

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ И ДРУГИЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Д.м.н., профессор Ларионов Л.П.

План к лекции

- Основные вопросы:
- Источники получения сердечных гликозидов и роль отечественных ученых в изучении их действия.
- Зависимость фармакокинетики и фармакодинамики от химической структуры сердечных гликозидов и их растворимости.
- Виды классификаций сердечных гликозидов.
- Механизм действия сердечных гликозидов и фармакологические их эффекты.
- Показания к назначению, побочные эффекты и противопоказания к их применению.
- Другие кардиотонические средства.

Сердечные гликозиды

1. Определение: Сердечные гликозиды – это вещества растительного происхождения, которые вызывают различные эффекты на функцию сердечной деятельности и используются преимущественно для лечения больных острой и хронической недостаточностью сердца, связанной с дистрофией миокарда разной этиологии.
2. Использование различных видов растений в народной медицине для лечения больных с отеками.
3. Виды растений: наперстянка пурпуровидная крупноцветная, ржавая, шерстистая и др.
4. К растениям, содержащим СГ, относятся также: ландыш, горицвет (черногорка), строфант, олеандр, обвойник, желтушник, дерево убао и др.

5. ИЗВЕСТНО В ПРИРОДЕ более 40 видов растений, а в медицинской практике используется около 16-18 видов.

Раньше других СГ стали применяться и изучаться вещества, получаемые из наперстянки. Еще в XIII столетии в руководствах по народной медицине упоминается о применении этого вида растений.

6. В ботанической литературе наперстянка известна с 1542 г. благодаря работам Леонардо Фукса, который и дал ей латинское название – Дигиталис – это название было дано за её красивые цветки, напоминающие форму наперстка.

Из чего получают

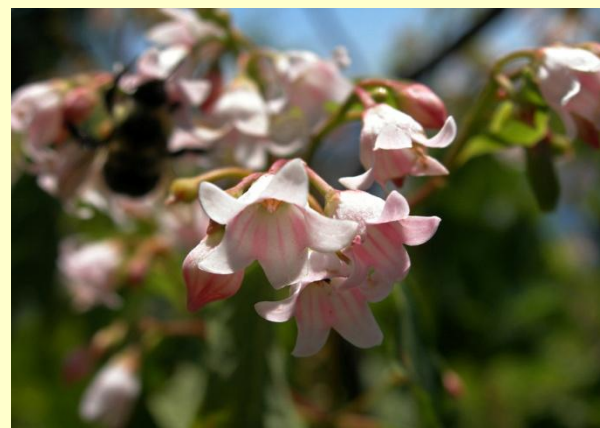
Сердечные гликозиды содержатся во многих растениях. Основные из них следующие: наперстянка (пурпурная, шерстистая, реснитчатая, ржавая, крупноцветная), строфант, горицвет, ландыш, желтушник, кендырь коноплевый, олеандр, морской лук и др.



Олеандр



Ландыш майский



Кендырь

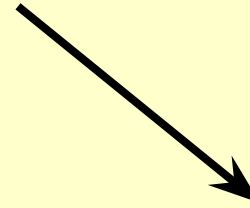
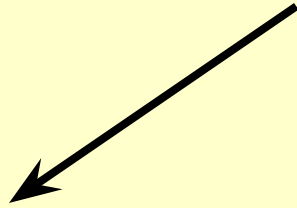


7. Заслуга внедрения в клиническую практику наперстянки принадлежит В. Уитерингу (1741-1799 г.), который внедрил её в 1785 г. За 10 лет было исследовано 40 трав. Жемчужиной при сердечных отеках (водянка сердечного происхождения) оказалась наперстянка. Он опубликовал Брошюру «Сообщение о наперстянке, о некоторых терапевтических сторонах её действия».
8. Роль отечественных ученых (Е.В. Пеликан, 1865-66) в эксперименте изучил действие препаратов из строфанта и олеандра.

И.П. Павлов в клинике Боткина экспериментально изучил препараты лекарственных растений: горицвета, ландыша, обвойника.

Позднее эти исследования были продолжены Вершининым Н.В., Гацурым В.В., Чекманом И.С., Кудриным Н.А. и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ



По способу получения:

- Галеновые
- Новогаленовые
- Химически чистые гликозиды

По характеру эффекта:

- Быстрого, сильного, кратковременного действия
- Медленного, сильного, длительного действия
- Средней силы и продолжительности



НОВОГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Новогаленовые препараты: коргликон из листьев майского ландыша, адонизид из травы горицвета весеннего, содержащий гликозиды цимарин и адонитоксин.



