

МСвечернее

МДК 02.01 СУ при различных заболеваниях и состояниях. Клиническая фармакология

ЛЕКЦИЯ 9

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Подготовил - к.м.н., преподаватель ГБПОУ «КОМК» Катков Е.В.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Определение «сердечная недостаточность»
2. Классификация сердечной недостаточности
3. Этиология сердечной недостаточности
4. Подходы в лечении сердечной недостаточности
5. Фармакодинамика сердечных гликозидов
6. Фармакодинамика негликозидных кардиотоников
7. Фармакотерапия при ОСН и ХСН

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Сердечная недостаточность — ослабление сокращений сердца, уменьшение сердечного выброса, которое ведет к ухудшению кровоснабжения органов и тканей и нарушению их функций.

Распространенность ее в неорганизованной популяции составляет 5,5% по «мягким» критериям или 2,3% по жестким критериям (исследование ЭПОХА, 2002).

КЛАССИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

```
graph TD; A[СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ] --> B[ОСТРАЯ]; A --> C[ХРОНИЧЕСКАЯ]
```

ОСТРАЯ

ХРОНИЧЕСКАЯ

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ*

1. На стадии (могут изменяться только в сторону утяжеления):

I стадия

II стадия

III стадия

IV стадия

2. На функциональные классы (на фоне лечения могут меняться как в одну, так и в другую сторону):

I ФК

II ФК

III ФК

IV ФК

3. С учетом поражения того или иного отдела сердца:

- левожелудочковая

- правожелудочковая

- тотальная

4. С учетом изменения фазы сердечного цикла:

- систолическая. Связана с нарушением сократительной способности миокарда (например, при инфаркте миокарда, гипертоническом кризе и др.)

- диастолическая. Связана с уменьшением наполнения ЛЖ из-за нарушения податливости (например, при рестриктивной кардиомиопатии, констриктивном перикардите или выраженной циркулярной гипертрофии миокарда ЛЖ) – 20% от всех случаев СН

- систоло-диастолическая

* Общество специалистов по сердечной недостаточности, 2002

ЭТИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Основные причины:

ИБС

Артериальная гипертония

Клапанные пороки сердца

Миокардиты

Кардиомиопатии

Констриктивные перикардиты

ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. Усилить сократительную способность миокарда
2. Снизить нагрузку на миокард

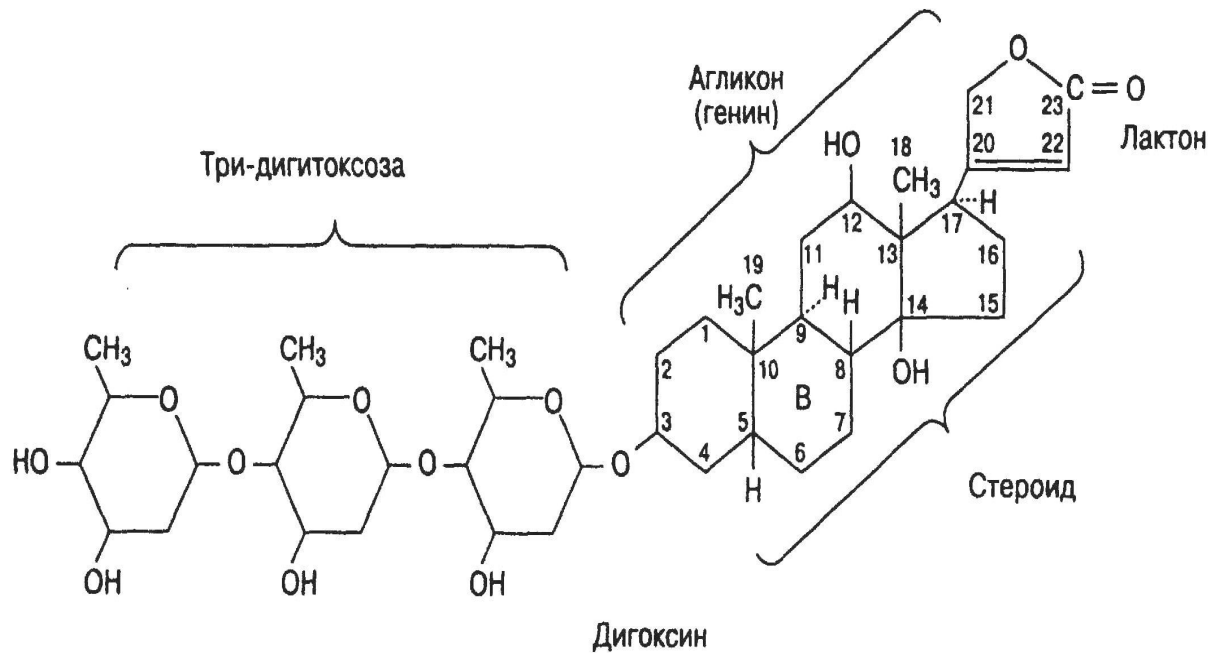
КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, УСИЛИВАЮЩИХ СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА

1. Сердечные гликозиды (гликозидные кардиотоники)
2. Негликозидные кардиотоники

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ - вещества растительного происхождения, которые обладают выраженным кардиотоническим действием и используются для лечения сердечной недостаточности, связанной с дистрофией миокарда разной этиологии.

«Яды в малых количествах – самые эффективные лекарства, а полезные препараты в чрезмерных дозах ядовиты» William Withering, 1789 г.

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ (на примере дигоксина)



- ▶ Гликоны определяют фармакокинетику сердечных гликозидов: интенсивность всасывания в желудочно-кишечном тракте, связывание их с белками плазмы крови, основной путь и скорость элиминации, продолжительность действия.
- ▶ Агликоны (их химическая структура, а также количество гидроксильных групп в их молекуле) определяют фармадинамику сердечных гликозидов, т.е. их фармакологические эффекты и способность растворяться в воде или жирах.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ (по виду растения, из которого получают препарат)

1. Гликозиды наперстянки шерстистой

- дигоксин

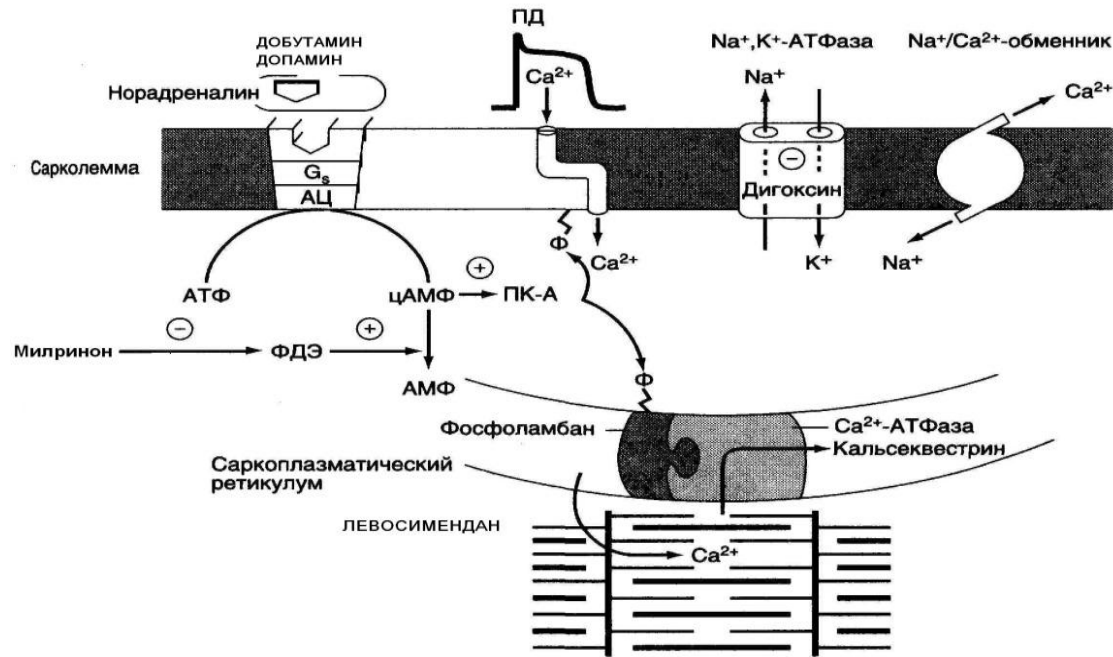
2. Гликозиды строфанта Комбе

- строфантин К

3. Гликозиды ландыша майского

- коргликон (новогаленовый препарат)

