

Лекция:

**Кардиотонические
лекарственные средства
Сердечные гликозиды
Противоаритмические
лекарственные средства**

Зав. каф. Фармакологии и медицинской
рецептуры д.ф.н. Ермоленко Т.И.

- **Кардиотонические средства** – ЛС, которые усиливают сократительную активность миокарда и способствуют ликвидации признаков сердечной недостаточности
- **Причины сердечной недостаточности:**

- ИБС
- АГ
- кардиомиопатия
- пороки сердца
- миокардиты и др.
- ЛП (которые имеют (–) инотропное действие: β -адреноблокаторы, антагонисты Ca^{2+} , противоаритмические, НПВС, ГКС, эстрогены, андрогены и др.

Сердечная недостаточность

- 1 этап **Начальный** (при первичном поражении миокарда или гемодинамической нагрузке)
- 2 этап **Адаптации** (сопровождается гипертрофией, дилатацией и ремоделированием миокарда)
- 3 этап **Конечный** (возникают необратимые изменения).

Развивается **систолическая** или **диастолическая дисфункция левого желудочка**, с появлением **клинических симптомов** сердечной недостаточности

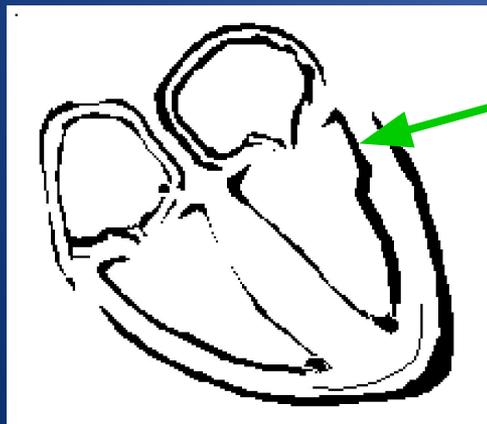
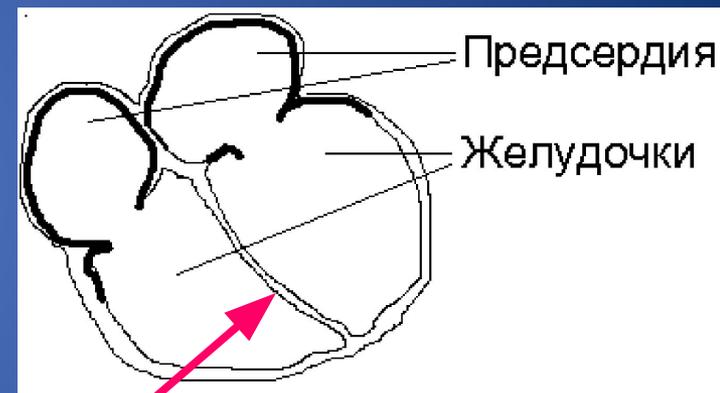
- В основе **систолической** дисфункции – нарушение сократительной функции миофибрил (↓ фракция выброса, ↑ преднагрузка, ↑ ЧСС, ↑ ОЦК, вазокаонстрикция, гипертрофия, ремоделирование миокарда) (недостаточность выхода).
- При **диастолической** дисфункции миокарда - ↑ его жесткости, замедляется расслабление во время диастолы → недостаточного заполнения сердца кровью (недостаточность входа)

- **Виды СН** -

1. Левых или
2. Правых отделов сердца, и
3. Тотальную (полную) СН.

- **Проявления СН** -

1. Одышка (ЛЖ СН). 2. Отеки (ПЖ СН). 3. Цианоз.



Нормальный миокард и миокард при тотальной сердечной недостаточности

Степени тяжести - I (компенсированная), IIА, II Б, III.

III степень тяжести (декомпенсация) - показание к пересадке сердца.

Классификация кардиотонических ЛС

• I. Кардиотоники прямого действия (непосредственно влияют на функцию и метаболизм миокарда)

◆ **Стероидные** (сердечные гликозиды)

◆ **Нестероидные:**

- **взаимодействующие** с β_1 -рецепторами (Добутамин β_1 -АМ;
Допамин $\beta_1\alpha_1 D_1 > D_2$ -АМ; Эпинефрин $\alpha \beta$ -АМ).

- **не взаимодействующие** с β_1 -рецепторами (Амринон, Милринон,
Левосимендан, Сульмазон).

• II. Кардиотоники непрямого действия (улучшают работу сердца,
↓ пред- и постнагрузку)

◆ Ингибиторы АПФ

◆ Диуретики

◆ β_1 -адреноблокаторы

◆ $\alpha\beta$ – адреноблокаторы

◆ Периферические вазодилататоры:

- артериальные (Апресин)

- венозные (органические нитраты)

- артериальные и венозные (натрия нитропрусид)

◆ Блокаторы рецепторов ангиотензина II (Лосартан, Вальсартан)

◆ Антагонисты Ca^{2+} (Амлодипин, Фелодипин)

Сердечные гликозиды – ЛС, которые проявляют кардиотоническую активность, ↑ССС, ↑ударный и минутный объем крови, без увеличения потребности миокарда в кислороде.