Химически чистые гликозиды

Химически чистые гликозиды получают из листьев наперстянки - дигитоксин (из наперстянки пурпуровой), дигоксин, целанид (изоланид) и ацетилдигитоксин (адацин) (из наперстянки шерстистой). К числу химически чистых препаратов относится и строфантин, получаемый из семян лиан — строфанта гладкого. Выпускают их в виде таблеток и ампулированных растворов.



Медленного и длительного действия

Гликозиды длительного действия, при введении которых максимальный эффект при приеме внутрь развивается через 8—12 ч и продолжается до 10 дней и более. При внутривенном введении действие наступает через 30—90 мин, максимальный эффект проявляется через 4—8 ч. К этой группе относятся гликозиды наперстянки пурпурной (дигитоксин и др.), обладающие выраженной кумуляцией.



Средней силы и продолжительности

При введении которых максимальный эффект проявляется через 5–6 ч и длится в течение 2–3 дней. При внутривенном введении наступает действие через 15–30 мин, максимальный – через 2–3 ч. К этой группе относятся гликозиды наперстянки шерстистой (дигоксин, целанид и др.), обладающие умеренной кумуляцией.

Таким свойством обладают гликозиды наперстянки ржавой и горицвета.

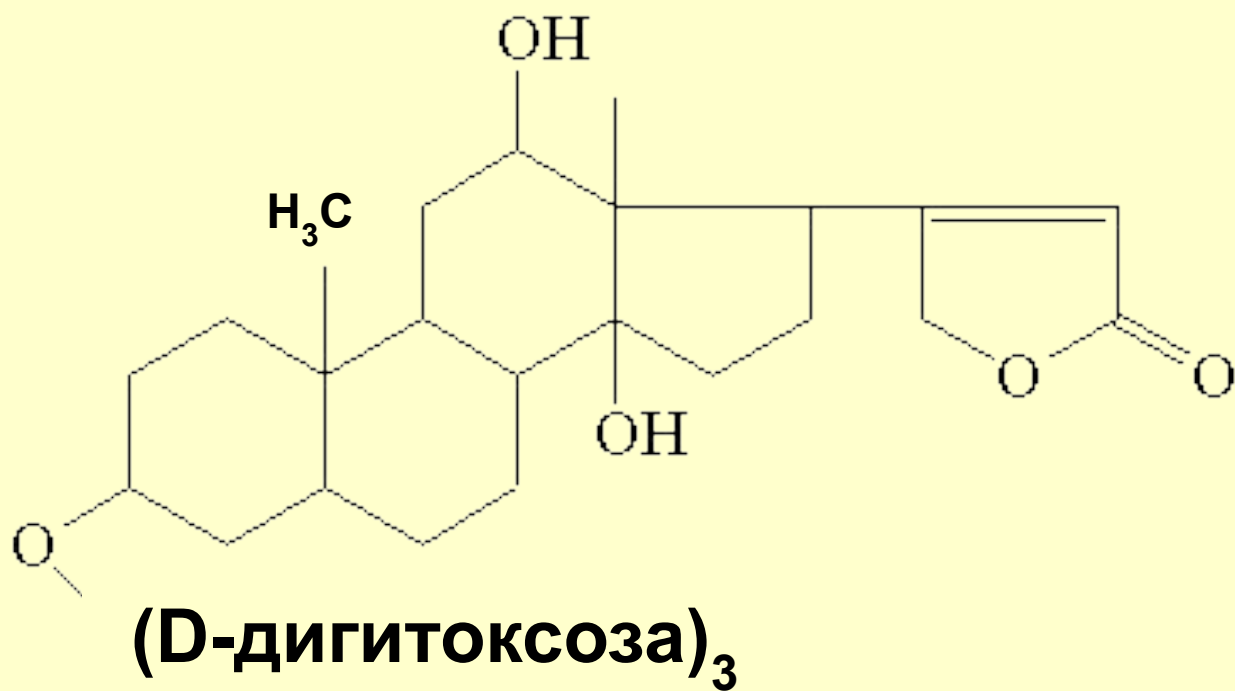


9. Получение фармакологических препаратов из растений (галеновые, новогаленовые, очищенные действующие начала – из наперстянки пурпуровой, крупноцветной – дигитоксин; шерстистой – дигоксин, строфанта – строфантин К (Комбе), ландыша – коргликон).