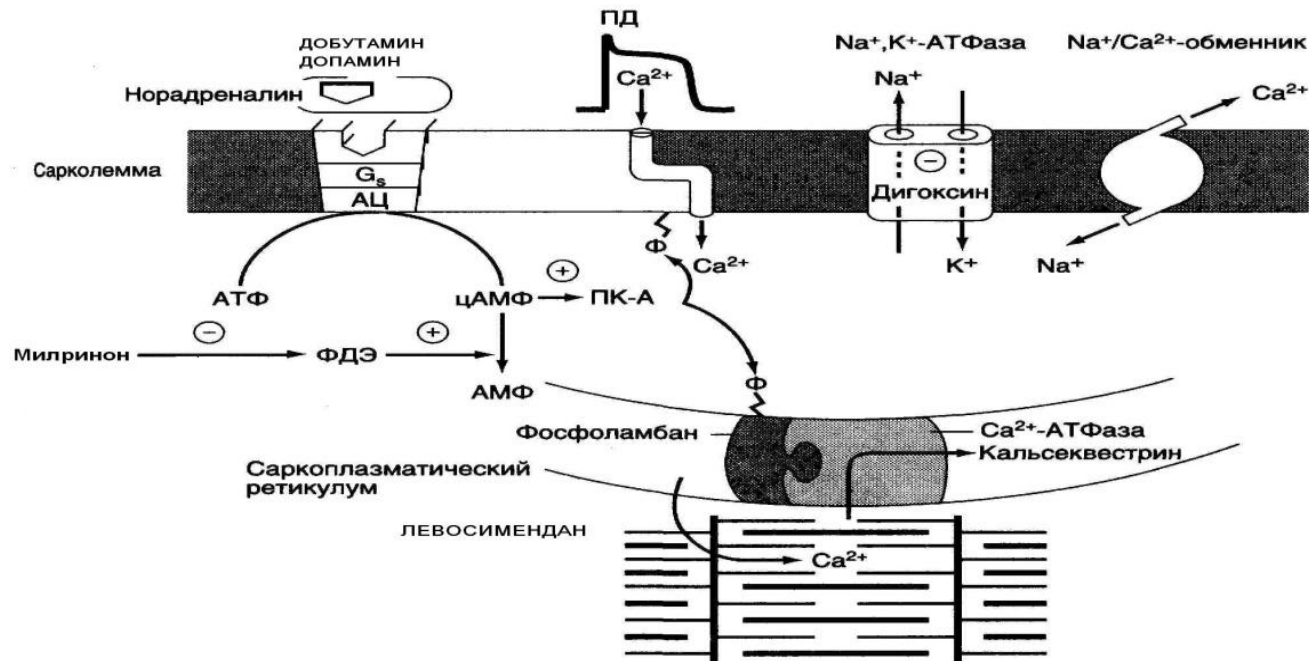
МЕХАНИЗМ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ИНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ДИГОКСИНА



1. Сердечные гликозиды ингибируют Na^+, K^+ -АТФазу (белок-транспортёр, работающий с затратой энергии), которая в норме способствует транспорту ионов Na^+ из клетки и ионов K^+ в клетку. При действии сердечных гликозидов в связи с ингибированием Na^+, K^+ -АТФазы содержание Na^+ в кардиомиоцитах повышается, а содержание K^+ снижается.

2. Концентрация внеклеточного Na^+ снижается, это приводит к нарушению функции $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - обменника (нарушается обмен внеклеточного Na^+ на внутриклеточный Ca^{2+}).

МЕХАНИЗМ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ИНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ДИГОКСИНА (окончание)



3. Дополнительно: облегчается вход Ca^{2+} через потенциалзависимые кальциевые каналы мембраны.

4. Дополнительно: увеличивается выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму.

5. В результате уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается. Ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С, который входит в состав комплекса тропонин-тропомиозин. В результате уменьшается тормозное влияние этого комплекса на взаимодействие актина и миозина.

МЕХАНИЗМ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ХРОНОТРОПНОГО И ДРОМОТРОПНОГО ЭФФЕКТОВ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Урежение сокращений сердца
(отрицательное хронотропное действие)
связано с тем, что при действии сердечных гликозидов повышается тонус вагуса, который оказывает тормозное влияние на автоматизм синоатриального узла. При действии сердечных гликозидов возникают сино-кардиальный и кардио-кардиальный рефлекс: возбуждение по афферентным волокнам поступает в центры блуждающих нервов и по эфферентным волокнам вагуса возвращается к сердцу.