- Классификация СГ по происхождению**

Препараты группы Наперстянки (Digitalis):	Digitalis purpurea (пурпурной) Digitalis lanata(шерстистой)	Дигитоксин Дигоксин, Лантозид
Препараты группы Строфанта (Strophanthus)	Strophanthus Kombe Strophanthus gratus Strophanthus Caudatus	Строфантин-К Строфантин -G Строфантин - С
Препараты Ландыша майского	Convallaria majalis	Коргликон, Настойка ландыша
Препараты горичвета весеннего	Adonis vernalis	Адонизид, настой травы Горичвета



Английский врач Кирк в 1856 г. в джунглях интересовался стрельными ядами, собирая образцы растений клал их в дорожную сумку. Затем эту дорожную сумку использовал для личных вещей, в том числе и зубной щетки. Когда стал чистить зубы отметил сильное сердцебиение. Такая закономерность продолжалась несколько дней.

Вопрос: Какое растение могло попасть в сумку Кирка?

Строфант ([лат. *Strophanthus*](#)) —
род растений семейства Кутровые
(*Аросупасеае*), произрастающих
в Тропической Африке,
Юго-Восточной и Южной Азии

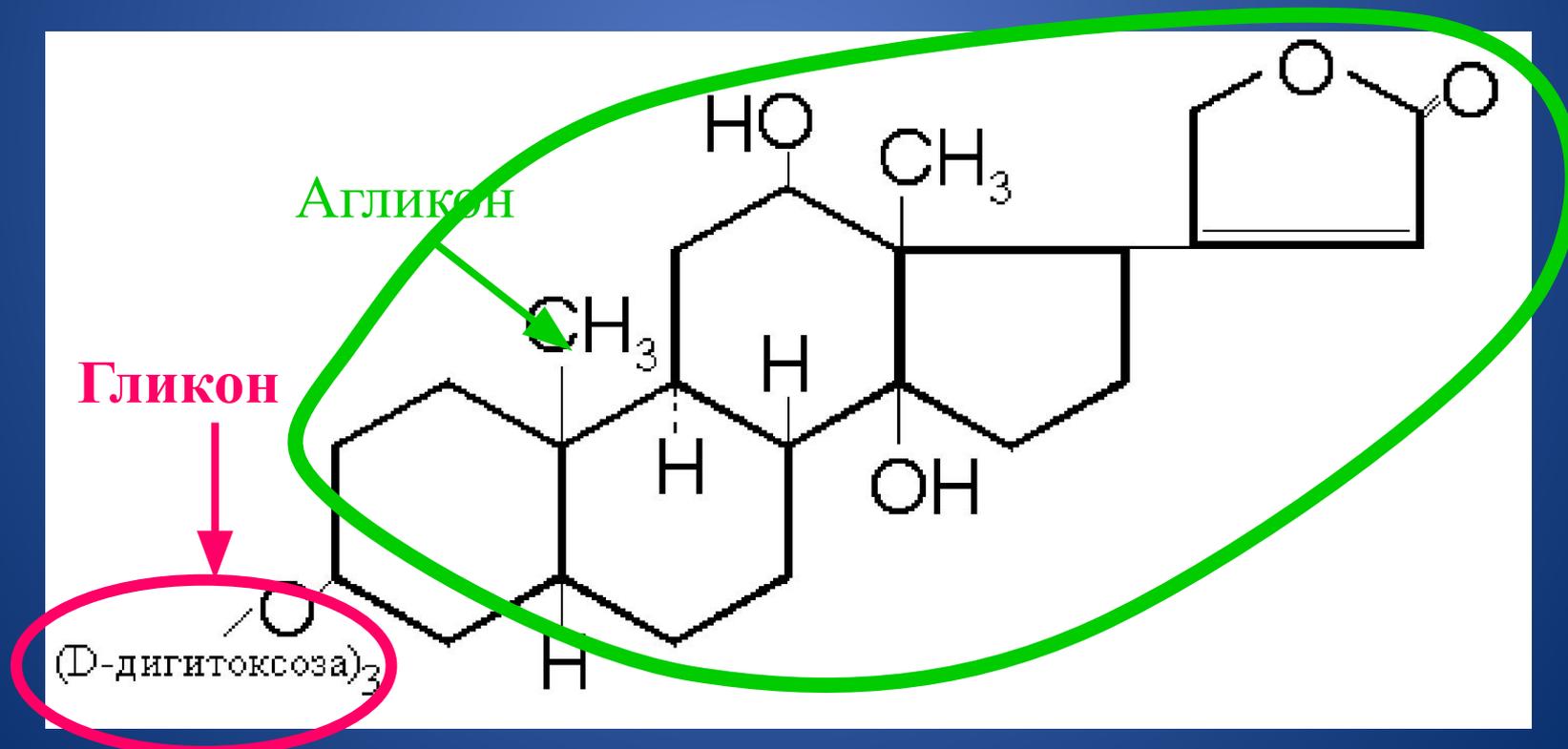


Фармакокинетическая классификация

