

КАРДИОТОНИКИ



СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ (греч. glykys - сладкий)
– безазотистые соединения
растительного происхождения, обладающие
кардиотоническим и антиаритмическим
эффектами, которые обусловлены общим
механизмом действия

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ применяют в
лечении СН на протяжении более **200 лет**

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Нормализуют все функции сердца, что способствует:

- *↑↑ ударного объема*
- *↑↑ переносимости физических нагрузок*
- *↓↓ риск декомпенсации СН*

- *СГ также:*
- *↓↓ симпатическую активность*
- *восстанавливают чувствительность кардиопульмональных рефлексов*

- *СГ различаются по фармакокинетическим св-вам:*
- *скорости развития эффектов*
- *продолжительности действия*
- *способности накапливаться в орг-ме*

- *СГ имеют узкий терапевтический индекс и высокий риск развития токсических эффектов*

«СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ» - группа различных по механизму развития патологических состояний, при которых **сердце не обеспечивает адекватное кровоснабжение** органов и тканей

Самая распространенная форма - **СН**, обусловленная систолической дисфункцией левого желудочка:

- ↓↓ *сердечный выброс*
- ↑↑ *преднагрузка*
- ↑↑ *ЧСС*
- ↑↑ *ОЦК*
- ↑↑ *тонус артерий (постнагрузка)*
- ↑↑ *ОПСС*
- *гипертрофия миокарда*

ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- **ДИГОКСИН**
- **ДИГИТОКСИН**
- **СТРОФАНТИН**
- **КОРГЛИКОН**
- **ЛАНАТОЗИД С (ЦЕЛАНИД, ИЗОЛАНИД)**
- **ОУБАИН (СТРОФАНТИН G)**
- **ЛАНТОЗИД**
- **ДЕСЛАНОЗИД**

МОЛЕКУЛЫ СГ СОСТОЯТ ИЗ 2 ЧАСТЕЙ:

сахаристой (ГЛИКОНА) и несахаристой (АГЛИКОНА), соединенных эфирной связью
ГЛИКОНЫ (сахара) влияют на фармакокинетику СГ
АГЛИКОНЫ:

- носители биологической активности
- влияют на фармакокинетику СГ
- имеют стероидную структуру с цис-конфигурацией колец (циклопентанпергидрофенантрен)
- метильные и альдегидные группы в стероидном кольце ↑↑ кардиотоническое действие
- количество ОН- групп в молекуле агликона определяет их полярность (растворимость в липидах и воде) – чем ≥ ОН- групп, тем ↑↑ полярность

ВЫДЕЛЯЮТ 3 ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ

I. Полярные (гидрофильные):

- СТРОФАНТИН К
 - КОРГЛИКОН
 - СТРОФАНТИН G
- хорошо растворяются в воде, но не растворяются в жирах
 - плохо всасываются в ЖКТ
 - хорошо выделяются почками (при почечной недостаточности дозу надо ↓↓)
 - связывание с белками низкое
 - вводят в/в

ВЫДЕЛЯЮТ 3 ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ

II. Неполярные (липофильные):

- **ДИГИТОКСИН**
 - легко растворимы в липидах
 - хорошо всасываются в ЖКТ
 - быстро связываются с белками (альбуминами, при гипоальбуминемии дозы надо ↓↓)
 - после всасывания в кишечнике поступают в печень, откуда экскретируются с желчью и подвергаются реабсорбции из ЖКТ
 - принимают внутрь

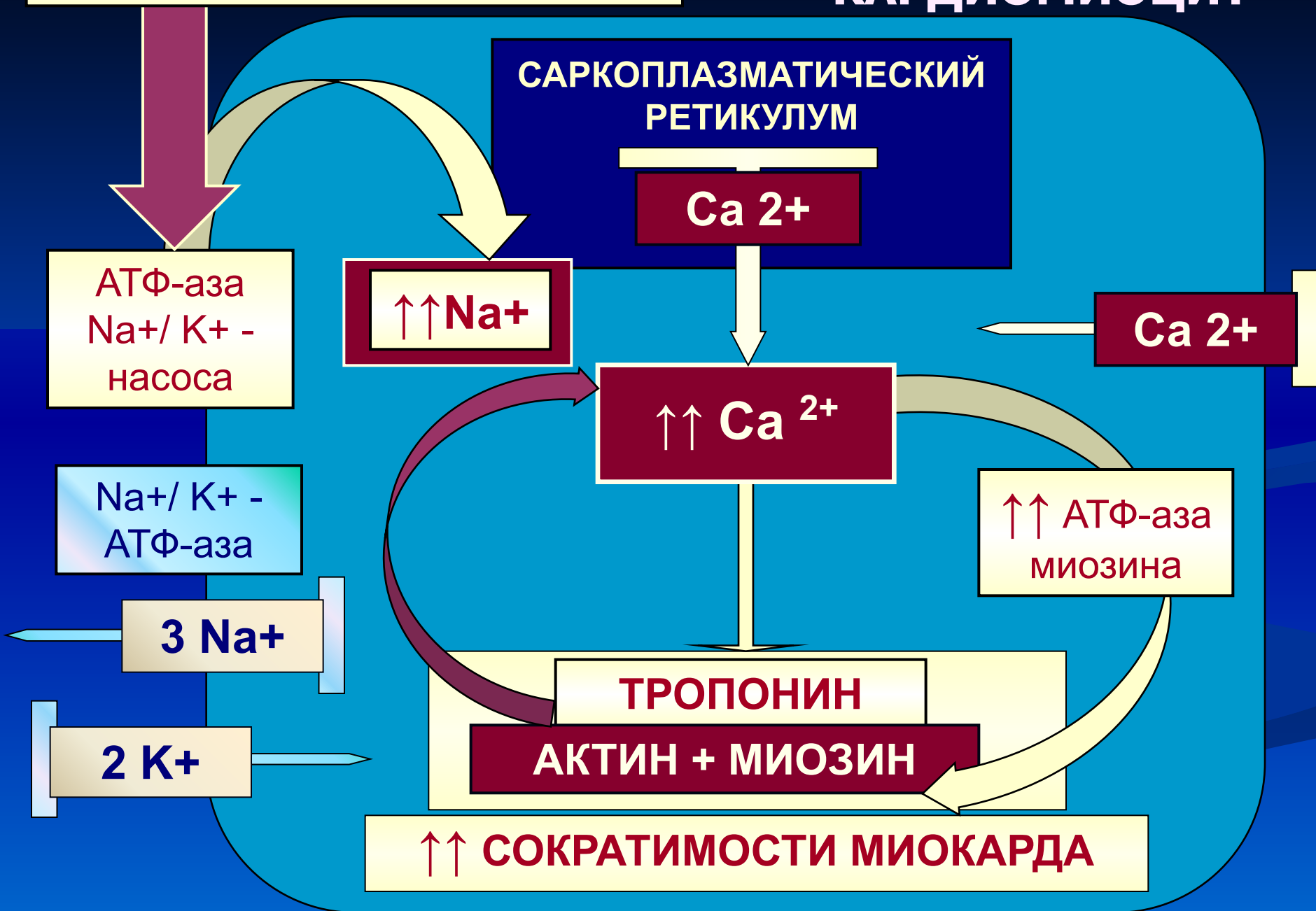
ВЫДЕЛЯЮТ 3 ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ

III. Относительно полярные (промежуточное положение):

- **ДИГОКСИН**
- **ЛАНАТОЗИД С**
- всасываются в ЖКТ на 40 – 80%
- частично выводятся почками в неизмененном виде
- частично метаболизируются в печени
- применяют в/в и внутрь

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

КАРДИОМИОЦИТ



СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ оказывают *кардиотоническое действие*, изменяя обмен *электролитов и биоэнергетику* сократительного миокарда

Влияние сердечных гликозидов на электролитный обмен миокарда

- **↑↑ в кардиомиоцитах содержание свободных ионов Ca^{2+} в результате:**
 - **блокады Na^+ , K^+ -АТФ-азы**
 - **нарушения депонирования ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме**
 - **облегчения транспорта ионов Ca^{2+} внутрь клеток**

Влияние сердечных гликозидов на энергетический обмен миокарда

- СГ не повышают кислородный запрос миокарда на единицу выполняемой работы, КПД сердца возрастает, что обусловлено:
 - улучшением утилизации молочной кислоты, глюкозы, жирных кислот
 - повышением сопряженности окисления и фосфорилирования, синтеза макроэргов и гликогена
- СГ снижают кислородный запрос сердца, т.к.
 - ↓↓ тахикардию
 - устраняют перерастяжение стенки ЛЖ остаточным объемом крови
 - ↑↑ насыщение крови кислородом

Влияние сердечных гликозидов на электролитный обмен миокарда

- **устраняют дефицит ионов K^+ в кардиомиоцитах, вызванный при СН избыточной секрецией альдостерона:**
 - **ликвидируют гиперальдостеронизм:**
 - **↓↓ секрецию ренина - стимулятора ангиотензин-альдостероновой системы**
 - **↑↑ кровоснабжение печени (↑↑ инактивацию альдостерона)**
 - **по принципу - обратной связи ↓↓ синтез альдостерона в надпочечниках (имеют структурное сходство с гормоном)**

Только при интоксикации СГ возникает дефицит ионов K^+ в миокарде (гипокалигемия), так как нарушается возврат этих ионов в клетки из-за выраженной блокады Na^+, K^+ -АТФ-азы

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

КАРДИАЛЬНЫЕ

- + ИНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- - ХРОНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- - ДРОМОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- + БАТМОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ↓ АВТОМАТИЗМ

НЕКАРДИАЛЬНЫЕ

- ↑ ДИУРЕЗА
- СУЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИОЛ

***НЕ ВЫЗЫВАЮТ РАЗВИТИЯ
ТОЛЕРАНТНОСТИ***

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

+ ИНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- ↑↑ СИЛЫ СОКРАЩЕНИЙ МИОКАРДА
- СТОЙКОЕ ↑↑ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА
- ↓↓ С-МОВ СН
- ↑↑ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ
- систола становится более энергичной и короткой (↓↓ интервала QS)
- ↑↑ высоты R
- ↑↑ интервала RR

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

+ ИНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При сердечной недостаточности СГ:

- ↓↓ увеличенный симпатический тонус
- ↓↓ избыточное образование катехоламинов
- нормализуют ЧСС
- ↓↓ образование ангиотензина II
- способствуют расширению артерий и ↓↓ их сопротивления
- в результате *улучшается кровоснабжение органов*
- при СН ↑↑ систолического выброса обусловлено увеличением сократимости миокарда

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- ХРОНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- ↑↑ УДАРНАЯ ВОЛНА – БАРОРЕЦЕПТОРЫ (ч/з ВНС)
- ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ НА МИОКАРД
- ↓↓ ЧСС
- ↑↑ интервала RR

- ХРОНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тахикардия у больных СН развивается на фоне

- ↓↓ парасимпатического тонуса
- ↑↑ симпатического тонуса:

низкий сердечный выброс сопровождается:

- ослаблением артериального барорефлекса (барорецепторы аорты и каротидного синуса поддерживают нормальный тонус n.vagus и ↓↓ симпатическую активность)
- симпатическую активацию вызывает раздражение барорецепторов правого предсердия и вен застойным объемом крови (рефлекс Бейнбриджа)
- в крови больных СН ↑↑ содержание норадреналина, вазопрессина (антидиуретический гормон), ангиотензина II и активность ренина

□ СГ в терапевтических дозах *нормализуют ЧСС,*
устраняя тахикардию:

- СГ, создавая мощную пульсовую волну крови в период систолы ЛЖ, усиливают артериальный барорефлекс
- СГ сенситизируют барорецепторный механизм в каротидном синусе
- импульсы от артериальных барорецепторов ↑↑ *тонус n. vagus,* что ↓↓ *избыточную симпатическую* активность
- СГ ↑↑ освобождение АЦХ из холинергических окончаний в сердце

□ *в результате:*

- нормализуется диастола
- улучшается кровоснабжение сердца
- нормализуются энергетические ресурсы

Наибольшее снижение ЧСС наступает при приеме гликозидов наперстянки - дигитоксина, дигоксина и целанида

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- ДРОМОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- ↑↑ влияние n. vagus на сердце, в результате:
 - замедляется импульсация в СА-узле
 - замедляется проведение возбуждения в AV-узле
 - ↓↓ рефрактерный период предсердий и волокон Пуркинье в желудочках
- ↑↑ интервала PQ

Сердечные гликозиды применяют при желудочковой тахикардии у пациентов с трепетанием и мерцанием предсердий

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

+ БАТМОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ

• ↑↑ ВОЗБУДИМОСТИ

↓↓ АВТОМАТИЗМА

НАРУШЕНИЯ РИТМА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СГ

- - хронотропное действие – брадикардия
- - дромотропное действие – АВ-блокады
- + батмотропное действие – экстрасистолы (желудочковые), тахиаритмии
- ↓↓ автоматизма - ↑↑ автоматизма (потеря K⁺ в кардиомиоцитах)
- перегрузка кардиомиоцитов Ca²⁺ - проаритмогенное действие

ВЛИЯНИЕ СГ НА ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ С СН

- ↑↑ фракцию выброса (СВ)
- ↑↑ минутный объем крови
- ↓↓ остаточный объем крови в ЛЖ
- ↓↓ диастолическое давление в желудочках
- ↓↓ напряжение стенки желудочков
- ↓↓ потребность миокарда в кислороде
- ↑↑ субэндокардиальный кровоток
- нормализуют АД

ВЛИЯНИЕ СГ НА ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ С СН

- вызывают разгрузку венозной части большого круга кровообращения (↓↓ венозное давление)
- ↓↓ давление крови в сосудах малого круга кровообращения (↓↓ риск отека легких)
- улучшают газообмен и насыщение крови кислородом (исчезают цианоз, одышка, гипоксия тканей, метаболический ацидоз)
- ↑↑ скорость кровотока, улучшают реологические свойства крови

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

ВЛИЯНИЕ НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

При СН у больных наблюдается:

- ↑↑ активности симпатической н/с
- ↑↑ уровня норадреналина в крови, что ухудшает прогноз жизни больных с СН

ДИГОКСИН

- ↓↓ чрезмерную симпатическую активацию путем:
- ↑↑ чувствительности кардиопульмональных барорецепторов как при коротком, так и при длительном применении

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДИГИТАЛИСА

- ↓↓ ЧСС
- ↓↓ давления в правом предсердии
- ↓↓ давления заклинивания легочных капилляров
- ↑↑ сердечный выброс
- эти эффекты усиливают гидралазин и И-АПФ

***ВЫРАЖЕННОСТЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ СГ
ЗАВИСИТ ОТ ТЯЖЕСТИ ИСХОДНЫХ НАРУШЕНИЙ
ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ:***

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

У БОЛЬНЫХ С НОРМАЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ Л/Ж

- ↑↑ ОПСС, что препятствует развитию + инотропного действия СГ
- сердечный выброс не ↑↑
 - т.к. ↑↑ ОПСС предшествует развитию + инотропного эффекта

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

У БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННОЙ СН (II ФК)

- следует избегать назначения дигоксина:
 - нет данных о ↑↑ выживаемости при применении СГ
 - не установлена безопасность длительного применения СГ
 - **но** м/б + **гемодинамический эффект** и относительная **безопасность** применения СГ у таких больных при % в крови на уровне **1 – 2 нг/мл**

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

**У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СН, ОБУСЛОВЛЕННОЙ
СТОЙКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ
Л/Ж**

- **+ гемодинамический эффект, который поддерживается длительное время, т.е. толерантность не развивается**
- **выраженная клиническая эффективность**

МОЧЕГОННОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- ↑↑ почечный кровоток
- ↑↑ фильтрацию первичной мочи
- ↑↑ диурез
- ↓↓ ОЦК

- ↓↓ секрецию альдостерона и вазопрессина (↓↓ реабсорбцию ионов натрия и воды)
- сохраняют в организме ионы калия
- ликвидируют отеки у больных СН

Мочегонное действие сердечных гликозидов отсутствует при отеках, не связанных с сердечной недостаточностью

ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Неполярные СГ:

- хорошо растворяются в липидах
- легко преодолевают клеточные мембраны

Полярные СГ:

- растворимы в воде
- плохо проникают через клеточные мембраны

СГ накапливаются:

- в скелетной мускулатуре
- в миокард поступает не более 1% введенной дозы

Концентрация СГ в крови ↑↑:

- у истощенных больных с плохо развитой мускулатурой
- у детей

ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

В крови СГ депонированы в связи с белками

- при тиреотоксикозе связывание СГ ↑↑
- напротив, при гипотиреозе связывание СГ ↓↓

Соответственно % свободной фракции в крови людей, страдающих патологией щитовидной железы, ниже или выше, чем у здоровых лиц

Дигоксин проникает через плаценту

Элиминация СГ происходит путем биотрансформации и экскреции неизмененных веществ или их метаболитов с мочой или желчью

По фармакокинетическим параметрам сердечные гликозиды можно разделить на 3 группы

ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- **Неполярные липофильные СГ**
- **Дигитоксин** содержит только одну гидроксильную группу в стероидном ядре
- при приеме внутрь в кровь всасывается 95-97% дозы
- прочно связывается с белками плазмы крови (95 -97%)
- проникновение в миокард происходит медленно
- связь с белками ↓↓ у детей и больных гепатитом или нефрозом, ХПН (низкое содержание белков)
- ↓↓ доли связанной фракции всего на 1% ↑↑ активную свободную фракцию почти вдвое
- полностью реабсорбируется в почечных канальцах

ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- **Неполярные липофильные СГ**
- **Дигитоксин**
- подвергается энтерогепатической циркуляции
- обладает выраженной способностью к материальной кумуляции
- коэффициент элиминации составляет всего 7%
- для удаления из организма дигитоксин окисляется в печени в более полярный дигоксин

ДИГИТОКСИН назначают внутрь, кардиотонический эффект наступает через 1,5-2 часа, однократно введенная доза покидает организм только спустя 14-21 день

ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- **СГ промежуточной полярности и липофильности**
- **Дигоксин** содержит два гидроксила в стероидном ядре
- биодоступность дигоксина составляет 70-80%,
- при приеме внутрь в кровь всасывается 95-97% дозы
- связывается с белками плазмы (20-40%)
- проникновение в миокард более быстрое, чем у дигитоксина
- выводится с мочой в неизмененном виде
- умеренно кумулирует
- коэффициент его элиминации - 20%

ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- **СГ промежуточной полярности и липофильности**

ДИГОКСИН и ЦЕЛЕНИД (ИЗОЛАНИД) :

- принимают внутрь (начало действия - через 40-60 минут)
- вводят в вену (начало действия - через 10-20 минут)
- полная терапевтическая доза элиминируется в течение 5-7 дней

Дигоксин является наиболее широко применяемым препаратом СГ

Целанид обладает:

- меньшей биодоступностью (40-60%)
- слабым кардиотоническим эффектом
- реже используется в медицинской практике

ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- **Полярные водорастворимые СГ**
- **Строфантин и конваллятоксин** содержат 4-5 гидроксилы в агликоне
- биодоступность составляет 3 - 8%
- при приеме внутрь они практически не всасываются
- в крови незначительно связываются с белками
- быстро проникают в миокард
- выводятся в неизмененном виде с мочой и желчью
- слабо кумулируют
- коэффициент элиминации - 40%

СТРОФАНТИН и КОРГЛИКОН вводят в вену

- кардиотоническое действие возникает через 3-10 мин
- полная терапевтическая доза элиминируется в течение 2-3 дней

Фармакокинетические параметры препаратов СГ

Препараты	Биодоступность	Связь с Рт, %	Коэф. элиминации	T/2, часы	Кумуляция
Дигитоксин	95 - 97	95 - 97	7	168 - 192	+++
Дигоксин	70 - 80	20 - 40	20	30 - 40	++
Целанид	40 - 60	20 - 25	20	28 - 36	+
Строфантин	5 - 8	10	40	20 - 24	+
Коргликон	3 - 5	25	40	23 - 25	+

Начало, максимум и продолжительность действия препаратов СГ

Препараты	Пути введения	Начало действия, мин	Макс действия, часы	Продолжит. действия 1-кр дозы, дни
Дигитоксин	Внутрь	90-120	8-12	14-21
Дигоксин	Внутрь, в/в	45-60	1,5-2	5-6
		10-20	0,75-2	5-6
Целанид	Внутрь, в/в	40-60	1,5-4,5	5-7
		15-20	1-2	5-7
Строфантин	В/в	3-10	0,5-1,5	2-3
Коргликон	В/в	5-10	0,5-2	2-3

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СГ:

- ↓↓ клинических симптомов СН (одышки, цианоза, размеров печени и периферических отеков)
- ↓↓ ЧСС до 60-70 в покое
- ↑↑ толерантности к физической нагрузке (↑↑ ЧСС до 120 в мин на фоне умеренной физической нагрузки)
- изменения ЭКГ:
 - ↑↑ до нормы P-P
 - умеренное ↑↑ P-Q
 - сокращение комплекса QRS
 - уплощение зубца T
 - ↓↓ S-T

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СГ:

- улучшение показателей внутрисердечной и системной гемодинамики
- терапевтическая % сердечных гликозидов в крови, определенная радиоиммунным методом
 - для дигоксина:
 - терапевтическая концентрация - 1-2 нг/мл
 - токсическая концентрация - 2-2,5 нг/мл

ПРИМЕНЕНИЕ СГ

■ *Редко* - при острой СН:

- ✓ в/в строфантин, коргликон или дигоксин, **НО:**
- действие продолжается несколько часов, что затрудняет прекращение эффекта в случае появления интоксикации
- больные острой декомпенсацией миокарда всегда принимают мочегонные средства, вызывающие гипокалиемию, что способствует развитию ИСГ

■ *Чаще* - при ХСН:

- ✓ хронической ЗСН II-IV ФК с ФВ < 30-35%, вызванной систолической дисфункцией ЛЖ, в сочетании с мерцательной тахикардией
- ✓ внутрь дигоксин, целанид или дигитоксин

Более 50% больных умеренной СН с синусовым ритмом **не нуждаются в терапии СГ**, их лечение м/ ограничить введением диуретиков и ЛС, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему

ПРИМЕНЕНИЕ СГ

- *Для купирования и курсовой терапии* мерцания и трепетания предсердий и суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии:
 - ✓ СГ с выраженным - дромотропным эффектом - дигитоксин, дигоксин или целанид, т.к. гликозиды наперстянки:
 - значительно ↓↓ кол-во импульсов, поступающих из предсердий в желудочки ч/з AV-узел
 - ↓↓ автоматизм и ↑↑ максимальный потенциал покоя в предсердиях и AV-узле
- *Иногда: профилактически* при заболеваниях, вызывающих декомпенсацию миокарда (пневмония, отравления)
- *Не рекомендуется* использовать СГ с профилактической целью у пациентов с бессимптомной или малосимптомной дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ к назначению СГ

- **Абсолютные противопоказания:**
- **Интоксикация сердечными гликозидами или подозрение на нее**
- **Атриовентрикулярная блокада II степени**
- **Аллергические реакции (бывают редко)**

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ к назначению СГ

- **Относительные противопоказания:**
- Синдром слабости синусного узла
- Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в мин)
- Мерцание предсердий с редким ритмом (мерцательная брадиаритмия)
- Атриовентрикулярная блокада I степени
- Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
- Желудочковые аритмии

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ к назначению СГ

- ***Относительные противопоказания:***
- **Тяжелая гипертоническая болезнь сердца**
- **Ишемическая болезнь сердца (после трансмурального инфаркта миокарда)**
- **Гипокалиемия**
- **Гиперкальциемия**
- **Почечная недостаточность**
- **Тяжелые заболевания легких (ДН II –III степени)**

ИНТОКСИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

Кардиальные симптомы

- *возвращаются симптомы СН*
- *появляется коронарная недостаточность*
- *возникают аритмии:*
 - - хронотропное действие – брадикардия
 - - дромотропное действие – AV-блокады
 - + батмотропное действие – экстрасистолы (желудочковые), тахиаритмии
 - ↓↓ автоматизма - ↑↑ автоматизма
 - перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} - проаритмогенное действие

ИНТОКСИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

Кардиальные симптомы

- **гипокалигемия** ($\downarrow\downarrow K$)

Гипокалигемия

- задержка Na^+
- нарушение поляризации
- нарушение деполяризации
- $\downarrow\downarrow$ **сократимость миокарда**

Гипокалигемия

- $\downarrow\downarrow$ синтез макроэргов
- $\downarrow\downarrow$ синтез гликогена, белка в клетках миокарда
- **развиваются:**
 - **внутриклеточный ацидоз**
 - **внеклеточный алкалоз**

ИНТОКСИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

Кардиальные симптомы

- гиперкальциемия ($\uparrow\uparrow \text{Ca}^{2+}$):
- аритмии
- препятствует развитию диастолы (гиподиастолия)
- $\downarrow\downarrow$ систолы
- $\downarrow\downarrow$ СВ
- $\downarrow\downarrow$ субэндокардиального кровотока
- $\uparrow\uparrow$ ишемии миокарда
- повреждения лизосом (некроз миокарда)
- $\uparrow\uparrow$ тонуса вен, артерий:
- $\uparrow\uparrow$ преднагрузки
- $\uparrow\uparrow$ постнагрузки

ИНТОКСИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

Внекардиальные симптомы

■ со стороны ЖКТ:

- ↑↑ НА в пищевом центре гипоталамуса – **анорексия**
- ↑↑ ДА на триггерную зону рвотного центра – **тошнота, рвота**
- ↑↑ n. vagus – **боли в животе, диарея**
- спазм сосудов брыжейки – **некроз кишечника**

■ со стороны нервной системы:

- утомление, головная боль, мышечная слабость
- микро- или макропсия, ксантопсия (предметы кажутся окрашенными в желтый или зеленый цвет)
- выпадение полей зрения
- страх, бред, галлюцинации, судороги

ИНТОКСИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

Внекардиальные симптомы

- *редко встречающиеся:*
- аллергический васкулит
- тромбоцитопения
- эндокринные нарушения (гинекомастия)
- бронхоспазм

ЛЕЧЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СГ

- **отменить СГ** и др. ЛП, ↑↑ чувствительность миокарда к СГ (хинидин, амиодарон, диуретики)
- **назначить антагонисты:**
 - 50-100 г угля активированного
 - или 4-8 г колестирамина (в том числе при введении СГ в вену, т.к. они подвергаются энтерогепатической циркуляции)
 - моноклональные АТ, связывающие СГ
 - Fab-фрагменты специфических АТ к дигоксину, в/в
 - Гепарин - образует неактивный комплекс с сердечными гликозидами
- в/в до 20—30 тыс ЕД/сут под контролем свертываемости

ЛЕЧЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СГ

- **восстановить активность АТФ-азы K^+ , Na^+ - насоса**
- донатор SH групп – унитиол:
 - вводится по 5 мл в/м 2-3 раза в день в течение 3-6 дней
 - затем 1 раз в день еще 2-4 дня
 - Унитиол не снижает эффекта от СГ и может применяться профилактически при возобновлении лечения СГ по 5 мл в/м за 30 мин до введения строфантина или коргликона
- **определить** концентрацию электролитов в крови
- **проводить** мониторингирование ЭКГ

ЛЕЧЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СГ

КУПИРОВАНИЕ АРИТМИЙ:

устранить гипокалигистию, гипокалиемию:

препараты калия: поляризующая смесь, панангин

1. «поляризующая» смесь — 200 мл 5% раствора глюкозы, 10-40 мл 4% р-ра КСl, 5 – 10 мл 25% р-ра магнeзии и 4-6 ЕД инсулина в/в

2. внутрь 6—8 г КСl или ацетата калия

3. панангин 80—120 мл (8—12 ампул)

При введении больших доз панангина - чувство жара, тошнота, калия хлорида - боли по ходу вены

■ **КУПИРОВАНИЕ АРИТМИЙ:**

■ **устранить гиперкальциемию:**

комплексонообразователи

1. натрия цитрат - 2% р-р в/в капельно 50-250 мл. Эффект наступает через несколько минут, держится не более 20 мин при эктопических нарушениях ритма
2. динатриевая соль ЭДТА - 3-4 г в 250 мл 5% р-ра глюкозы, эффект - быстрый, но кратковременный *ПЭ:* жар, тошнота, головокружение, боль по ходу вены

■ **противоаритмические средства**

1. Лидокаин - в/в струйно 80-120 мг в течение 5—10 мин
 - затем в/в капельно - 500 мг в 500 мл 5% р-ра глюкозы со скоростью 1 – 2 мг/мин или в/м по 400—600 мг через 3 часа при ЖЭС или ЖПТ
 - Особенно эффективен при желудочковых аритмиях

■ КУПИРОВАНИЕ АРИТМИЙ:

■ *противоаритмические средства*

2. Дифенин (угнетает эктопическую активность, улучшает AV-проводимость) – в/в по 125-250 мг в течение 5 мин
- затем внутрь по 50—100 мг 4 раза в сутки или
 - внутрь до 100-200 мг 4 раза в день в течение 4-5 дней
 - затем по 100 мг 3 раза в день.

Противопоказан при синусовой брадикардии, полной AV- и синоатриальной блокадах.

ПЭ: головокружение, возбуждение, ↑↑ температуры тела, затрудненное дыхание. После купирования аритмии внутрь - поддерживающие дозы препарата (400–600 мг/сутки).

■ КУПИРОВАНИЕ АРИТМИЙ:

■ противоаритмические средства

3. ↓↓ **аритмогенного действия НА** - b-блокаторы:

Пропранолол – в/в струйно медленно в дозе от 1,0 до 5,0 мг (1–5 мл 10% раствора)

- или внутрь по 10–20 мг 4 раза в сутки

Эффективны при наджелудочковой экстрасистолии, наджелудочковой пароксизмальной тахикардии. При АВ-блокаде b-блокаторы не применяют

4. Верапамил: вводят в/в 5—10 мг в течение 30 с

- для поддерживающей терапии и для лечения экстрасистолии - внутрь по 40—80 мг через 8 ч.

Эффективен при суправентрикулярных тахикардиях

ЛЕЧЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СГ

- **КУПИРОВАНИЕ АРИТМИЙ:**
- **противоаритмические средства**
- **↓↓ брадикардии и АВ-блокады** (атропин, метацин)
- атропин - 1 мл 0,1% раствора в/в или п/к
 - при отсутствии эффекта производят временную электрокардиостимуляцию сердца

Взаимодействие СГ с другими ЛС

ЛС	Результат взаимодействия	Коррекция
<ul style="list-style-type: none">ФенилбутазонКлофибратСульфадиметоксинФенобарбиталБутамидТолбутамидДикумарин	<ul style="list-style-type: none">вытесняют СГ из соединения с белками (↑↑ токсичность СГ)	<ul style="list-style-type: none">↓↓ дозу СГ
<ul style="list-style-type: none">ФенобарбиталФенилбутазон	<ul style="list-style-type: none">↑↑ метаболизм СГ	<ul style="list-style-type: none">↑↑ дозу СГ

Чувствительность больных СН к действию СГ зависит от многих факторов:

- Гипокалиемия или гиперкалиемия
- Гипомагниемия, гиперкальциемия
- Гипоксия
- Ишемия миокарда
- Миокардит, кардиомегалия
- Заболевания щитовидной железы
- Почечная недостаточность
- Печеночная недостаточность (для дигитоксина)
- Заболевания органов дыхания
- Сопутствующая лекарственная терапия

Факторы, изменяющие чувствительность к СГ

Состояние	Результат
<i>Системные нарушения</i>	
■ Почечная недостаточность	<ul style="list-style-type: none">■ ↓↓ объема распределения■ ↓↓ экскреции
■ Хронические заболевания легких	<ul style="list-style-type: none">■ гипоксия■ нарушения КЩС
■ Микседема	<ul style="list-style-type: none">■ ↑↑ T/2 СГ
■ Острая гипоксемия	<ul style="list-style-type: none">■ ↑↑ риск развития аритмий
■ Сниженная масса тела	<ul style="list-style-type: none">■ ↑↑ % СГ в крови

Факторы, изменяющие чувствительность к СГ

Состояние

Результат

Электролитные нарушения

<ul style="list-style-type: none">■ Гипокалиемия■ Гипомагниемия	<ul style="list-style-type: none">■ ↑↑ риска токсических эффектов
<ul style="list-style-type: none">■ Гиперкалиемия	<ul style="list-style-type: none">■ защита от развития аритмии
<ul style="list-style-type: none">■ Гипокальциемия	<ul style="list-style-type: none">■ ↓↓ чувствительности к СГ
<ul style="list-style-type: none">■ Гиперкальциемия	<ul style="list-style-type: none">■ ↑↑ чувствительности к СГ
<ul style="list-style-type: none">■ Гиперхолестеринемия	<ul style="list-style-type: none">■ ↑↑ риска токсических эффектов

Факторы, изменяющие чувствительность к СГ

<i>Состояние</i>	<i>Результат</i>
<i>Поражения сердца</i>	
■ Острый инфаркт миокарда	■ ↑↑ чувствительности к СГ
■ Острый ревмокардит ■ Вирусный миокардит	■ ↑↑ риск развития блокадных аритмий
■ Гипертиреоз	■ ↓↓ чувствительности к СГ

Факторы, изменяющие чувствительность к СГ

Состояние

Результат

Сопутствующая терапия

<ul style="list-style-type: none">■ Диуретики (потеря K^+)■ Глюкокортикоиды	<ul style="list-style-type: none">■ ↑↑ чувствительности к СГ
<ul style="list-style-type: none">■ Верапамил■ Дилтиазем■ β-блокаторы■ Клонидин■ Метилдопа■ Амиодарон	<ul style="list-style-type: none">■ ↑↑ риск развития брадикардии■ ↑↑ риск развития блокадных аритмий

НЕГЛИКОЗИДНЫЕ КАРДИОТониКИ

1. Ингибиторы фосфодиэстеразы:

- Производные бипиридина:
 - амринон, милринон
- Производные имидазола:
 - эноксимон, пироксимон, феноксимон
- Производные бензимидазола:
 - пимобендан

2. Симпатомиметические амины:

- преналтерол, ксамотерол

3. β_1 -адреномиметики:

- добутамина, дофамин

4. Препараты с другим механизмом кардиотонического действия:

- веснаринон, форсколин, левосимендан

НЕГЛИКОЗИДНЫЕ КАРДИОТониКИ

Вначале применение негликозидных кардиотоников представлялось не только патогенетически обоснованным, но и перспективным

Первые препараты - **амринон, милринон и преналтерол** показали высокую клиническую и гемодинамическую эффективность при приеме внутрь в виде коротких курсов

Однако неожиданно выяснилось, что при лечении летальность возрастала в среднем на 78%:

- ✓ ингибиторы ФДЭ ↑↑ летальность в 1,39 раза
- ✓ симпатомиметические амины - в 2,1 раза

Причины неблагоприятного влияния препаратов:

- ↑↑ энергетических затрат кардиомиоцитов, неадекватное совершаемой работе
- артериальная гипотензия
- развитие злокачественных желудочковых аритмий

В настоящее время негликозидные кардиотоники назначают

только при ХСН III-IV функционального класса, когда отсутствует эффект комбинированной терапии с использованием СГ, мочегонных средств, И-АПФ или блокаторов АТ1-рц

ИНГИБИТОРЫ ФДЭ 3

АМРИНОН и МИЛРИНОН

- ↑↑ МОС
- ↓↓ давление заклинивания в легочных капиллярах
- расширяют сосуды с ↓↓ пред- и постнагрузки (↓↓ ОПСС)
- не изменяют ЧСС и АД
- ↑↑ агрегацию тромбоцитов и продукцию цитокинов

Свойства:

- принимают внутрь и вводят в вену
- T/2 амринона составляет 2-3 часа, милринона - 30-60 мин, при СН T/2 ↑↑ в 2 раза
- после введения в вену гемодинамический эффект амринона – ч/з 5-10 мин и длится 1 час
- при приеме внутрь - спустя 2 часа и продолжается 4-6 часов

Милринон в 10 раз активнее амринона

АМРИНОН и МИЛРИНОН

Побочные эффекты:

АМРИНОН

- поражение печени
- у 10% больных - тяжелая тромбоцитопения
- наджелудочковая и желудочковая аритмии

МИЛРИНОН

- фатальные аритмии
- тромбоцитопения – редко (0,4%)
- Амринон и милринон *противопоказаны* при:
 - значительной артериальной гипотензии
 - шоке
 - инфаркте миокарда
 - нежелателен длительный прием препаратов

ВЕСНАРИНОН

- ингибирует ФДЭ III сердца и почек
- способствует открытию потенциалзависимых Na^+ и Ca^{2+} каналов ($\uparrow\uparrow$ сод-е цитозольного Ca^{2+} в фазу систолы)
- пролонгирует потенциал действия в миокарде

Свойства:

- $\uparrow\uparrow$ сердечные сокращения
- $\downarrow\downarrow$ тахикардию
- обладает противоаритмическим действием
- обладает слабым сосудорасширяющим влиянием
- $\downarrow\downarrow$ в Лф продукцию провоспалительных цитокинов

Побочные эффекты:

- агранулоцитоз (1-3% б-х, обратимый)

Веснаринон после 12 недель назначения на 50% $\downarrow\downarrow$
летальность больных СН III ФК

АГОНИСТЫ β_1 -адренорецепторов

ПРЕНАЛТЕРОЛ и КСАМОТЕРОЛ

Механизм действия:

- $\uparrow\uparrow$ сердечный выброс, почти не влияют на ЧСС и АД
- $\uparrow\uparrow$ потребность сердца в кислороде
- оказывают слабый мочегонный эффект
- Ксамотерол на фоне высокого симпатического тонуса может проявлять свойства β -адреноблокатора

АГОНИСТЫ β 1-адренорецепторов

ДОБУТАМИН

Механизм действия:

- избирательный агонист β 1-рц в дозе ≤ 5 мг/кг/мин
- в дозах ≥ 5 мг/кг/мин влияет на β 2-рц и α 1-рц
- $\uparrow\uparrow$ сердечный выброс
- $\downarrow\downarrow$ среднее АД
- $\downarrow\downarrow$ системное сосудистое сопротивление
- $\downarrow\downarrow$ давление наполнения желудочков
- не $\uparrow\uparrow$ почечный кровоток

Применение:

- лечение ОСН (отек легких, шок)

АГОНИСТЫ β 1-адренорецепторов

ДОФАМИН

Механизм действия:

- агонист β 1-рц и ДА-рц
- $\uparrow\uparrow$ сердечный выброс
- $\uparrow\uparrow$ почечный кровоток, $\uparrow\uparrow$ диурез

Применение:

- лечение ОШН, кардиогенного, травматического и гиповолемического шока

Побочные эффекты:

- длительное применение может $\downarrow\downarrow$ функцию миокарда при ОШН
- «истощение» кислорода в миокарде
- аритмии
- некроз миокарда

СЕНСИТИЗАТОРЫ КАЛЬЦИЯ

ЛЕВОСИМЕНДАН

Механизм действия:

- ↑↑ сократимости миокарда: ↑↑ чувствительности миофиламентов к действию Ca^{2+} без ↑↑ его внутриклеточной %
- продление вызванных действием Ca^{2+} изменений в тропониновом комплексе

Фармакологические эффекты:

- + инотропное: сенситизация Ca^{2+} и ↑↑ уровня цАМФ
- + хронотропное: ↓↓ периода восстановления синусового узла
- в терапевтических дозах *не повышает* уровень цАМФ и Ca^{2+}

СЕНСИТИЗАТОРЫ КАЛЬЦИЯ

ЛЕВОСИМЕНДАН

Фармакологические эффекты:

- ↓↓ системное сосудистое сопротивление: открытие потенциалзависимых калиевых каналов, ↑↑ уровня цАМФ
- ↓↓ пред- и постнагрузку
- не ↑↑ потребность сердца в кислороде
- антиишемический эффект: открытие АТФ-зависимых калиевых каналов
- активация оглушенного миокарда: ↑↑ способности тропонинового комплекса запускать сокращение миофиламентов
- ↓↓ уровень предсердного натрийуретического пептида в плазме

СЕНСИТИЗАТОРЫ КАЛЬЦИЯ

ЛЕВОСИМЕНДАН

Минимальная гемодинамически эффективная доза:

- 10-мин болюс со скоростью 3 мкг/ кг
- 24-часовая инфузия со скоростью 0,05 мкг/ кг/ мин (гемодинамический эффект сохранялся после окончания инфузии)

Максимальные дозы:

- 10-мин болюс со скоростью 36 мкг/ кг
- 24-часовая инфузия со скоростью 0,6 мкг/ кг/ мин
- ↑↑ активности симпатической н/с
- ↑↑ уровня КА в плазме

ЛЕВОСИМЕНДАН

У б-х с декомпенсацией тяжелой СН:

- улучшает гемодинамику
- ↓↓ давление заклинивания в легочной артерии
- ↑↑ сердечный выброс

Не вызывает: ишемию миокарда

Снижает риск развития:

- прогрессирующей СН, смерти
- частоту повторных госпитализаций по поводу СН

Побочные эффекты:

- Вазодилатация: головная боль, головокружение, тошнота (↑↑ ВЧД)
- ↓↓ АД, требующее ↓↓ дозы ЛП или введения вазопрессорных средств
- ↑↑ QT
- При сочетании с нитратами – риск ортостатической гипотензии

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСН

ЛЕВОСИМЕНДАН рекомендован:

- в качестве инотропного ЛП б-м с СН с малым СВ вследствие *систолической дисфункции* при *отсутствии* *значительного* ↓↓ АД (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B)

Основание:

- ↓↓ смертности б-х
- отсутствие ишемического и проаритмогенного действия у б-х с нестабильной гемодинамикой
- дозозависимое ↑↑ СВ и УО
- ↓↓ ДЗЛА
- ↓↓ системного и легочного сосудистого сопротивления
- умеренное ↑↑ ЧСС, незначительное ↓↓ АД

ЛЕВОСИМЕНДАН

Обладает двойным механизмом действия:

- инотропным
- сосудорасширяющим
- *В отличие от других инотропных средств:*
- не оказывает аритмогенного действия
- улучшает как ближайший, так и отдаленный прогноз у б-х ОИМ, осложнившимся ОСН

ЛЕВОСИМЕНДАН

Рекомендованные дозы:

- насыщающая доза 12 – 24 нг/ кг (не менее 10 мин), затем:
- длительная в/в инфузия в дозе 0,05 – 0,1 мкг/ кг/ мин
- максимальная скорость инфузии – 0,2 мкг/ кг/ мин
- длительность инфузии – 6 – 24 часа
- гемодинамические эффекты сохраняются в теч 48 ч

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



АРИТМИИ

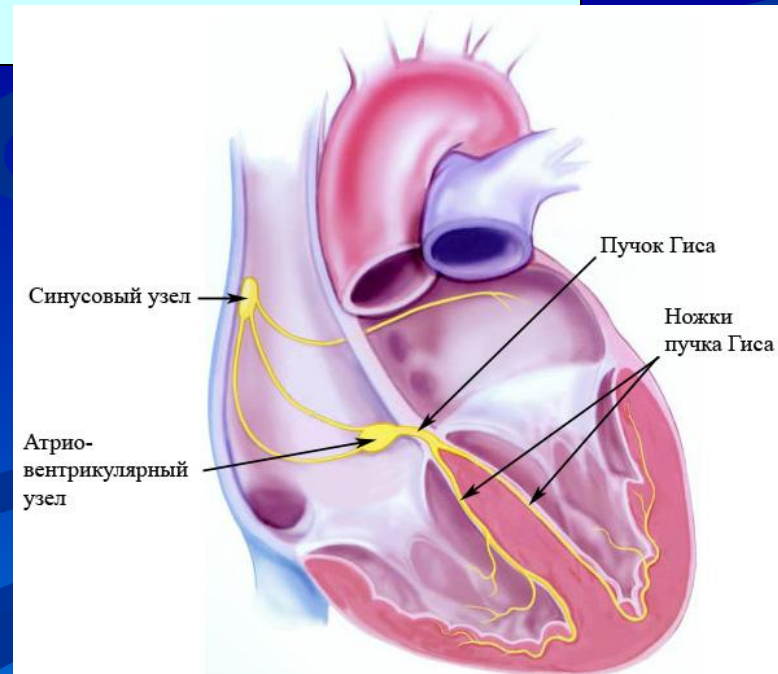
АРИТМИИ - различные изменения основных электрофизиологических характеристик миокарда:

- автоматизма
- возбудимости
- проводимости

ведущие к нарушениям нормальной координации сокращений между различными участками миокарда или отделами сердца, резкому учащению или урежению частоты сердечных сокращений

ПРИЧИНЫ АРИТМИЙ

- Органические поражения сердца (ИБС, пороки сердца, кардиомиопатии, миокардиты и др.)
- Функциональные изменения (кардионевроз)
- Экстракардиальные влияния (желчнокаменная болезнь, патология легких и др.)



ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ АРИТМИЙ

- **Непосредственное устранение нарушений ритма** (неотложная помощь при жизнеугрожаемых аритмиях и плановая терапия)
- **Улучшение качества жизни и профилактика сердечно-сосудистых осложнений**
- **Предотвращение внезапной смерти**

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛС

Класс I. Блокаторы натриевых каналов

1 A – хинидин, новокаинамид, дизопирамид

- ↓↓ автоматизм; ↓↓ проводимость; ↑↑ реполяризацию и ↑↑ ЭРП

1B – лидокаин, мексилетин, фенитоин

- ↓↓ автоматизм; незначительно влияют на проводимость; ↑↑ реполяризацию и ↓↓ ЭРП

1C – флекаинид, этмозин, пропафенон

- ↓↓ автоматизм; значительно ↓↓ проводимость; мало влияют на реполяризацию и ЭРП

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛС

Класс II. Блокаторы В-АРС

- *пропраналол, надолол, бисопролол и др.*
- ↓↓ автоматизм, ↓↓ проводимость; ↑↑ ЭРП (в АВ узле)

Класс III. Блокаторы калиевых каналов (ЛП, удлиняющие реполяризацию)

- *амиодарон, бретилия тозилат, соталол*
- ↓↓ автоматизм; ↓↓ проводимость; ↑↑ реполяризацию и ↑↑ ЭРП

Класс IV. Блокаторы кальциевых каналов (L-типа)

- *верапамил, дилтиазем*
- ↓↓ автоматизм; значительно ↓↓ проводимость и ↓↓ ЭРП (в АВ узле)

Класс I. Блокаторы натриевых каналов

Механизм действия:

- блокада входящего (деполяризирующего) тока Na^+
- блокада K^+ -каналов (реполяризирующего тока K^+), что удлиняет эффективный рефрактерный п-д
- замедляют желудочковое проведение ($\uparrow\uparrow$ QRS)

Хинидин

- $\uparrow\uparrow$ QT (блокирует токи K^+)
- СТД 200-300 мг каждые 3-4 часа

Применение:

- фибрилляции и трепетания предсердий
- с. Вольфа-Паркинсона-Уайта
- желудочковая тахикардия

Хинидин

Побочные эффекты:

- не ↓↓ частоту внезапной коронарной смерти (фибрилляции желудочков) при ОИМ
- атропиноподобное действие – синусовая тахикардия
- «хинидиновый» обморок – ЖТ torsades de pointes или расширение QT
- ЖКТ-нарушения
- с. «хинхонизма» – глухота, шум в ушах, неясное зрение, приливы крови, тремор
- лихорадка

Противопоказания:

- АВ-блокада
- удлинение QT

Класс I. Блокаторы натриевых каналов

Прокаинамид

Особенности:

- более быстрая абсорбция при приеме внутрь, в/в, в/м
- применяется для лечения и профилактики желудочковых тахикардий
- быстро метаболизируется – требуется частое применение

Из побочных эффектов:

- ЖКТ-нарушения
- лейкопения, агранулоцитоз
- не ↓↓ частоту внезапной коронарной смерти (фибрилляции желудочков) при ОИМ

Класс I. Блокаторы натриевых каналов

Прокаинамид

Из побочных эффектов:

- атропиноподобное действие – синусовая тахикардия
- «хинидиновый» обморок – ЖТ torsades de pointes или расширение QT
- ЖКТ-нарушения
- с. «хинхонизма» – глухота, шум в ушах, неясное зрение, приливы крови, тремор
- лихорадка

Противопоказания:

- AV-блокада
- удлинение QT
- ЖТ torsades de pointes в анамнезе