинаптические бета₁-адренорецепторы, что вызывает положительный инотропный эффект и увеличение МОК. Систолическое АД и пульсовое давление могут повышаться; при этом диастолическое АД не изменяется или слегка возрастает. ОПСС обычно не изменяется. Коронарный кровоток и потребление кислорода миокардом, как правило, увеличиваются. В высоких дозах (10 мкг/кг/мин или больше) преобладает стимуляция альфа₁-адренорецепторов, вызывая повышение ОПСС, ЧСС и сужение почечных сосудов. Вследствие повышения МОК и ОПСС возрастает как систолическое, так и диастолическое АД. Начало терапевтического эффекта - в течение 5 мин на фоне в/в введения и продолжается в течение 10 мин.

Показания:

Шоковые состояния: кардиогенный шок; послеоперационный, гиповолемический, инфекционно-токсический и анафилактический шок; острая сердечно-сосудистая недостаточность, у кардиохирургических больных, артериальная гипотензия. Отравления (для усиления диуреза).

Противопоказания:

Гиперчувствительность, феохромоцитома, фибрилляция желудочков.

С осторожностью. Гиповолемия, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, метаболический ацидоз, гиперкапния, гипоксия, гипертензия в "малом" круге кровообращения, тиреотоксикоз, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, окклюзионные заболевания сосудов, сахарный диабет, бронхиальная астма, беременность, период лактации, возраст до 18 лет.

Передозировка: чрезмерное повышение АД, спазм периферических артерий, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, стенокардия, диспноэ, головная боль, психомоторное возбуждение. Лечение: указанные явления купируются при уменьшении дозы или прекращении введения, при неэффективности - альфа-адреноблокаторы короткого действия (при чрезмерном повышении АД) и бета-адреноблокаторов (при нарушениях ритма).

Способ применения и дозы:

В/в капельно, дозу устанавливают индивидуально. Для усиления диуреза и получения инотропного эффекта вводят со скоростью 100-250 мкг/мин. При интенсивной хирургической терапии - 300-700 мкг/мин; при септическом шоке - 750-1500 мкг/мин. Детям вводят в дозе 4-6 (максимально 10) мкг/кг/мин.

Побочные действия:

тахикардия или брадикардия, сердцебиение, боли за грудиной, повышение или снижение АД, нарушения проводимости, расширение комплекса QRS, вазоспазм, желудочковая аритмия. Тошнота, рвота, головная боль, тревожность, двигательное беспокойство, тремор. У больных бронхиальной астмой - бронхоспазм, шок. Местные реакции: при попадании препарата под кожу - некрозы кожи, п/к клетчатки.

Правило приготовления раствора: для разведения используют 0.9% раствор NaCl, 5% раствор декстрозы, 5% раствор декстрозы в растворе Рингера лактата, раствор натрия лактата и Рингера лактата. Для того чтобы приготовить раствор для в/в инфузии к 400-800 мг допамина необходимо добавить к 250 мл растворителя. Приготовление инфузионного раствора следует производить непосредственно перед использованием. Раствор допамина должен быть прозрачным и бесцветным.

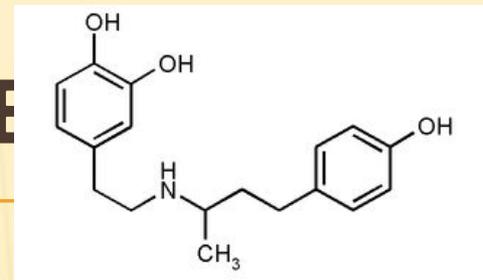
Взаимодействие

Несовместим с щелочными растворами, окислителями, солями Fe, тиамином. Симпатомиметический эффект усиливают адреностимуляторы, ингибиторы MAO, диуретический - диуретики; кардиотоксический эффект - циклопропан, хлороформ, энфлуран, галотан, изофлуран, метоксифлуран, трициклические антидепрессанты - риск развития нарушений сердечного ритма, тяжелой гипертензии или гиперпирексии.