	Препараты	Всасывани е ЖКТ	Связывани е с альбумина ми	Кумуляция	Элиминаци я
Неполярные	Дигитоксин	90—95%	95-97%	+++	2-3 недели
Относитель- но полярные	Дигоксин Целанид Настой травы Горицвета	50—80% 20—40%	30—35%	++	3-6 дней
Неполярные	Строфантин Коргликон	2—5% Разруша- ется	< 5%	-	7/8 дозы выводится в первые 24 ч

- По способности кумулировать
- дигитоксин > дигоксин > целанид > строфантин.
- Препараты горицвета и ландыша кумулируют еще меньше, чем строфантин.

- 1. Гликон** (сахаристая часть - рамноза, дигитоксоза) - обеспечивает ФК сердечных гликозидов (полярность, растворимость в воде, липидах и способность к кумуляции)
- 2. Агликон** (генин, несхаристая часть - 5-, или 6- членное лактоновое кольцо) - структура, обеспечивающая ФД СГ.

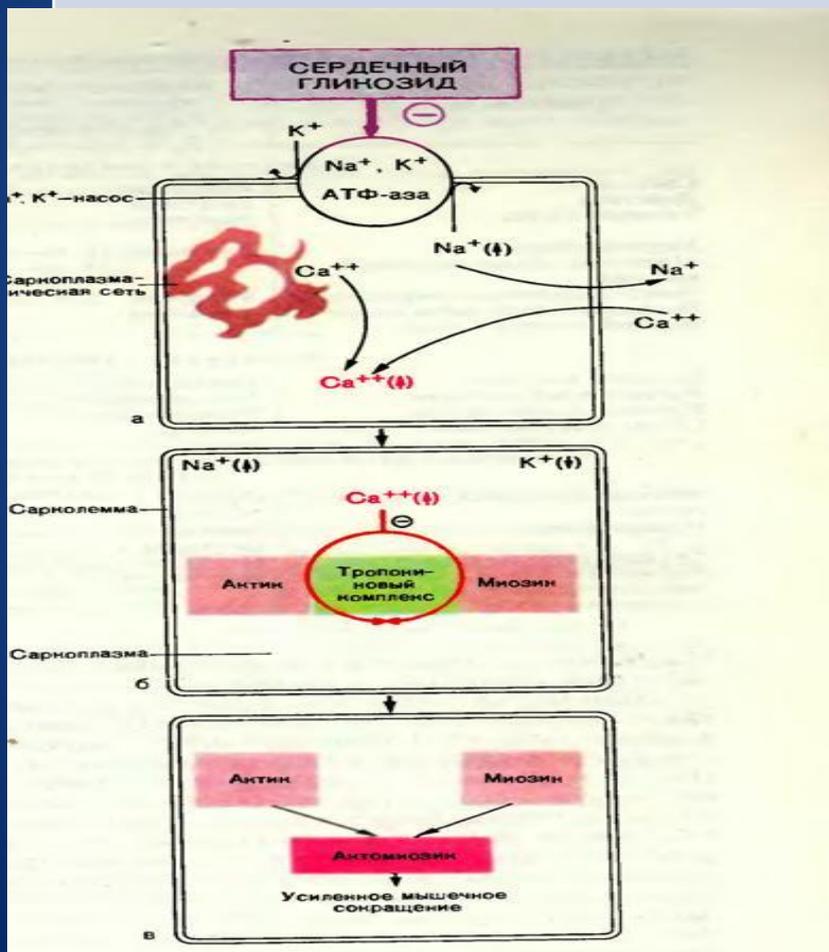


Агликон (несахаристая часть)

Определяет фармакодинамику СГ на сердечно-сосудистую систему, мочевыделительную, нервную систему. Главные фармакологические эффекты

Гликон (сахаристая часть)

Определяет фармакокинетику СГ (растворимость в воде, липидах, скорость всасывания, прочность связи с белками крови, кумулятивные св-ва)



Механизм действия

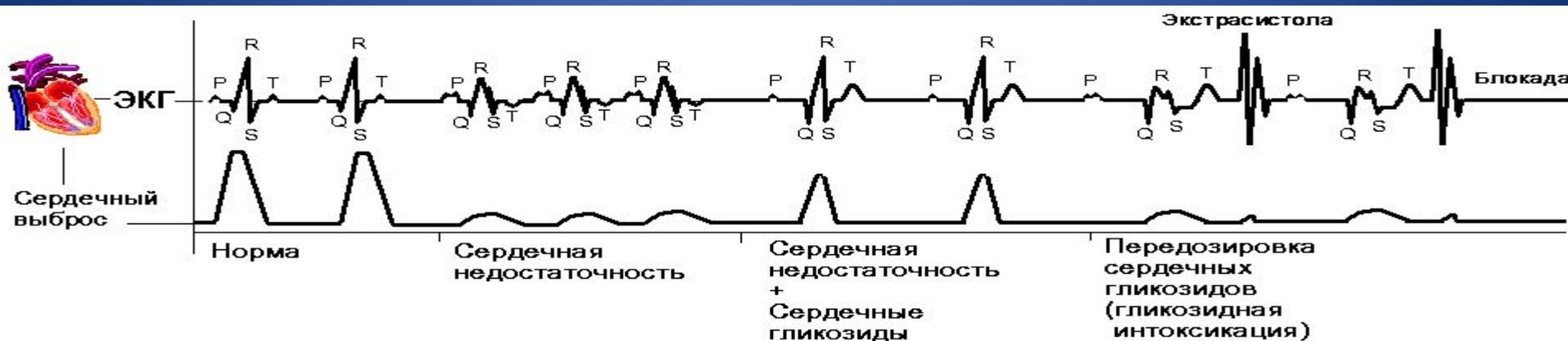
1. **Кардиотоническое действие** - ингибирующее влияние на Na^+ , K^+ , АТФазу мембраны кардиомиоцитов
2. Повышением проницаемости для Ca^{2+} мембран в связи с их конформацией из-за комплексообразования СГ с Ca^{2+} и элементами биомембран, устраняется тормозное влияние тропонинового комплекса, активация АТФ-зы миозина
3. Высвобождение КА из депо на основе стимуляции цАМФ-зависимых механизмов.
4. Прямое действие СГ на сократительные белки миокарда

- Важно, что работа сердца повышается на фоне урежения сердечного ритма (отрицательное хронотропное действие) и удлинения диастолы. Это создает наиболее экономный режим работы сердца: сильные систолические сокращения сменяются достаточными периодами «отдыха» (диастолы), благоприятствующими восстановлению энергетических ресурсов в миокарде
- **2. Брадикардический эффект связан:**
- **А)-** рефлекторной стимуляцией центра n. Vagus в связи с раздражением барорецепторов дуги аорты и каротидной зоны увеличенным выбросом крови во время систолы
 - - ↑ выделения АцХ, ↓ активности ХЭ
 - - ↑ чувствительности М-ХР к АцХ
 - - устранение рефлекса Бейнбриджа, ↑ возврата венозной крови к сердцу (отрицательное хронотропное действие).
- **Б)-** оказывая прямое угнетающее влияние на проводящую систему сердца и тонизируя блуждающий нерв, снижают скорость проведения возбуждения
 - - Рефрактерный период предсердно-желудочкового (атриовентрикулярного) узла и предсердно-желудочкового пучка (пучок Гиса) увеличивается. Интервал P—Q становится более продолжительным (отрицательное дромотропное действие)

Основные фармакологические эффекты СГ

•Кардиальные

- 1. Положительное инотропное (систолическое действие) – систола становится сильной и короткой по времени (на ЭКГ укорочение интервала Q-T).
- 2. Отрицательное хронотропное (диастолическое действие) – диастола удлиняется и ЧСС замедляется. Благоприятные условия для восстановления энергетики миокарда (на ЭКГ увеличение интервала P-P).
- 3. Отрицательное дромотропное - (замедление проведение импульсов по проводящей системе сердца) замедление скорости проведения возбуждения от синусового узла до атриовентрикулярного (на ЭКГ увеличение интервала P-Q).
- 4. Положительное батмотропное - повышение возбудимости миокарда (большие дозы СГ); а малые дозы вызывают – отрицательное батмотропное действие.
- 5. Положительный **тонотропный** эффект – увеличение тонуса миокарда



Основные фармакологические эффекты СГ

- **Экстракардиальные (гемодинамические)**
 1. Увеличение ударного и минутного объема крови
 2. Снижение венозного давления
 3. Нормализация артериального давления (увеличение)
 4. Улучшение кровоснабжения органов и тканей
 5. Уменьшение ОЦК
 6. Уменьшение отеков, цианоза, одышки
 7. Увеличение диуреза
 8. Седативный эффект

Показания к применению

- ✓ Острая сердечная недостаточность (СГ с коротким латентным периодом: **Строфантин, Коргликон**)
- ✓ Хроническая сердечная недостаточность (**Дигоксин, Целанид**, реже – **Дигитоксин**)
- ✓ Тахиаритмии
- ✓ Инфаркт миокарда с явлениями сердечной недостаточности

В лечении выделяют 2 периода:

1- начальная дигитализация (период насыщения организма препаратом в таком ко-ве, которое способствует развитию терапевтического эффекта. Это ко-во препарата называют эфф. Терапевтической дозой).

Начальная дигитализация – по 3 схемам:

1 – быстрая д. – за 1-2 дня.