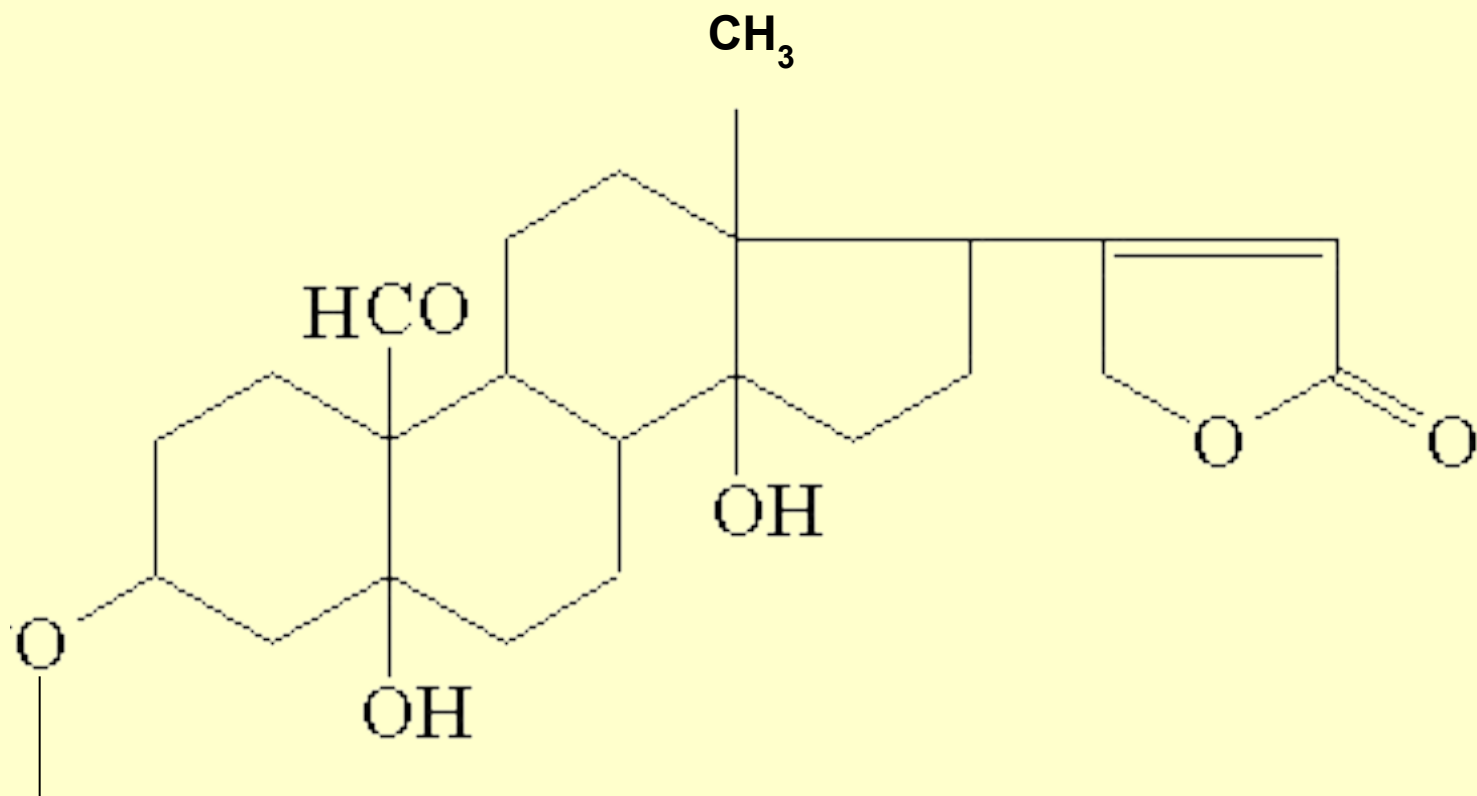
Н.К. Абубакиров (1960-61) выделил строфантин из растений, произрастающих в СССР (кендырь коноплёвый, кендырь проломниколистный, горюх золотистый).