Ослабляет гипотензивный эффект гуанетидина, метилдопы, резерпина. При одновременном применении с леводопой - повышает вероятности развития аритмий; с гормонами щитовидной железы - возможно усиление действия как допамина, так и гормонов щитовидной железы. Эргометрин, эрготамин, метилэргометрин, окситоцин увеличивают вазоконстрикторный эффект и риск возникновения ишемии и гангрены, а также тяжелой артериальной гипертензии. Фенитоин может способствовать развитию артериальной гипотензии и брадикардии. Совместим с сердечными гликозидами. Снижает антиангинальный эффект нитратов.

ДОБУТАМИН* (DOBUTAMINE)

По химической структуре является катехоламином и наиболее близок к дофамину. По химической структуре является катехоламином и наиболее близок к дофамину, от которого отличается тем, что один атом водорода



Во флаконах вместимостью 20 мл, содержащих 250 мг добутамина; 5% раствор («концентрат для вливаний») в ампулах по 5 мл (250 мг в ампуле). р-р для инфузий. Синонимы: ДОБУТАМИН АДМЕДА, ДОБУТАМИН-ЗДОРОВЬЕ, ДОБУТАМИН-НОРТОН

Избирательный стимулятор β_1 -

адренорецепторов Избирательный стимулятор

β_1 -адренорецепторов миокарда и оказывает в связи с этим сильное инотропное

влияние Избирательный стимулятор β_1 -

адренорецепторов миокарда и оказывает в связи с этим сильное инотропное влияние на сердечную мышцу. Он действует

непосредственно на рецепторы и отличается этим от дофамина, оказывающего не прямое

действие (путём вытеснения норадреналина из гранулярных депо). Добутамин практически не

влияет на адренорецепторы сосудов. Он мало влияет на автоматизм желудочков, обладает

слабым хронотропным действием, в связи с чем при его применении меньше (по сравнению с

В отличие от дофамина добутамин не вызывает расширения сосудов почек, однако в связи с усилением сердечного выброса он может улучшить перфузию почек и усилить диурез у больных с заболеваниями сердца. В связи с инотропным эффектом увеличивается коронарный кровоток. Периферическое сосудистое сопротивление несколько уменьшается.

Применяют добутамин как кардиотоническое средство при необходимости кратковременно усилить сокращение миокарда: при декомпенсации сердечной деятельности, связанной с органическими заболеваниями сердца или с хирургическими вмешательствами на сердце. Применяют препарат только у взрослых.

Вводят добутамин внутривенно обычно со скоростью от 2,5 до 10 мкг/кг в мин.

Препарат разводят в стерильной воде для инъекций или в 5% растворе глюкозы. Нельзя смешивать раствор добутамина с растворами щелочей). Вначале разводят 250 мг препарата в 10–20 мл растворителя, затем дополнительно разводят до необходимой концентрации 5% раствором глюкозы или 0,9% раствором натрия хлорида. Скорость и длительность введения регулируют в зависимости от эффекта.

При применении препарата возможны тахикардия, повышение артериального давления, эктопические желудочковые аритмии, а также тошнота, головная боль, боль в области сердца. Эти явления проходят при уменьшении скорости введения. Эффект наступает через 1–2 мин после начала в/в введения. Максимальный эффект обычно достигается через 10 мин. Период полувыведения добутамина составляет в среднем 2 мин, поскольку он быстро метаболизируется катехол-О-метилтрансферазой и глюкуронизируется. Выводится главным образом с мочой.

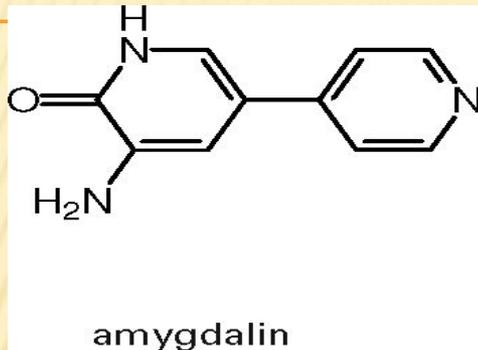
НЕГЛИКОЗИДНЫЕ (НЕСТЕРОИДНЫЕ) НЕАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАРДИОТониКИ

АМРИНОН и МИЛРИНОН.

Механизмы действия:

- ингибция фосфодиэстеразы;**
- увеличение концентрации цАМФ;**
- активация протеинкиназ;**
- увеличение поступления ионов кальция в клетку; - стимуляция мышечного сокращения.**

АМРИНОН (AMRINONE)



Механизм действия связан с ингибированием фосфодиэстеразы-III, что способствует накоплению ц-АМФ в клетках миокарда, активации протеинкиназы, увеличению поступления в клетку ионов кальция и повышению функции сократительных белков.



В ампулах емкостью 20 мл, содержащих 100 мг амринона, стабилизаторы и воду для инъекций, в упаковке по 10 штук.

**Кроме того обладает свойствами
мощного вазодилататора за счет
прямого действия на
гладкомышечные клетки.**

**Возможно, что положительный
инотропный эффект амринона
обусловлен также блокадой
аденозиновых (A_1) рецепторов.
Выраженный кардиотонический
эффект наступает в течение 10 мин
при в/в введении.**

Препарат оказывает положительное инотропное, а также сосудорасширяющее действие; у больных застойной сердечной недостаточностью увеличивает сердечный выброс, снижает давление в легочной артерии и уменьшает периферическое сосудистое сопротивление.

Фармакокинетика

Связывается белками плазмы на **10%-49%**, метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ у больных с сердечной недостаточностью приблизительно равен **5-8,3 час**. Продолжительность действия зависит от дозы: **0,75 мг/кг** массы тела - **30 мин**, **3 мг/кг** действует в течение **2-х часов**. Выводится из организма почками - около **63%**, при этом в неизмененном виде выводится от **10 до 40%**; выводится также с фекалиями - около **18%**.

Показания к применению:

Препарат назначают только для кратковременной терапии острой застойной сердечной недостаточности. Используют препарат только в отделениях интенсивной терапии, под контролем артериального давления.

Способ применения:

Вводят внутривенно. Перед введением раствор амринона в ампулах разводят в изотоническом растворе натрия хлорида (но не глюкозы). Разведенный раствор может храниться не более 24 ч.

Для получения быстрого терапевтического эффекта вводят сначала по 0,5 мг/кг со скоростью около 1 мг в секунду. Затем инъекции в дозе 0,5-1,5 мг/кг с той же скоростью можно повторять с промежутками 10-15 мин.

Побочные действия:

При применении амринона возможны гипотензия (понижение артериального давления), тахикардия (учащенные сердцебиения), наджелудочковая и желудочковая аритмии (нарушения ритма сердца), нарушения функции почек, тромбоцитопения (уменьшение числа тромбоцитов в крови), а также головная боль, желудочно-кишечные расстройства, повышение температуры тела.

▣ **Противопоказания:**

нельзя назначать больным при болезни сердца, характеризующейся резким сужением просвета полости левого желудочка, поражении клапанов сердца, при уменьшении объема циркулирующей крови, нарушении ритма сердца, аневризме аорты, понижении артериального давления, острой недостаточности почек, тромбоцитопении. При беременности и кормлении грудью.

Нельзя смешивать раствор амринона с растворами других лекарственных

МИЛРИНОН (Milrinone)*.

Выпускается в виде лактата.

Синоним: Primacor.

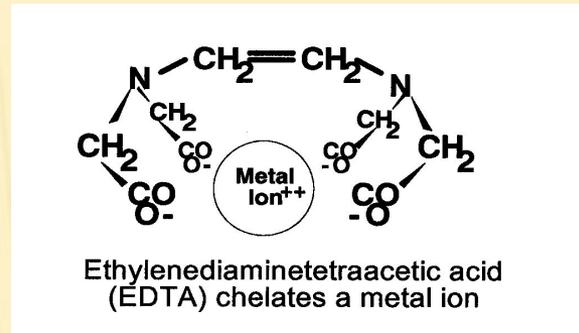
По структуре и действию близок к амринону. Вместо аминогруппы содержит группу CN и имеет дополнительный метильный радикал. Более активен, чем амринон, и лучше переносится.

Предназначен (подобно амринону) только для кратковременной терапии острой сердечной недостаточности.

Вводят внутривенно сначала ("нагрузочная доза") из расчета 50 мкг/кг (0,05 мг/кг) в течение 10 мин (около 0,5 мкг/кг в минуту). Поддерживающая доза - 0,375 - 0,75 мкг/кг в минуту до общей дозы 1, 13 мг/кг в сутки.

Снижает уровень кальция в крови, что стимулирует синтез паращитовидными железами паратгормона, который и удаляет кальций из бляшек.

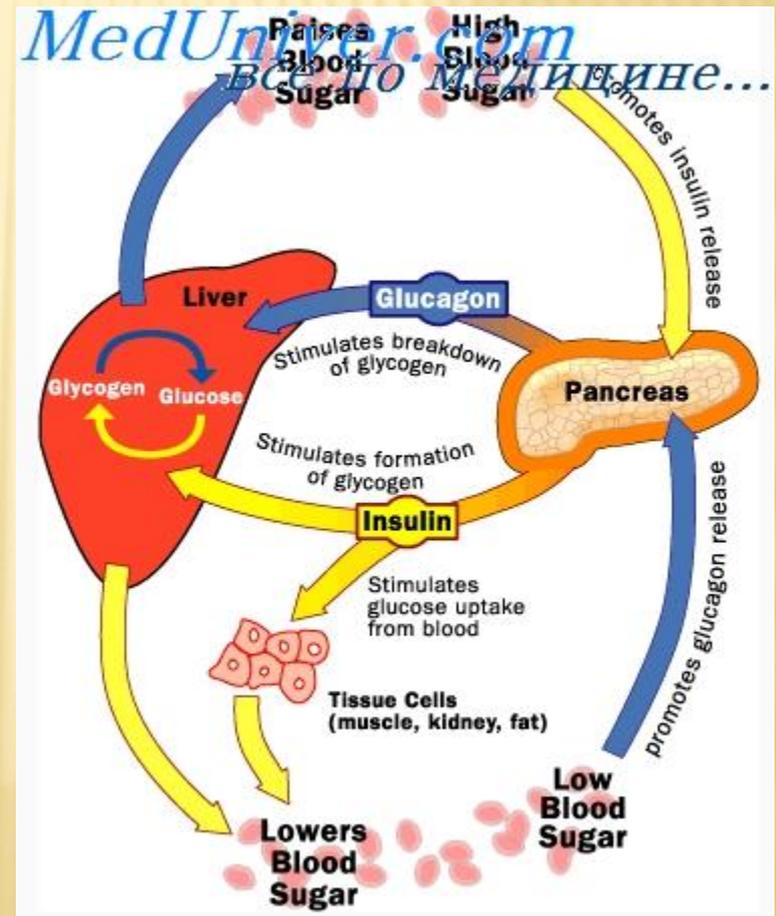
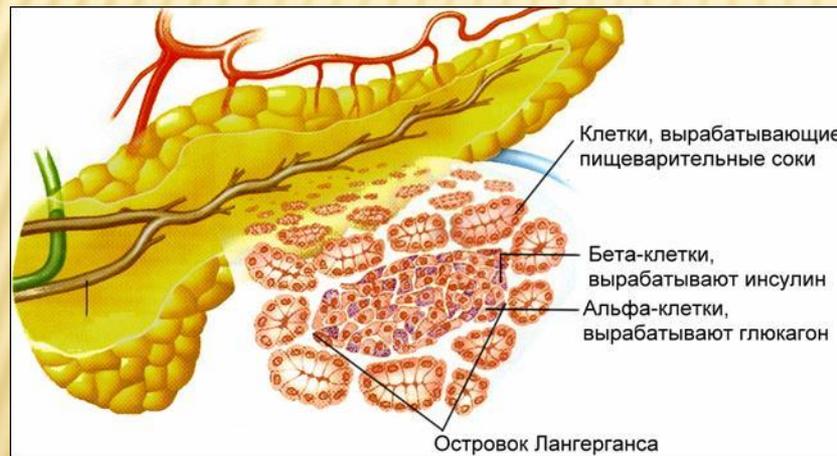
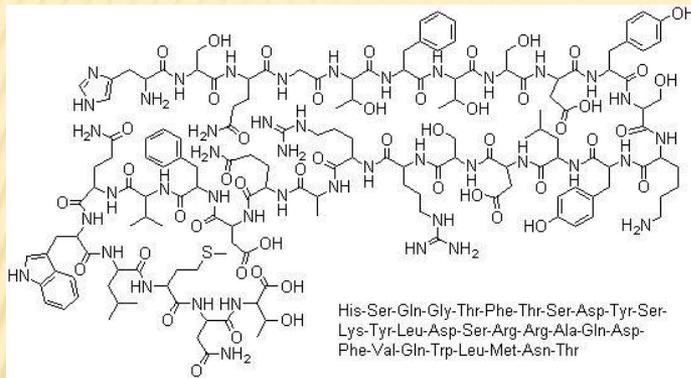
Хелатирует (связывает), нейтрализует и выводит тяжёлые металлы.



по 1 капсуле
625 мг 2
раза в день
за 30 минут
до еды.

ЭДТА восстанавливает эластичность сосудов, улучшает реологические свойства крови и снижает уровень холестерина, обеспечивая нормальное кровоснабжение всех органов и тканей, улучшает течение всех обменных процессов, функции всех тканей и органов. Ликвидирует атеросклеротические бляшки, восстанавливает эластичность сосудов и кровообращение по всей кровеносной системе. Как следствие нормализуется сердечный ритм.

ГЛЮКАГОН (GLUCAGON)



Фармакологическое действие:

Физиологический антагонист инсулина. Оказывает гипергликемическое и спазмолитическое действие. Связывается со специфическими рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней (печень, скелетная мускулатура) и опосредованно, через GS белки, активирует аденилатциклазу - фермент, переводящий АТФ в цАМФ, который в свою очередь повышает активность фосфоорилазы. Последняя расщепляет гликоген в печени и мышцах до глюкозы и инактивирует гликогенсинтетазу, т.о. происходит стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза

В др. тканях (миокард, гладкие мышцы) возбуждает II тип глюкагоновых рецепторов, увеличивает концентрацию внутриклеточного инозитолтрифосфата, снижает содержание внутриклеточного Ca^{2+} и расслабляет гладкие мышцы. Вызывает расслабление гладкой мускулатуры желудка и кишечника. Стимулирует высвобождение катехоламинов. Оказывает положительный ино- и хронотропный эффекты.

Время наступления гипергликемического действия при в/в введении - 5-20 мин, при в/м введении - 15-26 мин, при п/к введении - 30-45 мин, продолжительность эффекта - 90 мин.

Время наступления спазмолитического эффекта при в/м введении - 8-10 мин (4-7 мин после дозы 2 мг), продолжительность действия зависит от дозы и составляет для 1 мг - 12-27 мин, для 2 мг - 21-32 мин. При в/в введении эффект наступает через 45 сек-1 мин, продолжительность действия при дозе 0.25-0.5 мг - 9-17 мин, при дозе 2 мг - 22-25 мин.

Показания: Гипогликемия, гипогликемическая кома; дополнительное диагностическое ЛС при рентгенологическом исследовании желудка и кишечника, ангиография, компьютерная томография, МРТ, диагностика кровотечений из тонкой кишки с применением меченных технецием эритроцитов, гистеросальпингография; интоксикация бета-адреноблокаторами и БМКК; обструкция пищевода инородными телами; шоковая терапия психиатрических больных.

Противопоказания:

Гиперчувствительность (в т.ч. к свиным или говяжьим белкам в анамнезе), феохромоцитома (стимулирует выброс катехоламинов и может вызвать резкое повышение АД). Для в/в введения (дополнительно) - инсулинома (возможно парадоксальное развитие гипогликемии), сахарный диабет (увеличивается риск развития гипергликемии).

Побочные действия: Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота. Со стороны ССС: транзиторное повышение АД, тахикардия. Аллергические реакции: крапивница, бронхоспазм, снижение АД. Прочие: гипокалиемии (выраженная миастения, миалгия, судороги отдельных групп мышц, снижение аппетита, аритмии), дегидратация.

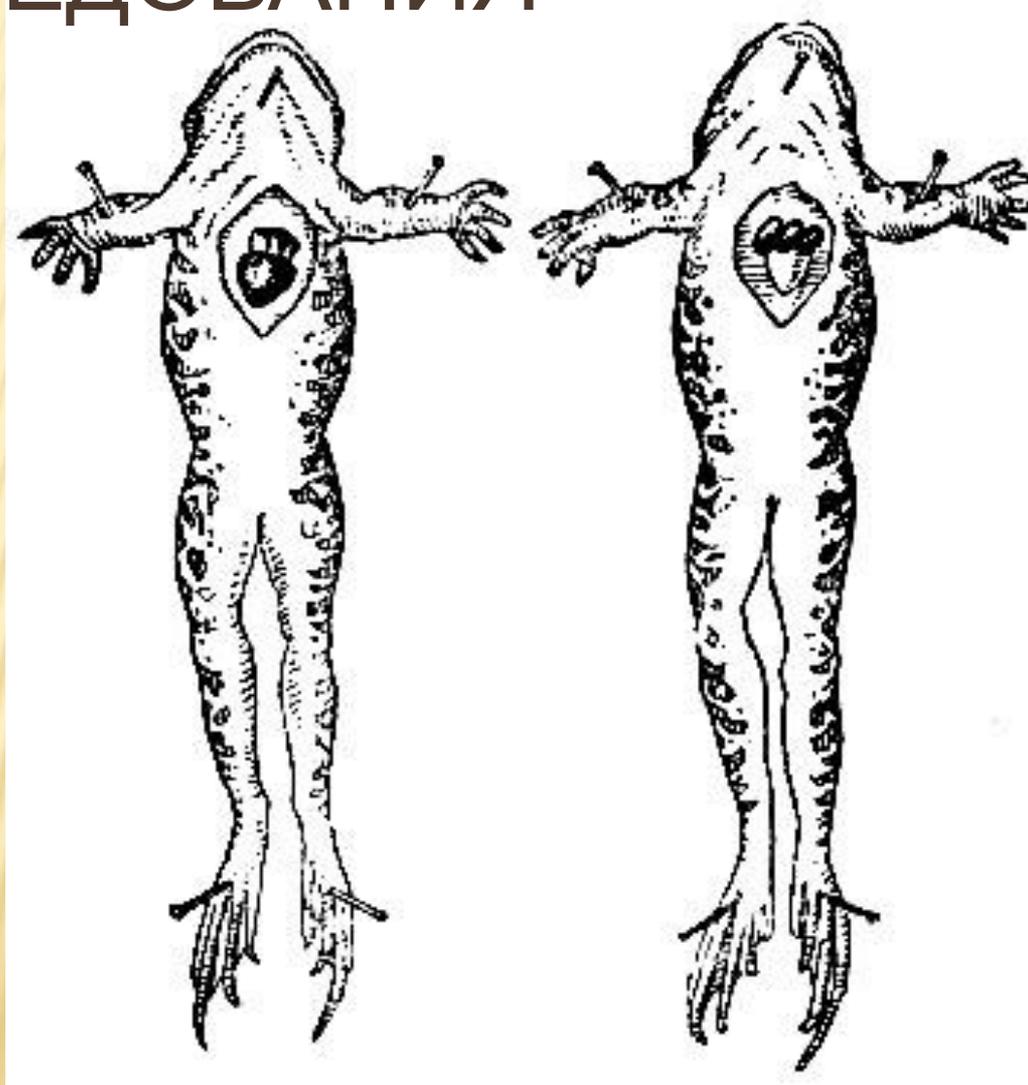
Передозировка. Симптомы: тошнота, "неукротимая" рвота, диарея, гипокалиемия, дегидратация, повышение АД, тахикардия.

Лечение: симптоматическое. Применение форсированного диуреза и гемодиализа малоэффективно. В случае "неукротимой" рвоты - регидратация и восполнение потерь K⁺.

Способ применения и дозы: Для лечения гипогликемии взрослым и детям с массой тела более 20 кг - 0.5-1 мг п/к, в/м или в/в. Детям с массой тела менее 20 кг - 0.5 мг (20-30 мкг/кг). В течение 15 мин после первого применения возможно одно или 2 дополнительных введения в той же дозе. Перед введением глюкагон растворяют прилагаемым растворителем, не применяют в концентрации, превышающей 1 мг/мл; если глюкагон вводят в дозах, превышающих 2 мг, его разводят стерильной водой для инъекций.

Взаимодействие: На фоне бета-адреноблокаторов введение глюкагона может привести к развитию выраженной тахикардии и повышению АД. Снижает действие инсулина, усиливает - непрямым антикоагулянтов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



- ▣ **НАРУШЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ПРИ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СУБМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ**
- ▣ **Н. В. Карсанов, Г. В. Сукоян, Д. Р. Татулашвили, В. Н. Карсанов, Н. Е. Гуледани**
- ▣ **При использовании скинированных и гибридных волокон миокарда, а также методов тензометрии, определения интенсивности гидролиза АТФ и резонансного переноса энергии флюоресценции между высокоселективными метками к различным аминокислотным остаткам в актине установлено, что в основе развития ранней недостаточности сердца (НС), обусловленной окклюзией коронарной артерии 15-минутной продолжительности, при острой ишемии миокарда лежит обратимое поражение, или, по-видимому, выраженная адаптационная (функциональная) депрессия системы контрактильных белков. При этом в системе происходит изолированное субмолекулярное посттрансляционное изменение свойств основного белка тонкой нити актина (миозин заметно не поражается), что ведет к снижению генерируемой гибридными волокнами силы и АТФазной активности актомиозина без изменения Ca-чувствительности, кооперативности Ca-ответа и снижения экономичности сократительного процесса. В актине зоны ишемии поражается область расположения Лиз61 и Цис374 и в менее выраженной степени Тир69 и Цис10. Результаты дают основание полагать, что область Лиз61 и, возможно, область Цис374 — Лиз61 мономера актина включаются в актиновую нить в качестве протомера не подвергаясь адекватным предполимеризационным структурно-конформационным перестройкам. Сердечные гликозиды (b-ацетилдигоксин, b-метилдигоксин и строфантин К) при ранней НС оказывают непосредственное воздействие на внутримолекулярную структуру актина миокарда, восстанавливают величину генерируемой силы и интенсивность гидролиза АТФ актомиозиновым ансамблем в результате улучшения или нормализации структурно-конформационного состояния и конформационной подвижности областей Лиз61 и Цис374 актина.**

ОСОБЕННОСТИ ИНОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕВОСИМЕНДАНА НА ИЗОЛИРОВАННОМ МИОКАРДЕ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С. А. Афанасьев, В. Ю. Тимофеев

Исследовано влияние нового кардиотонического агента левосимендана в концентрационном диапазоне 0,01 – 1,00 мкМ/л на параметры инотропного ответа изолированного миокарда больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Инотропный ответ регистрировали в изометрическом режиме при частоте электрической стимуляции 0,5 Гц, температуре 37°С и скорости перфузии 10 мл/мин. Показано, что в дозах 0,01 – 0,1 мкМ/л левосимендан преимущественно увеличивает скорость повышения развиваемого напряжения ($+dP/dt$) и время расслабления. В диапазоне концентраций свыше 0,1 мкМ/л левосимендан вызывает выраженный подъем (56%) амплитуды одиночного сокращения. При этом на механограмме отмечаются признаки Са-перегрузки, в том числе волна после сокращения. Сделано заключение, что в инотропном действии левосимендана на изолированный миокард больных ИБС преобладают эффекты, связанные с увеличением входа внешнего кальция. Это обстоятельство, видимо, обусловлено исходно большим содержанием кальция в саркоплазматическом ретикулуме, что является важной особенностью всего внутриклеточного гомеостаза кардиомиоцитов при ИБС.