



Кардиотонические средства

- 1. Сердечные гликозиды**
- 2. Нестероидные кардиотонические средства**

1. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Сердечные гликозиды (греч. Glykys — сладкий) — безазотистые соединения растительного происхождения, обладающие кардиотоническим действием на декомпенсированный миокард, применяются для лечения хронической сердечной недостаточности.

ХСН – заболевание с комплексом характерных симптомов, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме.

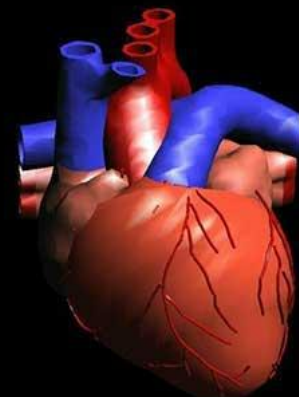
Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленной повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем

ПРИЧИНЫ ХСН

ИБС, ИМ, дилатационная кардиомиопатия, ревматические пороки сердца, АГ, СД 2 типа

СГ у больных ХСН:

не улучшают прогноза, не замедляют прогрессирование болезни, но улучшают клиническую симптоматику, качество жизни и снижают потребность в повторных госпитализациях из-за декомпенсации ХСН (ур.доказ.А).



Сердечные гликозиды получают из лекарственных растений — наперстянки пурпуровой (Западная Европа), наперстянки крупноцветной (Европейская часть России, Северный Кавказ, Урал), наперстянки шерстистой (Балканский п-ов, Молдавия, Приднестровье), желтушника раскидистого (Европейская часть России, Средняя Азия, Крым, Северный Кавказ), горицвета весеннего (средняя полоса и юг Европейской части России, Украина, Предкавказье, Средняя Азия, Сибирь), ландыша майского (Европейская часть России, Кавказ), строфанта Комбе (древовидная лиана Восточной Африки), морского лука (Средиземноморье).

В медицинской практике применяют препараты сердечных гликозидов, получаемые из следующих растений:

- наперстянки пурпуровой (*Digitalis purpurea*;) - дигитоксин;
- наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*) - дигоксин, целанид (ланатозид С, изоланид);
- строфанта Комбё (*Strophanthus Kombé*) - строфантин К;
- ландыша (*Convallaria*) - коргликон;
- горицвета (*Adonis vernalis*) - настой травы горицвета.





Наперстянка пурпуровая



**Наперстянка
шерстистая**



**Желтушник
раскидистый**



Ландыш майский

Применение сердечных гликозидов в научной медицине началось в конце XVIII в.

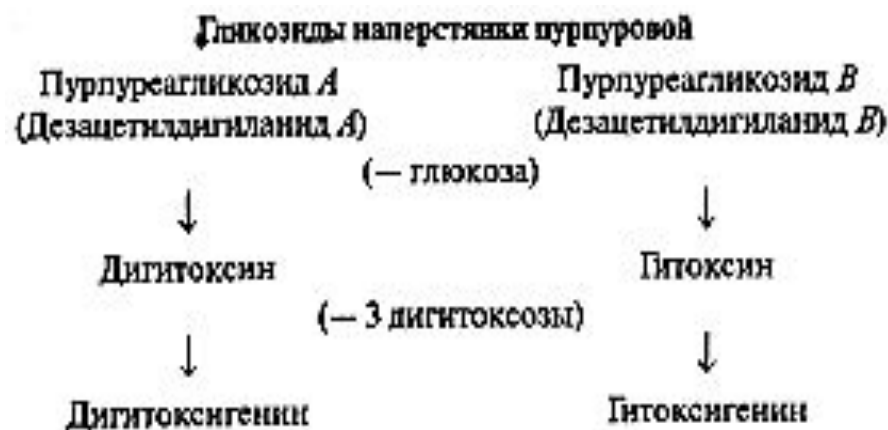
В 1785 г. английский врач Уильям Уитеринг (1741 — 1799) впервые описал правила сбора растений и приготовления лекарственных форм; указал дозу порошка листьев наперстянки и схему применения. Он установил, что наперстянка усиливает сердечные сокращения, а ее мочегонный эффект при «водянке» является вторичным.