10. ПЕРВИЧНЫЕ (генуинные) и вторичные БАВ образуются в процессе высушивания и хранения. При этом происходит щелочной или кислотный гидролиз под влиянием ферментов. От первичных гликозидов отщепляется глюкоза (неспецифический сахар) и образуются «вторичные» гликозиды, которые и являются действующими препаратами наперстянки и др. видов растений.

ВТОРИЧНЫЕ гликозиды содержат сахаристую часть (L-рамноза, цимароза, дегитоксоза, глюкоза) (гликон – от греч. *glykys* – сладкий) (гликон также влияет на активность и токсичность соединений).



Дигитоксин



D-цимароза

+

D-глюкоза

- МОНОЗИДЫ, биозиды, триозиды, тетразиды и т.д.
- СЕРДЕЧНЫЕ гликозиды также содержат и несахаристую часть агликон или генин. Агликон состоит из цикlopентанпергидрофенантренового (стероидного) радикала и присоединенного к C_{17} ненасыщенного лактонового цикла.

- НОСИТЕЛЕМ биологической активности является агликон. НАЛИЧИЕМ лактонового кольца является обязательным для кардиотропного действия. Доказательством этого служит тот факт, что ни одно из стероидных соединений, широко распространенных в организме (витамин Д, гормоны, холестерин, желчные кислоты), не обладает избирательным действием на сердце.
- Существуют данные о том, что лактонное кольцо обеспечивает сорбцию сердечных гликозидов на миокардиальных волокнах, а специфическое кардиотоническое действие обусловлено активными группировками циклопентанпергидрофенантренового радикала.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ ПО СКОРОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ ЭФФЕКТА И

ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

- 1. СГ БЫСТРОГО, СИЛЬНОГО И
КРАТКОВРЕМЕННОГО ДЕЙСТВИЯ:**
строфантин, коргликон. Применяются для
оказания скорой неотложной помощи при
острой сердечной недостаточности.
- 2. СГ МЕДЛЕННОГО, СИЛЬНОГО И
ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ:** препараты
наперстянки – дигоксин, дигитоксин.
Используются при хронической сердечной
недостаточности.
- 3. СГ СРЕДНЕЙ СИЛЫ И ПРОДОЛЖИ-
ТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ:** адонизид

11. БИОЛОГИЧЕСКАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ - КЕ, ГЕ и др.

Лекарственные вещества, нарушающие всасывание СГ

Название лекарственных веществ	Причины нарушения всасывания
1. Антациды, содержащие алюминий (альмагель, гидроокись алюминия)	Связывают СГ
2. Сосудосуживающие средства (норадреналин, мезатон, ангиотензин).	Уменьшают кровоток слизистой оболочки кишок
3. Неомицин	Повреждает слизистую оболочку кишок
4. Тетроциклины	Образуют с СГ невсасывающие комплексные соединения
5. Слабительные	Ускоряют перистальтику. и уменьшают время контакта СГ со слизистой оболочкой кишок
6. Ганглиоблокаторы, М-холиноблокаторы	Замедляют перистальтику кишечника

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ СГ:

- Ампулированный раствор препарата следует развести в изотоническом растворе хлорида натрия (0,9%) или глюкозы (5%). Использование для этой цели концентрированных растворов глюкозы (20-40%) для введения детям не рекомендуется, т.к. эти растворы могут частично инактивировать гликозиды ещё до введения больному; они способны вызывать у детей повреждения эндотелия сосудов и этим спровоцировать тромбообразование, повышая осмотическое давление плазмы, они направляют ток жидкости из тканей, затрудняя поступление в них гликозидов.

- Не рекомендуется разводить СГ в щелочных (с натрия гидрокарбонатом) или кислых (с аскорбиновой кислотой) растворах, а также в растворах, содержащих унитиол или антибиотики из группы тетрациклинов или аминогликозидов, т.к. может произойти образование неактивных комплексов, или инактивация вводимых гликозидов.

ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И РАСТВОРИМОСТИ СГ

Значение лактонного кольца в
этиотропности СГ:

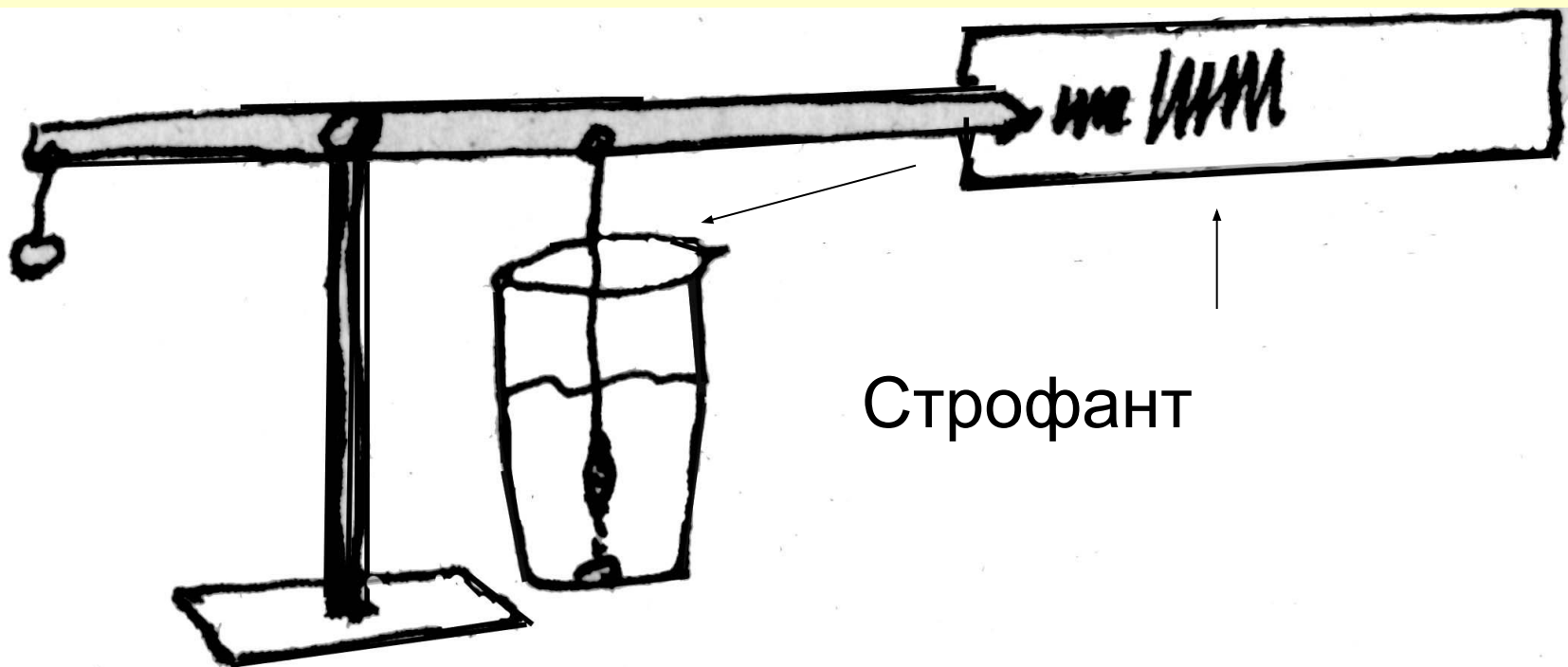
- растворимость,
- всасывание,
- распределение,
- депонирование,
- эллективность,
- выведение.

ВСАСЫВАНИЕ СГ (в %)

- Дигитоксин – 90-100,
- β -метилдигоксин (медилазид) – 94,
- Дигоксин – 60-85,
- Изоланид (целанид) – 15-40,
- Строфантин – 3-7.

ЭФФЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ СГ

1. Прямое положительное инотропное (кардиотоническое) действие – (ино- +tropos направление, изменяющее силу мышечного сокращения).
2. Прямое положительное батмотропное действие (в малых дозах);
3. Прямое отрицательное дромотропное действие (дро- + греч. tropos направление), изменяющее скорость проведения возбуждения. (Пучок Гисса, волокна Пуркинье). Эктопические очаги возбуждения.
4. Прямое отрицательное хронотропное действие (хроно- + греч. tropos поворот, направление), изменяющее частоту сердечных сокращений.