С повышением тонуса вагуса связывают и *затруднение атриовентрикулярной проводимости* (отрицательное дромотропное действие).

**Табл. 1 ФАРМАКОДИНАМИКА
СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ**

Показатель	Фаза действия сердечных гликозидов		
	терапевтическая	предтоксическая	токсическая
Систола	усиление и укорочение	усиление и удлинение	усиление и удлинение, остановка сердца в систоле
Диастола	удлинение	укорочение	резкое укорочение
Ритм	урежение	урежение, возможна экстрасистолия	аритмия разного характера
Минутный объем	увеличение	уменьшение	резкое уменьшение
Возбудимость миокарда	понижение	повышение (кроме синоатриального узла)	Атриовентрикулярная блокада, мерцание желудочков

**Табл. 1 ФАРМАКОДИНАМИКА
СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ (продолжение)**

Показатель	Фаза действия гликозидов		
	терапевтическая	предтоксическая	токсическая
Проводимость	понижение	повышение проводимости предсердий и понижение проводимости желудочков	блокада
Артериальное давление	норма	повышение	понижение
Венозное давление	понижение	повышение	повышение
Диурез	повышение	понижение	анурия

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

В связи с материальной кумуляцией различают полную терапевтическую дозу (доза насыщения) и поддерживающую дозы сердечных гликозидов.

Полная терапевтическая обеспечивает оптимальный **клинический эффект**.

Поддерживающая доза составляет ту часть полной терапевтической дозы, которая подвергается элиминации в течение суток (рассчитывается по формуле).

Схемы назначения: медленное насыщение, быстрое насыщение, умеренно быстрое насыщение.

Чаще используют медленное насыщение сердечными гликозидами (самый удобный и наименее опасный в плане развития интоксикации). Больные получают СГ внутрь в фиксированной дозе, примерно соответствующей поддерживающей. Содержание СГ в крови медленно нарастает и через 5-8 дней в организме находится полная терапевтическая доза, а суточная элиминация полностью восполняется поддерживающей дозой (уравновешенное состояние).

ИНТОКСИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

Интоксикация СГ различной степени тяжести наблюдается у 5-15% пациентов, при быстром насыщении её частота возрастает до 40-50%. Сердечные гликозиды (дигоксин) характеризуются малой шириной терапевтического действия.

Симптомы интоксикации условно делят на **кардиальные (см. табл. 1, фазы предтоксическая и токсическая) и внекардиальные.**

ВНЕКАРДИАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

Диспептические нарушения: анорексия (снижение аппетита), тошнота и рвота, спастические боли в животе, диарея.

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

Другие (редко встречающиеся): тромбоцитопения, аллергический васкулит, гинекомастия, бронхоспазм.

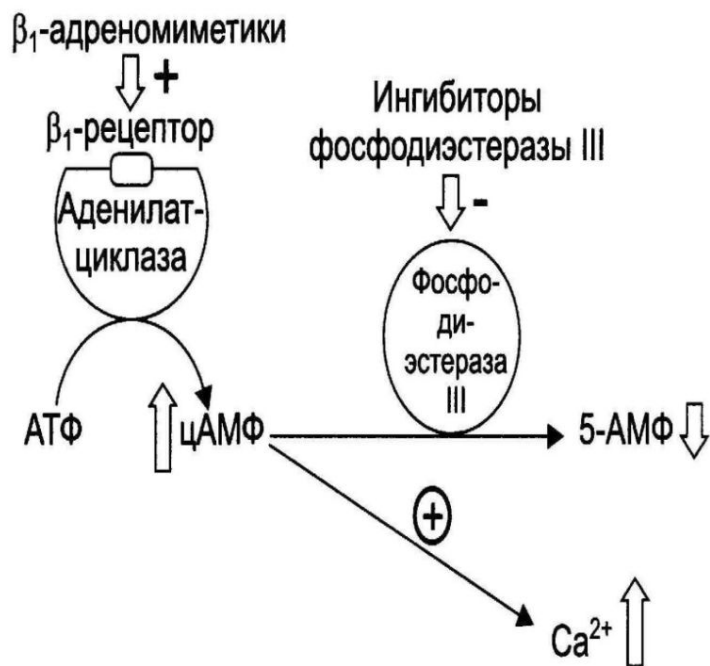
ЛЕЧЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

1. Отменить препарат сердечного гликозида и другие лекарственные средства, повышающие уровень сердечных гликозидов в крови и чувствительность к ним.
2. Назначить физические антагонисты: активированный уголь или другие сорбенты.
3. Коррекция гипокалигемии (низкий уровень калия в клетке): калия хлорид и/или калия и магния аспарагинат (панангин или аспаркам).
4. Назначение противоаритмических препаратов в зависимости от вида нарушения ритма (лидокаин или атропина сульфат).
5. Электроимпульсная терапия при нарушении сердечного ритма (если неэффективна медикаментозная терапия).

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕГЛИКОЗИДНЫХ КАРДИОТОНИКОВ

1. Допамин
2. Добутамин
3. Милринон
4. Левосимендан

ФАРМАКОДИНАМИКА НЕГЛИКОЗИДНЫХ КАРДИОТОНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ



Показания для назначения:

- Острая сердечная недостаточность
- Хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация

1. **Допамин** (в дозе 5-10 мкг/кг/мин)
2. **Добутамин**
3. **Левосимендан** (Симдакс) повышает чувствительность сократительных белков к Ca²⁺ путем связывания с тропонином С миокарда в кальциево-зависимой фазе, увеличивает силу сердечных сокращений, не влияет на расслабление желудочков. Открывает АТФ-чувствительные K⁺-каналы в гладких мышцах сосудов, и т.о. вызывает расслабление системных и коронарных артерий и вен. Является селективным ингибитором ФДЭ III in vitro. У больных с СН положительный инотропный и вазодилатирующий эффекты ведут к увеличению силы сердечных сокращений и снижению как пред-, так и постнагрузки, не влияя при этом на диастолическую функцию.
4. **Милринон*** (внутри и в/в).

* В России не зарегистрирован

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕГЛИКОЗИДНЫХ КАРДИОТОНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Дофамин: тахикардия, желудочковые аритмии.

Добутамин: тахикардия, желудочковые аритмии.

Левосимендан:

- Частые (1-10%): снижение Нв, гипокалиемия, головная боль, головокружение, снижение АД, ишемия миокарда, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, тахикардия, желудочковая тахикардия, тошнота, рвота.
- Нечастые (0.1-1%): трепетание предсердий.

Милринон: тошнота, рвота, желтуха, артериальная гипотония.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ ОСН*

1. Основные ЛС:

- ингибиторы АПФ
- бета-адреноблокаторы
- диуретики
- сердечные гликозиды
- антагонисты альдостерона

2. Дополнительные ЛС (их эффективность и безопасность требует уточнения):

- блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ингибиторы вазопептидаз (омапатрилат)

3. Вспомогательные ЛС (их применение обусловлено определенными сопутствующими заболеваниями):

- нитраты
- антагонисты кальция
- антиаритмические (III класса)
- негликозидные инотропные стимуляторы
- антиагреганты
- антикоагулянты непрямого действия
- статины
- глюкокортикоидные средства
- цитопротекторы (триметазидин)

* Разделены на группы в зависимости от степени доказанности эффективности их действия

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ ХСН*

1. Основные ЛС:

- ингибиторы АПФ
- бета-адреноблокаторы
- диуретики
- сердечные гликозиды
- антагонисты альдостерона

2. Дополнительные ЛС (их эффективность и безопасность требует уточнения):

- блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ингибиторы вазопептидаз (омапатрилат)

3. Вспомогательные ЛС (их применение обусловлено определенными сопутствующими заболеваниями):

- нитраты
- антагонисты кальция
- антиаритмические (III класса)
- негликозидные инотропные стимуляторы
- антиагреганты
- антикоагулянты непрямого действия
- статины
- глюкокортикоидные средства
- цитопротекторы (триметазидин)

* Разделены на группы в зависимости от степени доказанности эффективности их действия

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ЛЕКЦИИ

1. Что следует понимать под термином «сердечная недостаточность»?
2. Как классифицируют сердечную недостаточность?
3. Какие заболевания приводят к развитию сердечной недостаточности?
4. Как современные подходы в лечении сердечной недостаточности реализуют?
5. Какова фармакодинамика сердечных гликозидов?
6. Какова фармакодинамика негликозидных кардиотоников?
7. Какие фармакологические группы ещё применяют при фармакотерапии ОСН и ХСН?