В 1875 г. Освальд Шмидеберг выделил гликозид наперстянки — дигитоксин.

В России изучение наперстянки как сердечного средства начато в 1785 г. хирургом С. А. Рейхом.

В растениях присутствуют первичные (генуинные) сердечные гликозиды. В процессе сушки и хранения растений от сердечных гликозидов отщепляется одна молекула глюкозы, при этом образуются вторичные сердечные гликозиды. В медицинской практике применяют первичные и вторичные сердечные гликозиды.

Молекулы сердечных гликозидов состоят из двух частей — сахаристой (гликона) и несакхаристой (агликона), соединенных эфирной связью. **Гликоны** влияют на фармакокинетику сердечных гликозидов. Они представлены сахарами, широко распространенными в природе, — D-глюкозой, D-фруктозой, D-ксилозой, L-рамнозой, а также сахарами, входящими в состав только сердечных гликозидов, — D-дигитоксозой, D-цимарозой, D-олеандрозой. Сердечные гликозиды со специфическими сахарами медленнее подвергаются биотрансформации в печени и действуют дольше. У гликозидов наперстянок крупноцветной, шерстистой и олеандра к сахарам присоединены остатки уксусной кислоты. **Агликоны** являются носителями биологической активности, но также влияют на фармакокинетику сердечных гликозидов. Метильные и альдегидные группы в стероидном кольце повышают кардиотоническое действие.



ФАРМАКОДИНАМИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗАХ

Сердечные гликозиды оказывают действие:

- ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ИНОТРОПНОЕ
- ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ БАТМОТРОПНОЕ
- ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ХРОНОТРОПНОЕ
- ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ДРОМОТРОПНОЕ

1. Сердечные гликозиды обладают положительным **инотропным** (греч. is, (род. падеж inos) — волокно, мускул; tropos — направление) влиянием при сердечной недостаточности, а также усиливают сокращения здорового сердца.

Сердечные гликозиды оказывают кардиотоническое действие, изменяя обмен электролитов и биоэнергетику сократительного миокарда. Они усиливают сокращения изолированных папиллярных мышц, полосок верхушки миокарда, сердца эмбриона, когда еще не сформировались проводящая система и нервный аппарат.

МЕХАНИЗМ КАРДИОТОНИЧЕСКОГО (ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ИНОТРОПНОГО) ДЕЙСТВИЯ СГ

Содействуют увеличению содержания ионов кальция в цитоплазме миокардиоцитов

1. Транспортируют Са внутрь клеток
2. Стимулируют выход Са из саркоплазматического ретикулума
3. Блокируют К, Na-АТФ-азу (торможение реполяризации)

Улучшают использование клетками макроэргических соединений, уменьшают потребность миокарда в кислороде

2. Положительное **батмотропное** (греч. bathmos - порог)действие.

Сердечные гликозиды повышают возбудимость миокарда за счет снижения порога возбуждения.

3. Отрицательное **хронотропное** (греч. chronos - время) действие

Сердечные гликозиды в терапевтических дозах нормализуют частоту сердечных сокращений, устраняют тахикардию. Наибольшее снижение частоты сердечных сокращений наступает при приеме гликозидов наперстянки — дигитоксина, дигоксина и целанида. Сердечные гликозиды увеличивают также освобождение ацетилхолина из холинергических окончаний в сердце.