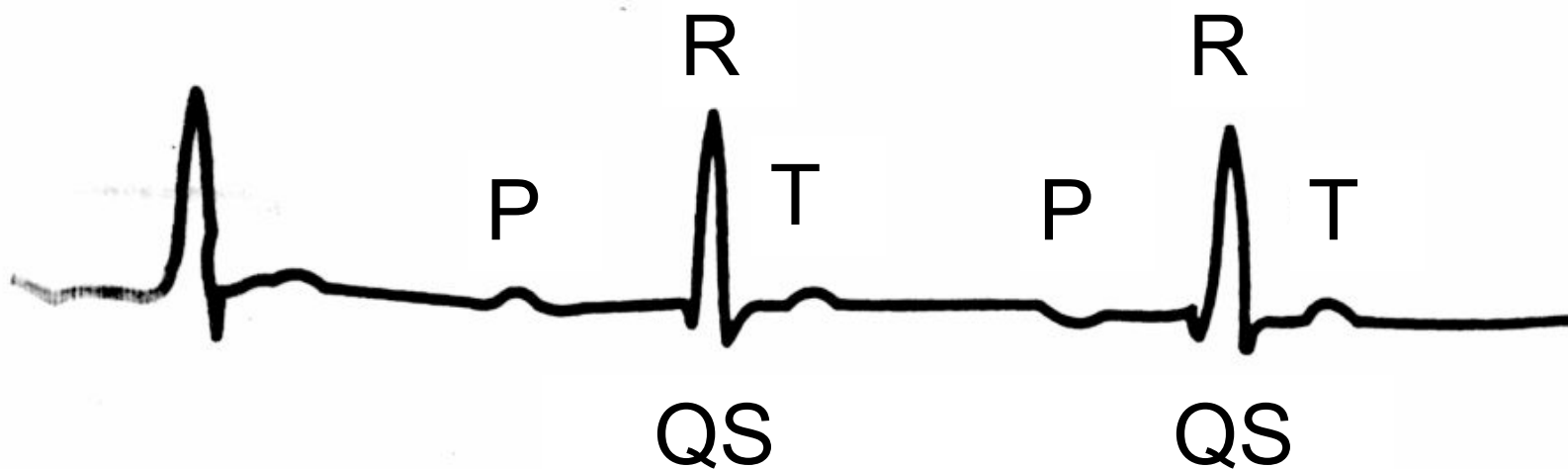
Прямое действие

РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Карди-кардиальный рефлекс. Под воздействие СГ возбуждаются окончания чувствительных нервов сердца и барорецепторов дуги аорты, синокоротидной зоны и рефлекторно, через систему блуждающих нервов возникает брадикардия.
- При устранении венозного застоя не происходит рефлекторного учащения сердечного ритма (рефлекс бейнбриджа с устьев верхних полых вен).

КОСВЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ СГ

- Изменение фазовой деятельности сердца под влиянием сердечных гликозидов. Влияние на силу сердечных сокращений, ритм, проводимость, автоматизм, обмен веществ в миокарде.