2 – средняя д. – 3-4 дня.

3 – медленная д. – 5 дней.

2 – поддерживающая

Поддерживающая доза = Полная терапевтическая • коэфф. элиминации / 100

Коэффициент элиминации в %:

Строфантин – 40

Дигоксин – 20

Дигитоксин - 7

- **Позитивное инотропное действие**

Строфантин > Целанид > Дигоксин > Дигитоксин

- **Негативное хронотропное действие**

Дигитоксин > Дигоксин > Целанид > Строфантин

- **Побочное действие**

1. передозировка СГ на основе кумуляции

- Симптомы :

Нарастание брадикардии, которая сменяется тахикардией, экстрасистолия, предсердно-желудочковая блокада, диспепсические расстройства, неврит зрительного нерва с нарушением цветоощущения, уменьшение диуреза, увеличение отеков, нервно-психические симптомы.

2. Аллергические реакции

3. Гинекомастия (эстрогеноподобное действие)

4. Местнораздражающее действие (п/к, в/м, внутрь).

Принципы лечения дигиталисной интоксикации

1. Прекратить прием СГ
2. Ускорить выведение СГ из ЖКТ (масло вазелиновое, магния сульфат, холестирамин, очистительные клизмы)
3. КСI 4% р-р в/в капельно
4. Комплексные препараты K^+ и Mg^{2+} (Панангин, Аспаркам)
5. Трилон Б, (для связывания Ca^{2+} , по 1мл 5% р-р на 10 кг массы тела 2-3 раза в сутки)
6. Унитиол (для повышения активности Na^+ , K^+ , АТФ-азы)
7. Анаприлин, Лидокаин, Дифенин (для устранения аритмий)
8. Атропина сульфат (при предсердно-желудочковом блоке для устранения влияния блуждающего нерва на сердце)
9. Digibind (препарат, который содержит антидигитоксиновые антитела)
10. Оксигенотерапия

II. Негликозидные инотропные средства

1. Стимуляторы β_1 -адренорецепторов

Добутамин (Добутрекс) - 5% - 5 мл,

Допамин, Мидодрин, Адреналин, Преналтерол, Ксамотерол

2. Не влияющие на адренорецепторы

а) Ингибиторы фосфодиэстеразы III (с 1960-х гг.)

Пр. бипиридина – Амринон, Милринон

Пр. имидазола - Эноксимон, Пироксимон, Феноксимон

б) Препараты кальция – Кальция хлорид

в) Ингибиторы ФДЭ-III + сенситизаторы кальция

(повышают сродство тропонина к ионам кальция, облегчают взаимодействие актина с миозином)

Пр. бензимидазола - Пимобендан, Левосимендан

г) Антагонисты цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) -

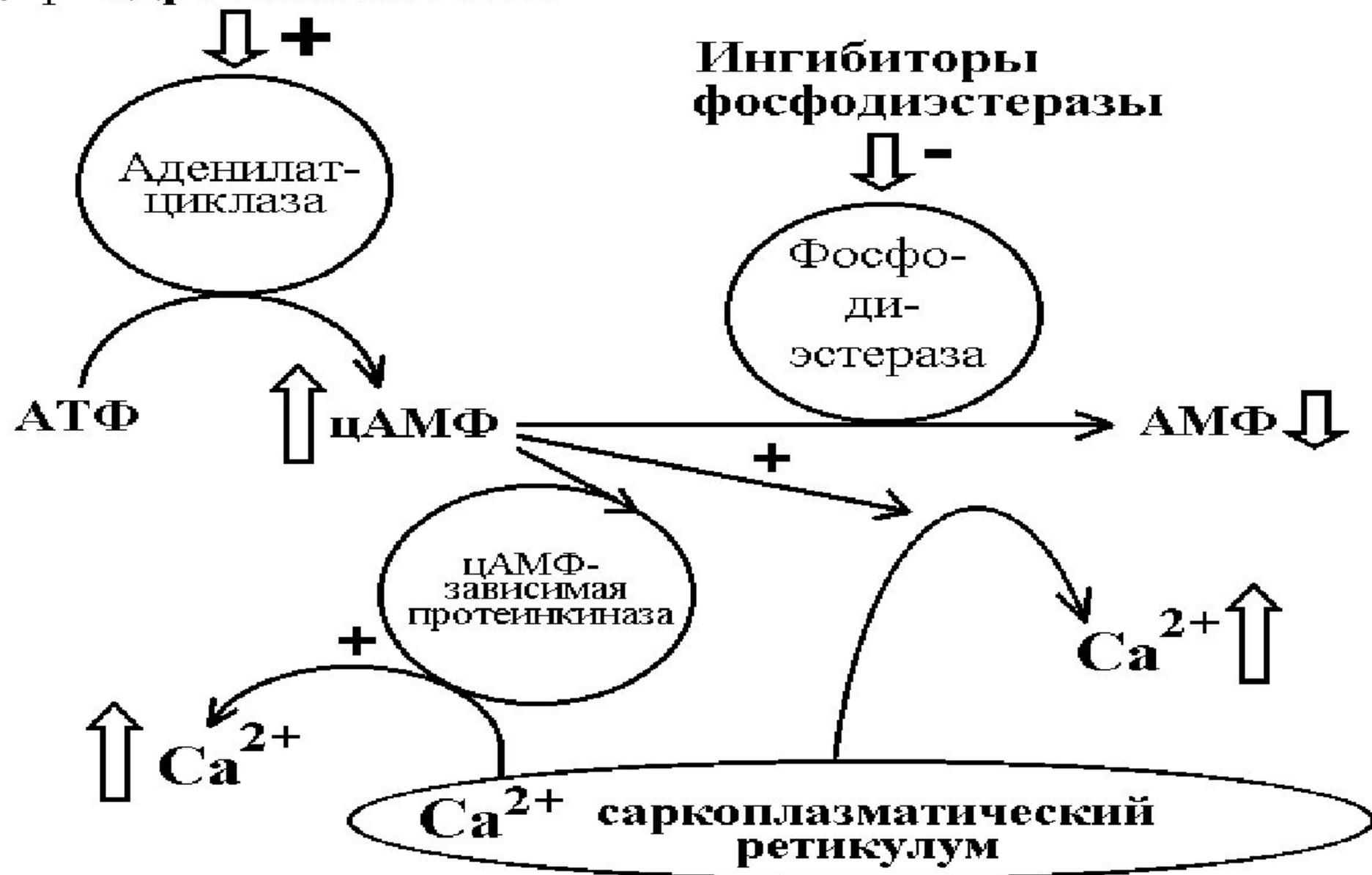
Веснаринон, Пентоксифиллин, Этарнесепт, Таурин,

Глюкагон

д) Переносчики жирных кислот – L-карнитин, Милдронат

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ негликозидных средств

β_1 - адреномиметики



Негликозидные инотропные средства

Милринон

- **М/д:** блокада ФДЭ III, усиливает транспорт Ca^{2+} через сарколему
- **Ф/Э:** + инотропный, вазодилатационный, ↓ пред- и постнагрузки. Стимулирует липолиз, агрегацию тромбоцитов.
- В высоких дозах ↑ ЧСС, ↑ потребность в O_2 , аритмогенное действие
- **Применение:** острая и хроническая рефрактерная к СГ СН
- **Побочное действие:** гипотензия, аритмии

Левосимендан

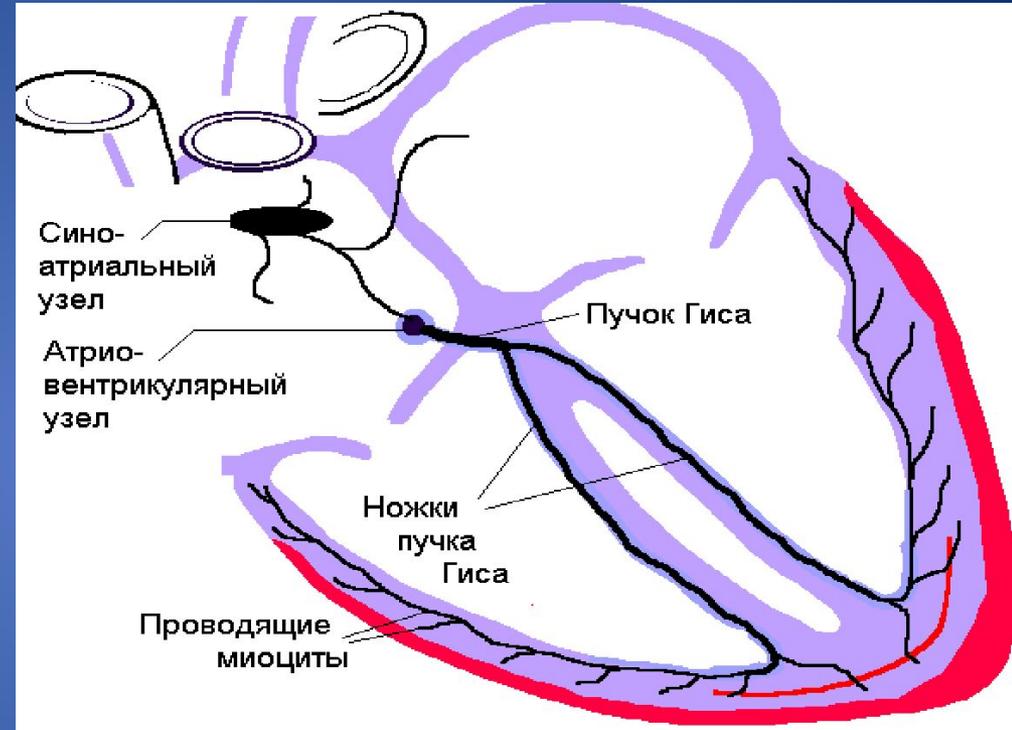
- **М/д:** ингибирует ФДЭ III, связывается с тропонином С в присутствии Са, стабилизируя структуру тропонина, ↑ сродство тропонина к Ca^{2+} , облегчая взаимодействие актина и миозина. Усиливает выделение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума
- **Применение:** ХСН, СН ИМ
- **Побочное действие:** тахикардия, экстрасистолия, Фибриляция, гипотензия

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

это ЛС для

профилактики и лечения нарушений ритма сердца.

Аритмия сердца — патологическое состояние, при котором происходят нарушения частоты, ритмичности и последовательности возбуждения и сокращения сердца. **Аритмия** — любой ритм сердца, отличающийся от нормального синусового ритма. При таком патологическом состоянии может существенно нарушаться нормальная сократительная активность сердца, что, в свою очередь, может привести к целому ряду серьёзных осложнений. Термин **«аритмия»** объединяет различные по механизму, клиническим проявлениям и прогностическому значению нарушения образования и проведения электрического импульса.



Проводящая система:

Синоатриального узла
Межузловых проводящих пучков
Атриоventрикулярного узла пучка Гиса
Волокон Пуркинье

Основная функция: поддержание нормального ритма сердечных сокращений

НОРМАЛЬНЫЙ РИТМ СЕРДЦА - это синусовые сокращения всех отделов сердца с частотой 60-80 уд./мин. (синусовые - значит водитель ритма - сино-атриальный узел)



ПОКАЗАНИЯ К АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ - опасные для жизни и/или мучительные аритмии.

КЛАССИФИКАЦИЯ (В.Вильямса, Харрисона):

I класс (Na^+ -блокаторы; мембраностабилизирующие средства):

Подкласс IA - **Хинидин**, **Прокаинамид (Новокаинамид)**, Дизопирамид (Ритмилен).

Подкласс IB – **Ксикаин (Лидокаин)**, Мексилетин, **Тримекаин**, **Дифенин**.

Подкласс IC - **Морацизин (Этмозин)**, **Пропафенон (Ритмонорм)**, **Флекаинид**, **Энкаинид**, **Этацизин**.

II класс (β -адреноблокаторы) – **Пропранолол**, **Атенолол** и др.

III класс (K^+ -блокаторы; средства, замедляющие реполяризацию) - **Амиодарон**, Бретилия тозилат, **Соталол**.

IV класс - Блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа – **Верапамил**, **Дилтиазем**

Средства разных групп – СГ, препараты K^+ и Mg^{2+} , метаболитные препараты (АТФ-лонг, рибоксин), препараты ЛР

• Основные способы терапии при экстрасистолиях и тахиаритмиях

- угнетение автоматизма
- угнетение проводимости
- пролонгирование эффективного рефрактерного периода (ЭРП)

Класс IA - Хинидин, Прокаинамид (Новокаинамид), Дизопирамид (Ритмилен).

- Блокируют Na^+ , K^+ каналы, пролонгируют фазы 0,3,4 (потенциала действия). Что приводит к снижению автоматизма, проводимости, увеличению ЭРП

Класс IB – Ксикаин (Лидокаин), Мексилетин, Тримекаин, Дифенин.

- Селективные блокаторы Na^+ каналов, пролонгируют фазы 0 и 4. Угнетают проводимость и автоматизм волокон Пуркинье и сократительных кардиомиоцитов. Не урежая сердечного ритма, препятствуют генерации и проведения внеочередных импульсов.

Не блокируют K^+ каналы и не пролонгируют реполяризацию.

Не изменяют ток Ca^{2+} , поэтому воздействуют только на желудочки, не влияя на водители ритма, не снижают сократимость миокарда.

Класс IC - Морацизин (Этмозин), Пропафенон (Ритмонорм), Флекаинид, Энкаинид, Этацизин

(похожи на **Класс IA** но могут сильно угнетать сократимость и атриовентрикулярную проводимость)

II класс (β -адреноблокаторы) – **Пропранолол, Атенолол** и др.

V1-а/р локализованы в водителях ритма и рабочих кардиомиоцитах желудочков. При их блокаде снижается проводимость, автоматизм возбудимость и увеличивается ЭРП во всех отделах сердца.

III класс (K^+ - блокаторы; средства, замедляющие реполяризацию) – **Амиодарон** – смешанным механизмом противоаритмического действия (сочетает свойства I, II, III, IV классов).

- Блокируя L^+ каналы волокон пуркинье, увеличивает ЭРП и пролонгирует фазу 3 потенциала действия.
- Блокируя Na^+ каналы волокон Пуркинье уменьшая проводимость и автоматизм желудочков (увеличение фаз 0 и 4)
- Блокируя Ca^{2+} каналы снижает автоматизм, проводимость и увеличивает ЭРП в узлах проводящей системы.
- - неконкурентно блокирует α, β -А/р
- Антагонист глюкагоновых рецепторов миокарда

IV класс - Блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа – **Верапамил, Дилтиазем**

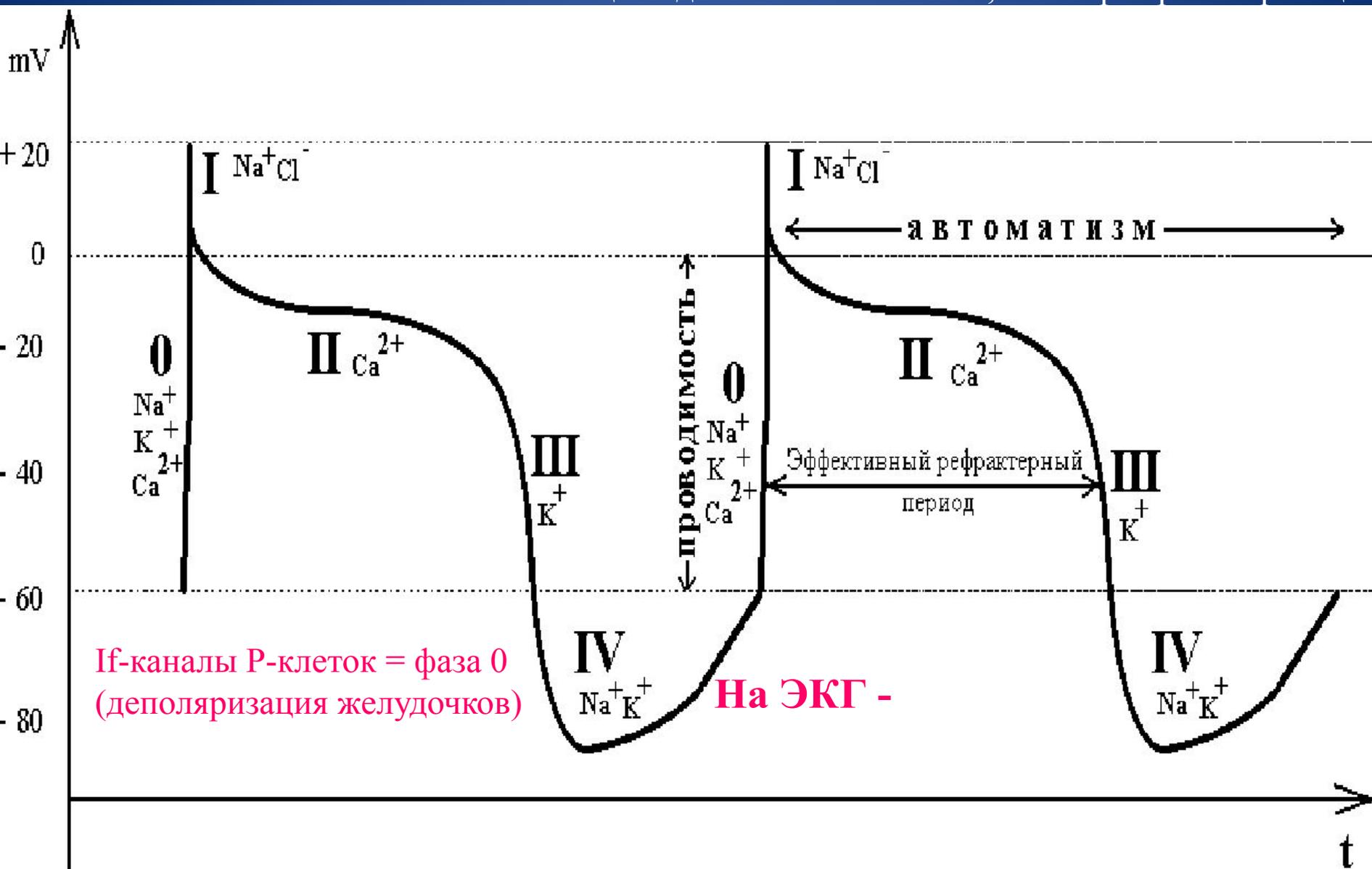
Водители ритма генерируют кальциевые потенциалы действия. Блокада Ca^{2+} -каналов – снижению автоматизма и проводимости ЭРП преимущественно в узлах проводящей системы.

Блокада Ca^{2+} -каналов в кардиомиоцитов желудочков вызывает уменьшение сократимости (*побочное действие*).

Блокада Ca^{2+} -каналов в ангиомиоцитах- расширение кровеносных сосудов и возникает гипотензия.

ФАРМАКОДИНАМИКА - изменение транспорта Na^+ , K^+ , Ca^{2+} в 0, I, II и IV фазы потенциала действия

0-положительный потенциал действия +20--30 мВ, I-быстрая реполяризация



ГЛАВНАЯ ОПАСНОСТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВ