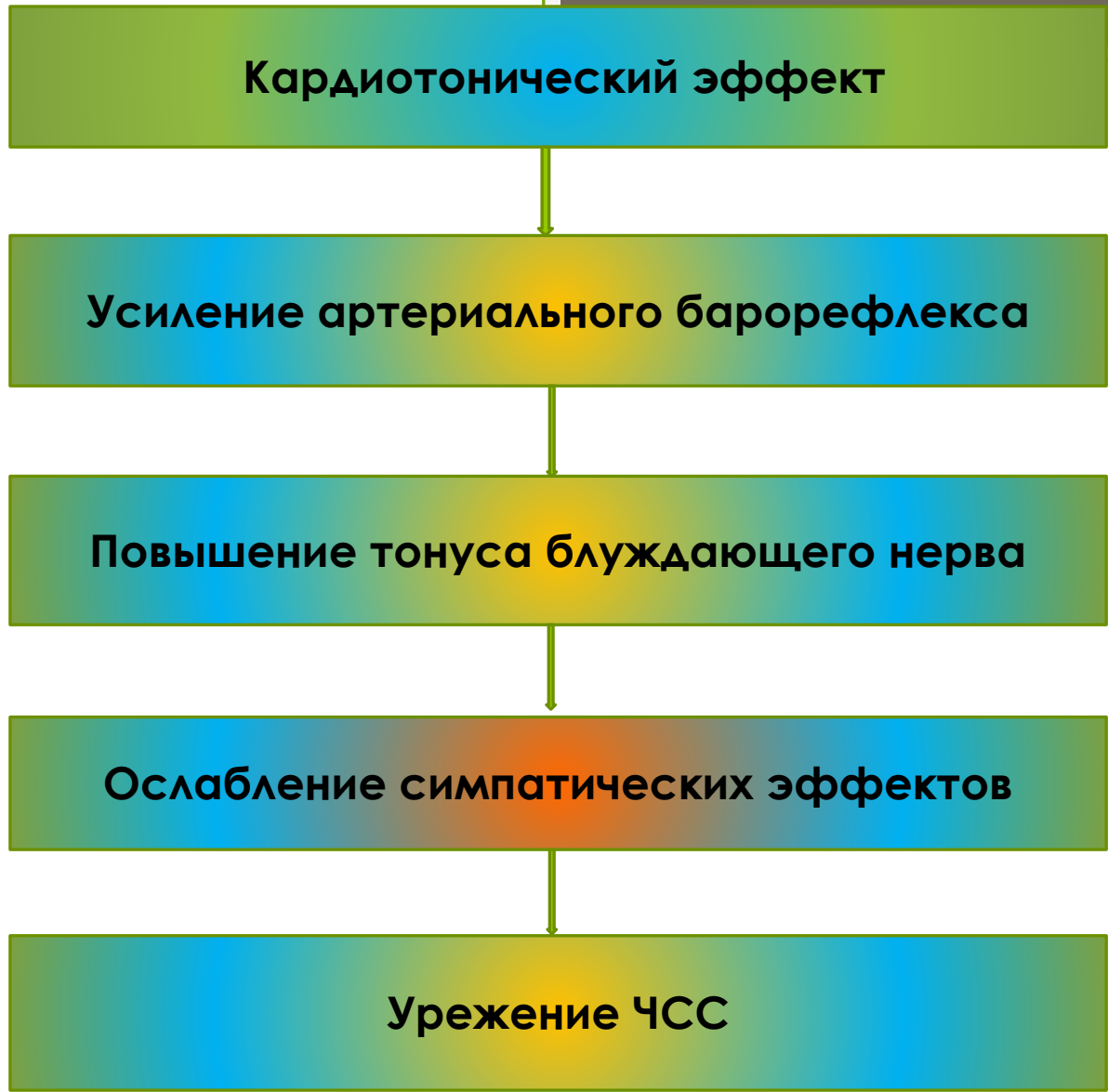
Кардиотонический эффект

Усиление артериального барорефлекса

Повышение тонуса блуждающего нерва

Ослабление симпатических эффектов

Урежение ЧСС



4. Отрицательное **дромотропное** (греч. dromos – путь, дорога) действие.

Сердечные гликозиды замедляют проведение в атриовентрикулярном узле, так как повышают влияние блуждающего нерва и прямо удлиняют рефрактерный период. Напротив, сердечные гликозиды укорачивают рефрактерный период предсердий и волокон Пуркинье в желудочках.

При фибрилляции предсердий сердечные гликозиды вызывают «дробление» волн мерцания, что увеличивает поток потенциалов действия через атриовентрикулярный узел с последующим снижением проводимости.

Экстракардиальное действие СГ

- Мочегонное
- Седативное
- Стимулирующее влияние на гладкую мускулатуру

ДИГИТОКСИН (КАРДИГИН, КРИСТОДИГИН) назначают внутрь. Его кардиотонический эффект наступает через 1,5 — 2 ч, однократно введенная доза покидает организм только спустя 14 — 21 день.

Дигитоксин содержит только одну гидроксильную группу в стероидном ядре. При приеме внутрь в кровь всасывается 95 — 97 % дозы дигитоксина. С белками прочно связано 95 — 97 % молекул, поэтому проникновение в миокард происходит **медленно**.

Дигитоксин полностью реабсорбируется в почечных канальцах и подвергается энтерогепатической циркуляции, обладает выраженной способностью к материальной кумуляции. Для удаления из организма дигитоксин окисляется в печени в более полярный дигоксин.

ДИГОКСИН (ЛАНИКОР, НОВОДИГАЛ) и **ЦЕЛАНИД** (ИЗОЛАНИД; первичный гликозид наперстянки шерстистой **ланатозид С**)

принимают **внутрь** (начало действия — через 40 — 60 мин) и вводят в **вену** (начало действия — через 10 — 20 мин). Полная терапевтическая доза элиминируется в течение 5 — 7 дней.

Дигоксин является наиболее широко применяемым препаратом сердечных гликозидов благодаря «удобной» фармакокинетике и доступной методике определения концентрации в крови.

Дигоксин содержит два гидроксила в стероидном ядре.

Биодоступность дигоксина составляет 70 — 80%, с белками плазмы связано 20 — 40 % молекул, проникновение в миокард более быстрое, чем у дигитоксина. У 10 % людей в кишечнике присутствуют бактерии *Eubacterium lentum*, превращающие дигоксин в неактивное соединение. Это может стать причиной толерантности.

Дигоксин выводится с мочой в неизмененном виде, умеренно кумулирует, коэффициент его элиминации равен 20 %.

Целанид обладает меньшей биодоступностью (40 — 60 %), слабым кардиотоническим эффектом и реже используется в медицинской практике.

СТРОФАНТИН и КОРГЛИКОН (смесь гликозидов ландыша конваллязида и конваллятоксина) вводят в вену.

Строфантин и конваллятоксин содержат 4 — 5 гидроксилы в агликоне. При приеме внутрь они практически не всасываются (биодоступность — 3 — 8 %). В крови незначительно связываются с белками. Быстро проникают в миокард. Выводятся в неизмененном виде с мочой и желчью, слабо кумулируют. Их кардиотоническое действие возникает через 3 — 10 мин.

Полная терапевтическая доза элиминируется в течение двух-трех дней.

Фармакокинетика СГ

Препараты	Биодоступность, %	Энтерогепатическая циркуляция, %	Связь с белками, %	Коэффициент элиминации, %	Период полуэлиминации, ч	Кумуляция
Дигитоксин	95 — 97	7 — 16	95 — 97	7	168 — 192	+++
Дигоксин	70 — 80	6 — 8	20 — 40	20	30 — 40	++
Целанид	40 — 60	5 — 7	20 — 25	20	28 — 36	++
Строфантин	5 — 8	—	10	40	20 — 24	+
Коргликон	3 — 5	—	25	40	23 — 25	+

Пути введения и действие СГ

Препараты	Пути введения	Начало действия, мин	Максимум действия, ч	Продолжительность присутствия в организме однократно введенной дозы, дни
Дигитоксин	Внутрь	90 — 120	8 — 12	14 — 21
Дигоксин	Внутрь,	45 — 60	1,5 — 2 0,	5 — 6
	в вену	10 — 20	75 — 2	5 — 6
Целанид	Внутрь,	40 — 60	1,5 — 4,	5 — 7
	в вену	15 — 20	1 — 2	5 — 7
Строфантин	В вену	3 — 10	0,5 — 1,5	2 — 3
Коргликон	В вену	5 — 10	0,5 — 2	2 — 3

Противопоказания

Абсолютные противопоказания:

- интоксикация сердечными гликозидами или подозрение на нее;
- атриовентрикулярная блокада II — III степени;
- аллергические реакции (бывают редко).

Относительные противопоказания:

- синдром слабости синусного узла;
- выраженная синусовая брадикардия (пульс менее 50 в мин);
- фибрилляция предсердий с редким ритмом;
- атриовентрикулярная блокада I степени;
- синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта (импульсы из-за сниженной атриовентрикулярной проводимости распространяются по дополнительному пути, создавая опасность пароксизмальной тахикардии);
- желудочковые аритмии;
- тяжелая гипертоническая болезнь сердца;
- ишемическая болезнь сердца (особенно после трансмурального инфаркта миокарда);
- хроническое легочное сердце;
- гипокалиемия;
- гиперкальциемия;
- почечная недостаточность;
- тяжелые заболевания легких (дыхательная недостаточность II — III степени).

Отравление сердечными гликозидами

Сердечные гликозиды обладают малой шириной терапевтического действия. Симптомы интоксикации условно делят на **кардиальные** и **внекардиальные**.

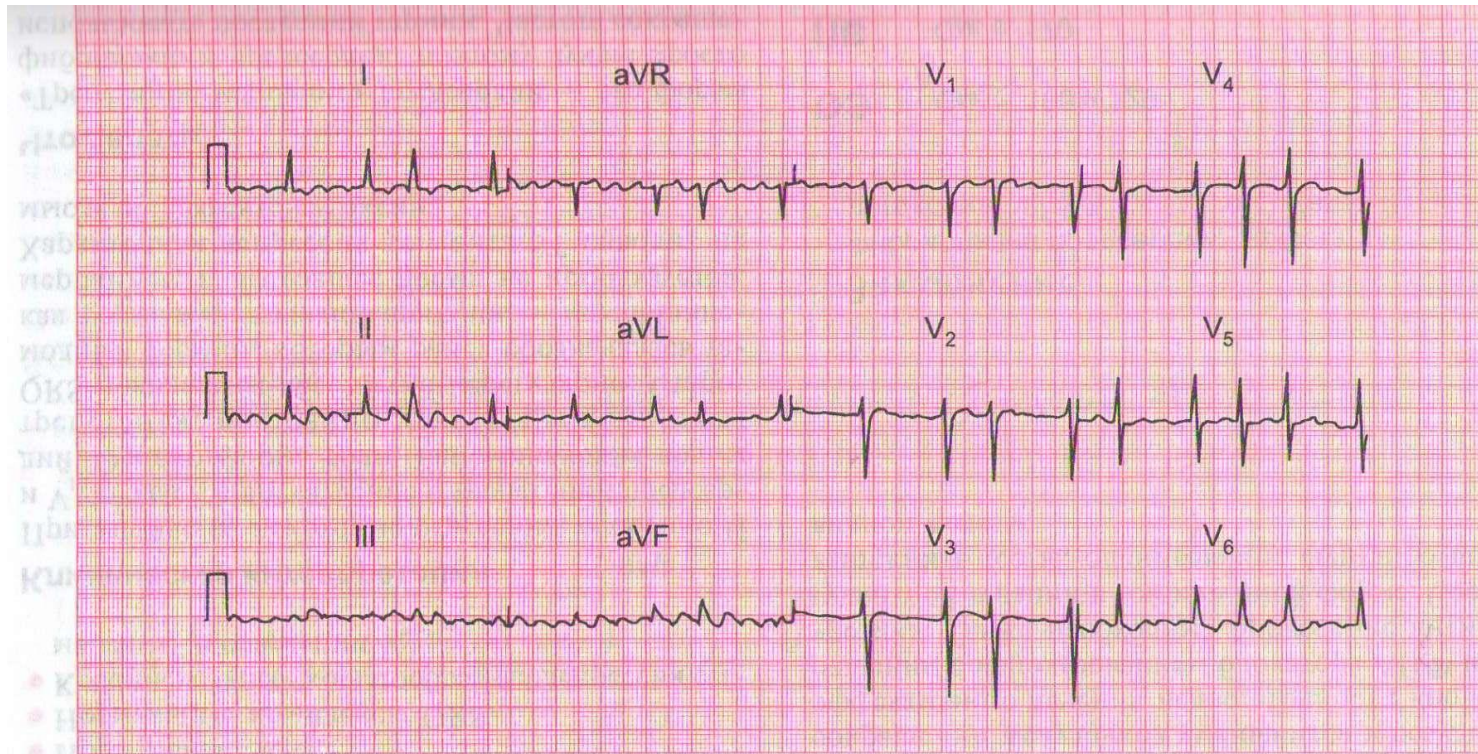
Кардиальные симптомы

Различают две стадии отравления — переходную и токсическую.

В переходной фазе возрастает пульсовое давление, возникает брадикардия, замедляется атриовентрикулярное проведение. Эти нарушения гемодинамики обусловлены рефлекторным повышением тонуса блуждающего нерва.

В токсической фазе возвращаются симптомы сердечной недостаточности, появляются коронарная недостаточность и аритмии, гипокалигемия — дефицит ионов калия в кардиомиоцитах.

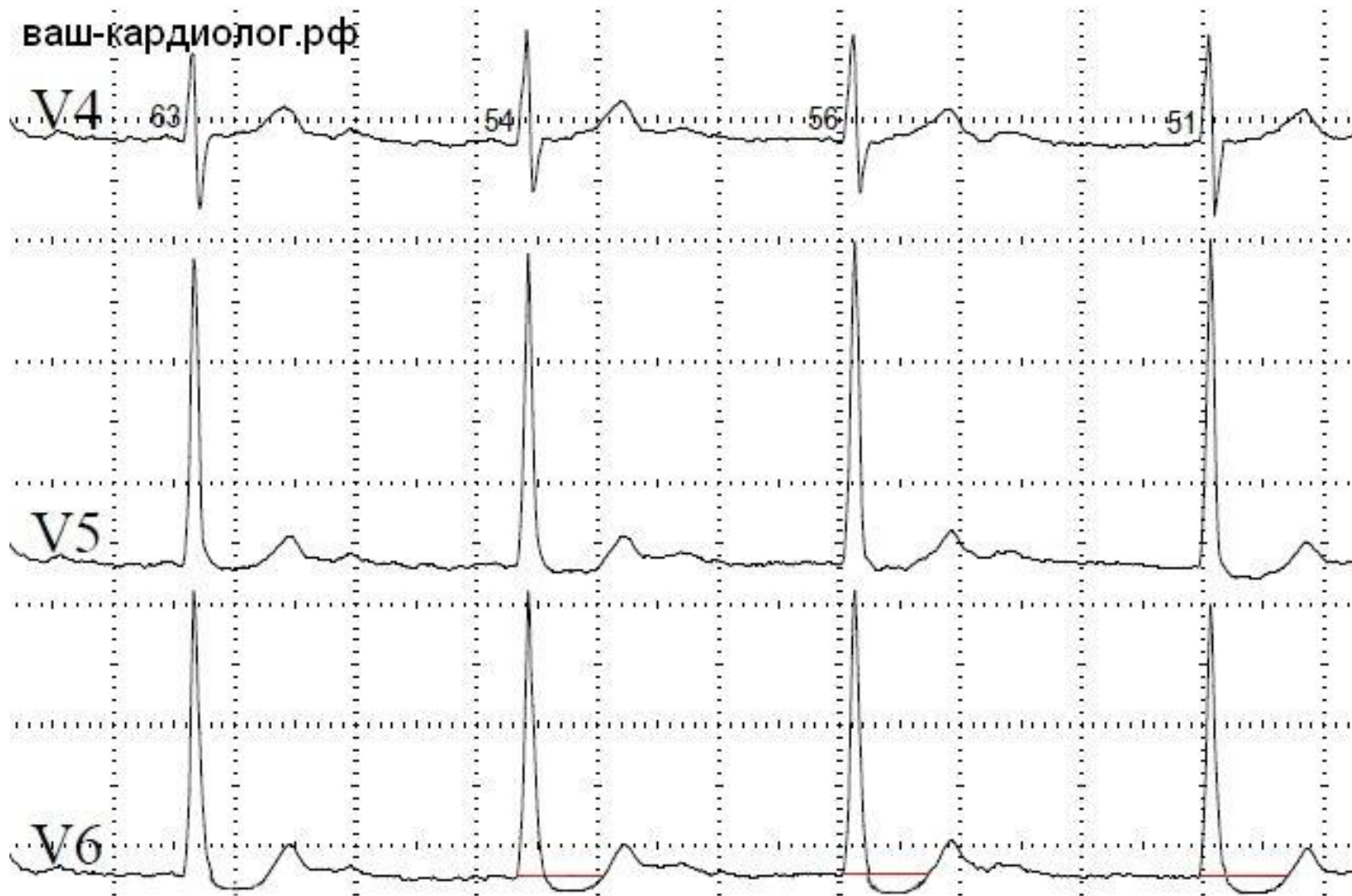
Изменения ЭКГ при насыщении сердечными гликозидами



ЭКГ 41

70-летняя женщина, у которой была записана данная ЭКГ, поступила в больницу с нарастающими признаками застойной сердечной недостаточности. О чем свидетельствует ЭКГ и что надо делать?

ваш-кардиолог.рф



Внекардиальные симптомы

- диспепсические (у 75 — 90 % больных),
- неврологические (30 — 90 %)
- смешанные (37 %)
- редко встречающиеся (тромбоцитопения, аллергический васкулит, гинекомастия, бронхоспазм).

2. НЕСТЕРОИДНЫЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

1. Ингибиторы фосфодиэстеразы:

- производные бипиридина — амринон, милринон;
- производные имидазола — эноксимон, пироксимон, феноксимон.

2. Сенситизаторы кальция — пимобендан, левосимендан.

3. β 1-адреномиметики – дофамин, добутамин

4. Симпатомиметические амины— преналтерол, ксамотерол.

5. Антагонисты цитокинов —веснаринон, пентоксифиллин, этарнесепт.

В настоящее время нестероидные кардиотонические средства назначают в малых дозах при хронической сердечной недостаточности III — IV функциональных классов, когда отсутствует эффектстойчивой комбинированной терапии с использованием сердечных гликозидов, мочегонных средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов АТ1-рецепторов.

МИЛРИНОН (КОРОТРОП) и ЭНОКСИМОН в малых дозах блокируют преимущественно фосфодиэстеразу III, что активирует транспорт ионов кальция в области саркоплазматического ретикулума. В больших дозах они снижают также активность цитоплазматических изоферментов

фосфодиэстеразы и начинают усиливать транспорт Ca^{2+} через сарколемму. В малых дозах милринон и эноксимон усиливают сердечные сокращения без изменений их частоты, расширяют сосуды с уменьшением пред- и постнагрузки, стимулируют липолиз, тормозят агрегацию тромбоцитов и продукцию цитокинов. В больших дозах эти препараты увеличивают частоту сердечных сокращений и кислородный запрос миокарда, оказывают **аритмогенное действие**. Препараты принимают внутрь и вводят в вену.

Милринон и эноксимон противопоказаны при значительной артериальной гипотензии, шоке, инфаркте миокарда. Нежелателен их длительный прием.

ЛЕВОСИМЕНДАН не только блокирует фосфодиэстеразу III, но и является сенситизатором кальция — повышает сродство тропонина к ионам кальция, что облегчает взаимодействие актина с миозином. Он расширяет коронарные и периферические артерии, активируя АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышц. Левосимендан уменьшает преднагрузку, постнагрузку и давление в малом круге кровообращения, повышает доставку кислорода к миокарду, усиливает почечный кровоток.

Через 24 ч постоянной внутривенной инфузии 5 % введенной дозы левосимендана трансформируется в активный метаболит **OR-1896**. Концентрация этого вещества нарастает в течение 4 сут. OR-1896 выводится в неизменном виде с периодом полуэлиминации 75 — 80 ч.

При длительном введении в вену левосимендан снижает прогрессирование сердечной недостаточности у больных острым инфарктом миокарда, улучшает показатели гемодинамики при острой сердечной недостаточности.

Побочные эффекты:

- головная боль,
- головокружение,
- тошнота,
- артериальная гипотензия,
- тахикардия,
- трепетание и фибрилляция предсердий,
- экстрасистолия,
- гипокалиемия

ДОФАМИН, (ДОПАМИН, ДОПМИН, ИНТРОПИН) является медиатором центральной и периферической нервной системы. Дофамин, полученный синтетическим путем, применяют для оказания неотложной помощи. Он плохо проникает в ЦНС вследствие высокой полярности молекулы и вызывает в основном периферические эффекты (у детей дофамин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер).

Для **передозировки дофамина** характерны тахикардия, аритмия, гипоксия миокарда, легочная и системная гипертензия, гипофосфатемия, олигурия. От очень высоких доз возникает желудочное кровотечение, резко ухудшается периферическое кровообращение с развитием гангрены. У больных бронхиальной астмой дофамин вызывает приступы бронхоспазма. При попадании препарата под кожу создается опасность некроза.

Фармакологическое действие дофамина зависит от дозы.

- Дофамин в минимальных дозах (0,5 — 2 мкг/кг/мин), возбуждая D1-рецепторы, расширяет мозговые, коронарные, мезентериальные, почечные сосуды, увеличивает диурез.
- В дозах 2 — 3 мкг/кг/мин возбуждает β 1-адренорецепторы сердца, что приводит к усилению сердечных сокращений и росту сердечного выброса.
- В дозах 7 — 10 мкг/кг/мин активирует пресинаптические β 2-адренорецепторы с увеличением высвобождения норадреналина из адренергических окончаний. Такое действие сопровождается тахикардией и даже аритмией.
- В еще более высоких дозах (15 мкг/кг/мин), возбуждая α 1-адренорецепторы, вызывает сужение сосудов, подъем АД, ухудшает почечный кровоток, уменьшает диурез

ДОБУТАМИН (ДОБУЖЕКТ, ДОБУТРЕКС) представляет собой структурный аналог дофамина, β-Адреномиметик.

Добутамин усиливает сердечные сокращения без аритмии и выраженной тахикардии, умеренно повышает потребность миокарда в кислороде, снижает общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление, улучшает коронарный и почечный кровоток, стимулирует экскрецию почками ионов натрия и воды.

Препарат вливают в вену капельно при острой сердечной недостаточности (инфаркт миокарда, кардиогенный шок, операции на сердце, травмы, кровопотеря, сепсис). Допустимо также введение добутамина при декомпенсации сердца у больных хронической сердечной недостаточностью.

Период полуэлиминации добутамина составляет всего 2 — 3 мин вследствие быстрой инактивации под влиянием MAO. В течение 2 — 3 дней к добутамину развивается толерантность.

A red heart-shaped object is the central focus, resting on a white ECG strip. A blue stethoscope is draped over the heart and the ECG strip. The background is a soft, out-of-focus light color. The text "БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ" is overlaid in bright yellow, bold, uppercase letters across the heart.

**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ**