

Тема лекции:
«Кардиотонические средства»

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.

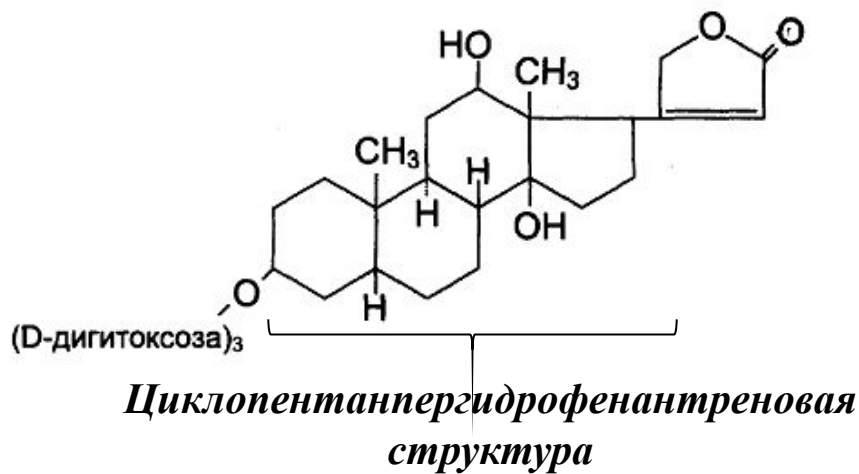


Классификация кардиотонических средств

1. Сердечные гликозиды
2. Средства негликозидной структуры

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

Дигоксин



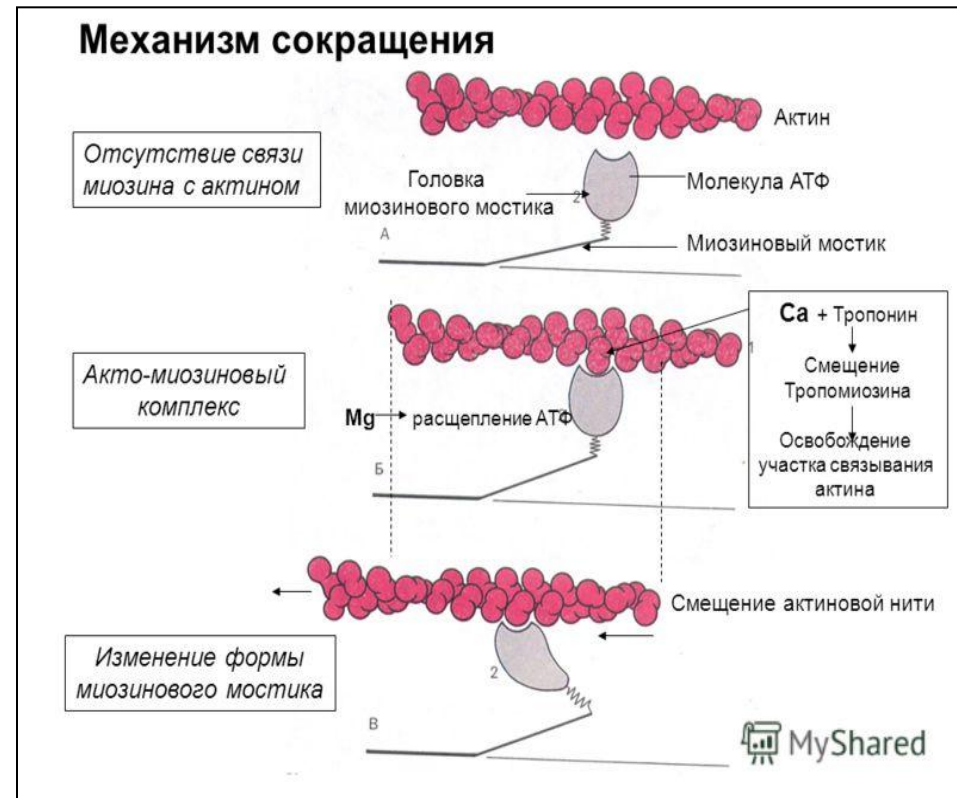
*Наперстянка
пурпуровая*

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 Na^+ - 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.

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

2. Внекардиальные эффекты:

а) увеличение диуреза за счет улучшения почечной гемодинамики вследствие увеличения минутного объема. Снижается образование альдостерона, в результате чего уменьшается выраженность отечного синдрома;

б) возможен спазм сосудов при внутривенном введении из-за прямого миотропного действия и стимуляции α -адренорецепторов гладких мышц сосудов, что может сопровождаться повышением артериального давления. Этого можно избежать при медленном введении препарата.

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.

Например, 1 г листьев наперстянки содержит 50-66 ЛЕД,
1 г семян строфанта – 2000 ЛЕД;
1 г дигитоксина – 8000-10 000 ЛЕД.



Строфант Комбе

Препараты СГ

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

3. Строфантин (Strophanthinum K, 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.



4. Коргликон – препарат, содержащий сумму гликозидов из листьев ландыша. 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.

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.

3. Внутримышечно СГ не вводят из-за опасности развития некроза.

4. 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 удается избежать интоксикации.

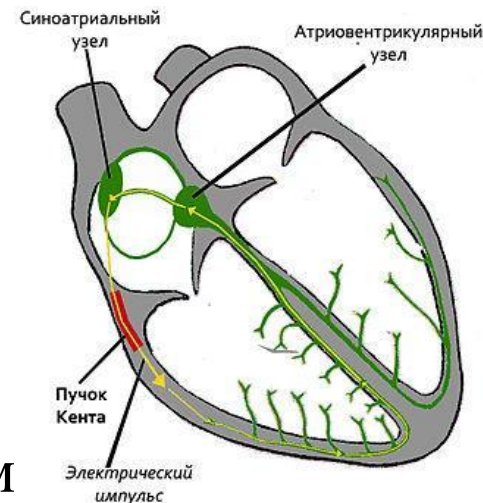
Дозирование СГ при ХСН

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:

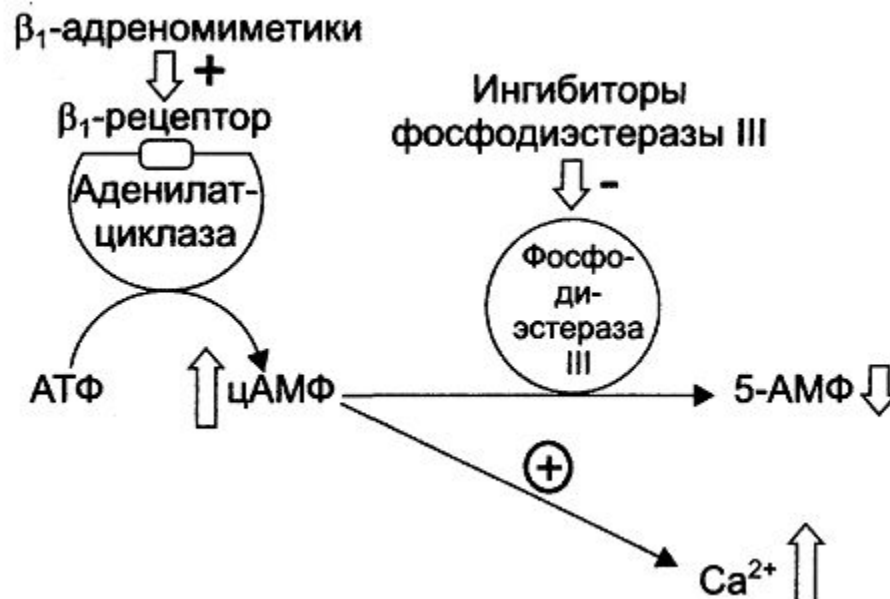
Добутамин (Dobutaminum, 5 % р-р в амп. по 5 мл) усиливает сократительную и насосную функцию сердца, почти не изменяя ЧСС. За счет повышения сердечного выброса может повысить кровоснабжение почек и усилить диурез, снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Показание – ОСН; противопоказания –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

1. Повышающие содержание в кардиомиоцитах цАМФ и Ca^{2+} :
- б) Ингибиторы фосфодиэстеразы III: милринон (Milrinonum, 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 ОСН. Используются редко из-за выраженных побочных эффектов: аритмогенное действие, гипотония, тромбоцитопения, нарушения функции печени.

Схема механизма действия препаратов:



Нестероидные кардиотонические средства

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

Нестероидные кардиотонические средства

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

Левосимендан (Levosimendan, 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.