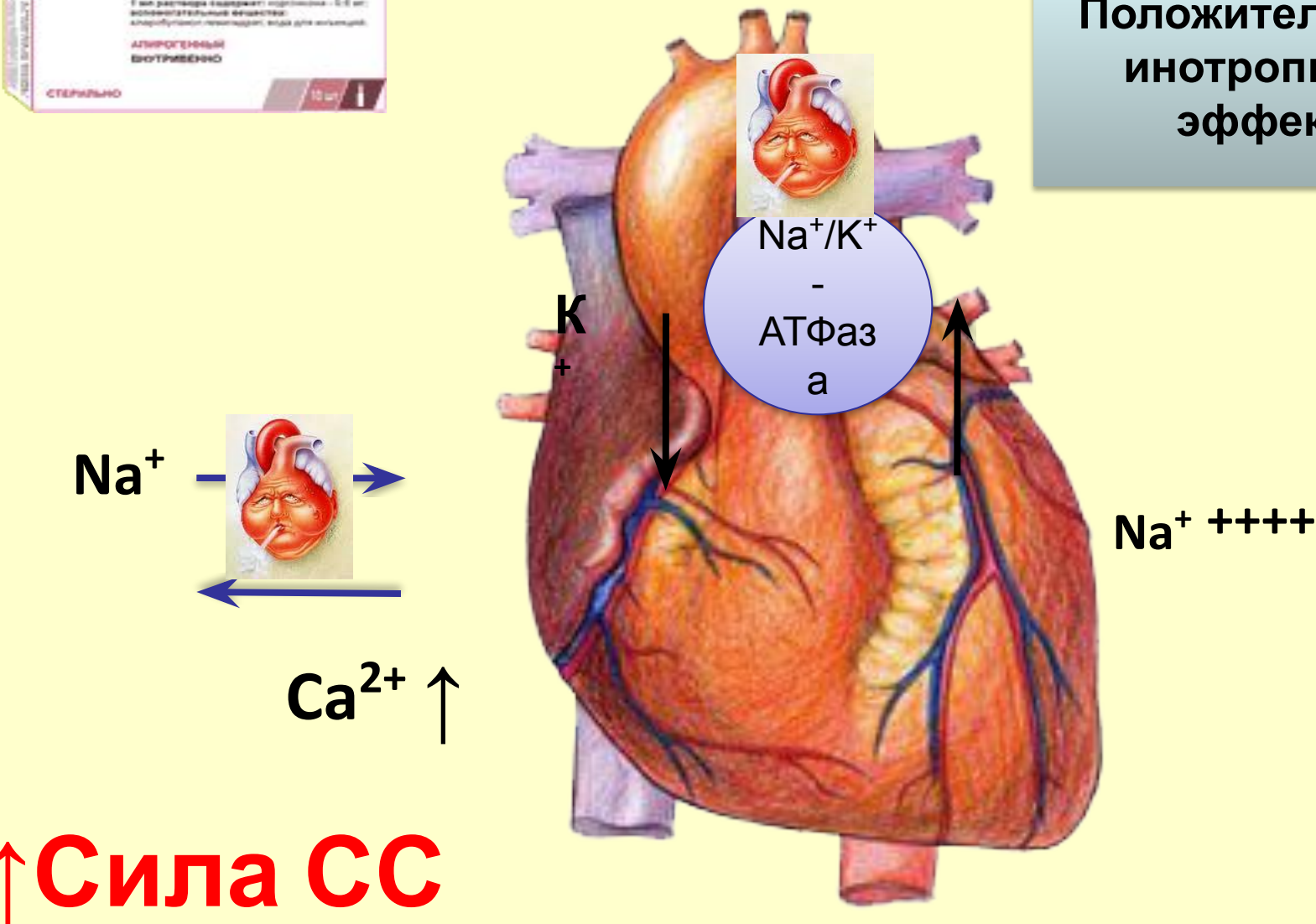
ЭКГ

- механизм первичного кардиотонического действия сердечных гликозидов,
- механизмы урежения ритма сердечных сокращений при действии сердечных гликозидов,
- сущность терапевтического действия СГ при декомпенсации сердца.

Механизм действия сердечных гликозидов



Положительный
инотропный
эффект



МЕХАНИЗМ КАРДИОТОНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СГ

- **ОН СВЯЗАН** с их ингибирующим влиянием на Na^+ , K^+ - АТФ – азу мембраны кардиомиоцитов. Это приводит к нарушению тока Na^+ и K^+ .
- **В КОНЕЧНОМ ИТОГЕ** содержание K^+ внутри кардиомиоцитов снижается, а Na^+ - повышается.
- **ПРИ ЭТИХ УСЛОВИЯХ** разница между внутри- и внеклеточной концентрации Na^+ уменьшается, что понижает трансмембранный $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - обмен.

- **ЭТОТ ПОНИЖЕННЫЙ** трансмембранный обмен снижает интенсивность выведения Ca^{2+} , что способствует увеличению содержания Ca^{2+} в саркоплазме и накоплению его в саркоплазматическом ретикулёме. В свою очередь это стимулирует поступление из вне дополнительных количеств Ca^{2+} в кардиомиоциты через кальциевые L-каналы. На этом фоне потенциалом действия вызывает повышенное высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. При этом увеличивается содержание свободных ионов Ca^{2+} в саркоплазме, что и обеспечивает кардиотонический эффект.

- Ионы Ca^{2+} взаимодействуют с тропониновым комплексом и устраняют его тормозное влияние на сократительные белки миокарда.
- Происходит взаимодействие актина с миозином, что проявляется быстрым и сильным сокращением миокарда.
- **ВЫГОДНЫМ ДЛЯ МИОКАРДА** является ресинтез гликогена из молочной кислоты так как в норме при анаэробном дыхании осуществляется на 60-75%; а при патологии сердечной деятельности только до 40%.

- **ПРИНЦИП ВЫБОРА** сердечных гликозидов для лечения острой и хронической сердечной недостаточности.
- **ПРИНЦИПЫ ДОЗИРОВАНИЯ** сердечных гликозидов. Понятие о полной терапевтической дозе, периодах насыщения и поддерживающей терапии. Виды темпа насыщения, клинические признаки достаточного уровня насыщения.
- **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ** интоксикации сердечными гликозидами. Факторы, снижающие толерантность миокарда к сердечным гликозидам.
- **ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**, устраняющих токсические эффекты сердечных гликозидов - Унитиол, препараты калия.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СГ

- Сердечная недостаточность. Декомпенсация пороков сердца, тяжелая пневмония, отек легких, при отравлениях (барбитуратами и другими снотворными, антидепрессантами), токсикозах инфекционного происхождения, шоке, коллапсах.
- **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** резкая брадикардия, групповые экстрасистолы, гипокалиемия и гиперкальциемия, выраженное нарушение атриовентрикулярной проводимости сердца.
- **У ДЕТЕЙ** проявление брадикардии свидетельствует о начинающемся токсическом действии. Считается, что у новорожденных допустимы 100, а у детей до 2-х лет – 90 сокращений сердца в минуту. Более редкий ритм свидетельствует уже о выраженной интоксикации сердечными гликозидами.

Интоксикация

Симптомы, возникающие при интоксикации сердечными гликозидами, условно делят на кардиальные и внекардиальные.

К кардинальным проявлениям интоксикации (51—90%) относят: - нарушение ритма возобновление сердечной и проявление признаков коронарной недостаточности.

К внекардиальным симптомам интоксикации относят:

- 1) диспепсические (75-90%): потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, боли в животе;
- 2) неврологические (30-90%): утомление, головная боль, мышечная слабость, страх, галлюцинации, судороги;
- 3) смешанные (37%);
- 4) крайне редко встречающиеся: тромбоцитопения, аллергический васкулит, гинекомастия, бронхоспазм и др.

Побочные эффекты

Желудочно-кишечные: анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт и боли в животе, диарея.

Психоневрологические: головная боль, утомляемость, слабость, бессонница, спутанность сознания, боль и парестезии в конечностях, беспокойство, апатия, галлюцинации.



Побочные эффекты

- Зрительные: выпадение полей зрения, нарушение цветового восприятия.
 - Сердечные: нарушения проводимости и ритма сердца, корытообразное снижение сегмента ST на ЭКГ.



ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИХ КУПИРОВАНИЕ

- Потеря аппетита, тошнота, рвота, нарушение функции почек.
- **БОРЬБА С ИНТОКСИКАЦИЕЙ** сердечными гликозидами в педиатрии .
- Слабительные (вазелиновое масло), обволакивающие, вяжущие, очистительная клизма, Унитиол (донатор SH-группы), форсированный диурез, диализ, переливание крови, оксигенотерапия, введение атропина сульфата, дифенина, трилона Б (Динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты), натрия цитрат.
- **EDENS - терапевт** и его высказывание о сердечных гликозидах: «Дигиталис в руках терапевта, что скальпель в руках хирурга».

Противопоказания

Абсолютные противопоказания:

- интоксикация сердечными гликозидами -
атриовентрикулярная блокада II ст.;
- аллергические реакции на сердечные гликозиды;
- синусовая брадикардия менее 50 мин.



Относительные противопоказания:

- синдром слабости синусового узла;
- синусовая брадикардия (мерцательная брадиаритмия);
- синдром Вольф-Паркинсона-Уайта;
- гиперкальциемия;
- гипокалиемия;
- легочная недостаточность II-III ст.
- .

КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НЕГЛИКОЗИДНОЙ ПРИРОДЫ

- Стимулирующим влиянием на сердце обладают и другие фармакологические препараты. Однако они нередко вызывают многие нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, которые ограничивают применение этих препаратов в качестве кардиотонических.
- Появились новые препараты с иным механизмом действия (например, средства сенсibiliзирующие кардиомиоциты к действию ионов кальция).

• ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- кардиотонические препараты можно подразделить следующим образом: средства, повышающие содержание в кардиомиоцитах цАМФ и ионов Ca^{2+}
- Средства, стимулирующие β_1 - адренорецепторы: Дофамин, Добутамин.
- Ингибиторы фосфодиэстеразы: Амринон, Милринон.
- Препараты различных химических групп, эффективные при сердечной недостаточности:

- блокаторы пуринергических рецепторов и фосфодиэстеразы: Теофиллин, Эуфиллин.
- препараты, снижающие нагрузку на сердце за счёт вазодилатации: Ингибиторы АПФ, Натрия нитропруссид, Гидралазин.