**ЛЕКЦИЯ на тему:**

**« КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАРДИОТОНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

 **ПЛАН**

1Серде́чная недоста́точность. Классификация по степени тяжести

2.  Классификация кардиотонических средств.

3.  Фармакология негликозидныхкардиотонических средств.

4.  Растения, которые содержат гликозиды.  История изучения сердечных гликозидов.

5.  Химическая структура сердечных гликозидов.  Роль гликона и агликона в их действии на сердце.

6.  Фармакокинетика сердечных гликозидов.

7.  Кардиальное и экстракардиальное действие сердечных гликозидов.

8.  Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов.

9.  Суть терапевтического действия сердечных гликозидов при сердечной недостаточности.

10.  Сравнительная характеристика препаратов сердечных гликозидов.

11.  Показания к применению сердечных гликозидов. Принципы применения.

12.  Интоксикация сердечными гликозидами, ее лечение и профилактика.

**Серде́чнаянедоста́точность** — синдром, вызванный декомпенсированным нарушением функции [миокарда](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259C%25D0%25B8%25D0%25BE%25D0%25BA%25D0%25B0%25D1%2580%25D0%25B4&sa=D&ust=1550937688924000). Проявляется увеличением объёма межклеточной жидкости и снижением перфузии органов и тканей. Патофизиологическая основа этого синдрома состоит в том, что сердце не может обеспечить метаболические потребности организма из-за нарушения насосной функции либо делает это за счет повышения [КДД](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title%3D%25D0%259A%25D0%25BE%25D0%25BD%25D0%25B5%25D1%2587%25D0%25BD%25D0%25BE%25D0%25B5_%25D0%25B4%25D0%25B8%25D0%25B0%25D1%2581%25D1%2582%25D0%25BE%25D0%25BB%25D0%25B8%25D1%2587%25D0%25B5%25D1%2581%25D0%25BA%25D0%25BE%25D0%25B5_%25D0%25B4%25D0%25B0%25D0%25B2%25D0%25BB%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B8%25D0%25B5%26action%3Dedit%26redlink%3D1&sa=D&ust=1550937688924000) в желудочках. У части больных с сердечной недостаточностью нет нарушения насосной функции, а клинические проявления возникают из-за нарушенного наполнения или опорожнения камер сердца. Дисфункция миокарда (систолическая или диастолическая) поначалу бывает бессимптомной и лишь затем может проявиться сердечной недостаточностью.

В зависимости от того, как быстро развивается сердечная недостаточность, её разделяют на острую и хроническую. Острая сердечная недостаточность может быть связана с травмами, действием токсинов, болезнями сердца и без лечения быстро может привести к летальному исходу.

Хроническая сердечная недостаточность развивается в течение длительного времени и проявляется комплексом характерных симптомов ([одышка](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259E%25D0%25B4%25D1%258B%25D1%2588%25D0%25BA%25D0%25B0&sa=D&ust=1550937688925000), утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме.

**Классификация по степени тяжести**

В зависимости от результатов физикального исследования определяются классы по шкале Killip:

* I (нет признаков СН),
* II (слабо выраженная СН, мало хрипов),
* III (более выраженная СН, больше хрипов),
* IV ([кардиогенный шок](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259A%25D0%25B0%25D1%2580%25D0%25B4%25D0%25B8%25D0%25BE%25D0%25B3%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25BD%25D1%258B%25D0%25B9_%25D1%2588%25D0%25BE%25D0%25BA&sa=D&ust=1550937688926000), систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст)

**Классификация по В. Х. Василенко, Н. Д. Стражеско, Г. Ф. Ланга**

Согласно этой классификации в развитии хронической сердечной недостаточности выделяют три стадии:

* **I ст. (HI) начальная, или скрытая недостаточность**, которая проявляется в виде одышки и сердцебиения только при значительной физической нагрузке, ранее не вызывавшей её. В покое гемодинамика и функции органов не нарушены, трудоспособность несколько понижена.
* **II стадия** — выраженная, длительная недостаточность кровообращения, нарушение гемодинамики (застой в [малом круге кровообращения](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259A%25D1%2580%25D1%2583%25D0%25B3%25D0%25B8_%25D0%25BA%25D1%2580%25D0%25BE%25D0%25B2%25D0%25BE%25D0%25BE%25D0%25B1%25D1%2580%25D0%25B0%25D1%2589%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B8%25D1%258F_%25D1%2587%25D0%25B5%25D0%25BB%25D0%25BE%25D0%25B2%25D0%25B5%25D0%25BA%25D0%25B0&sa=D&ust=1550937688927000)) при незначительной физической нагрузке, иногда в покое. В этой стадии выделяют 2 периода : период А и период Б.
* **Н IIА стадия** — одышка и сердцебиение при умеренной физической нагрузке. Нерезкий [цианоз](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%25A6%25D0%25B8%25D0%25B0%25D0%25BD%25D0%25BE%25D0%25B7&sa=D&ust=1550937688928000). Как правило, недостаточность кровообращения преимущественно по [малому кругу кровообращения](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259A%25D1%2580%25D1%2583%25D0%25B3%25D0%25B8_%25D0%25BA%25D1%2580%25D0%25BE%25D0%25B2%25D0%25BE%25D0%25BE%25D0%25B1%25D1%2580%25D0%25B0%25D1%2589%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B8%25D1%258F_%25D1%2587%25D0%25B5%25D0%25BB%25D0%25BE%25D0%25B2%25D0%25B5%25D0%25BA%25D0%25B0&sa=D&ust=1550937688928000): периодический сухой кашель, иногда кровохарканье, проявления застоя в лёгких ([крепитация](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259A%25D1%2580%25D0%25B5%25D0%25BF%25D0%25B8%25D1%2582%25D0%25B0%25D1%2586%25D0%25B8%25D1%258F&sa=D&ust=1550937688928000) и незвучные влажные хрипы в нижних отделах), сердцебиение, перебои в области сердца. В этой стадии наблюдаются начальные проявления застоя и в [большом круге кровообращения](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259A%25D1%2580%25D1%2583%25D0%25B3%25D0%25B8_%25D0%25BA%25D1%2580%25D0%25BE%25D0%25B2%25D0%25BE%25D0%25BE%25D0%25B1%25D1%2580%25D0%25B0%25D1%2589%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B8%25D1%258F_%25D1%2587%25D0%25B5%25D0%25BB%25D0%25BE%25D0%25B2%25D0%25B5%25D0%25BA%25D0%25B0&sa=D&ust=1550937688929000) (небольшие отеки на стопах и голени, незначительное увеличение печени). К утру эти явления уменьшаются. Резко снижается трудоспособность.
* **Н IIБ стадия**- одышка в покое. Вся объективная симптоматика сердечной недостаточности резко усиливается: выраженный [цианоз](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%25A6%25D0%25B8%25D0%25B0%25D0%25BD%25D0%25BE%25D0%25B7&sa=D&ust=1550937688929000), застойные изменения в лёгких, длительные ноющие боли, перебои в области сердца, сердцебиение; присоединяются признаки недостаточности кровообращения по [большому кругу кровообращения](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259A%25D1%2580%25D1%2583%25D0%25B3%25D0%25B8_%25D0%25BA%25D1%2580%25D0%25BE%25D0%25B2%25D0%25BE%25D0%25BE%25D0%25B1%25D1%2580%25D0%25B0%25D1%2589%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B8%25D1%258F_%25D1%2587%25D0%25B5%25D0%25BB%25D0%25BE%25D0%25B2%25D0%25B5%25D0%25BA%25D0%25B0&sa=D&ust=1550937688929000), постоянные отеки нижних конечностей и туловища, увеличенная плотная печень (кардиальный цирроз печени), [гидроторакс](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%2593%25D0%25B8%25D0%25B4%25D1%2580%25D0%25BE%25D1%2582%25D0%25BE%25D1%2580%25D0%25B0%25D0%25BA%25D1%2581&sa=D&ust=1550937688930000), [асцит](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%2590%25D1%2581%25D1%2586%25D0%25B8%25D1%2582&sa=D&ust=1550937688930000), тяжёлая [олигурия](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259E%25D0%25BB%25D0%25B8%25D0%25B3%25D1%2583%25D1%2580%25D0%25B8%25D1%258F&sa=D&ust=1550937688930000). Больные нетрудоспособны.
* **III стадия (Н III) — конечная, дистрофическая** стадия недостаточности . Кроме нарушения гемодинамики, развиваются морфологически необратимые изменения в органах (диффузный пневмосклероз, цирроз печени, застойная почка и др.). Нарушается обмен веществ, развивается истощение больных. Лечение неэффективно.

Острая сердечная недостаточность (ОСН), являющаяся следствием нарушения сократительной способности миокарда и уменьшения систолического и минутного объёмов крови, проявляется крайне тяжелыми клиническими синдромами: кардиогенным шоком, отеком лёгких, острой почечной недостаточностью.

Острая сердечная недостаточность чаще бывает левожелудочковой и может проявляться в виде [сердечной астмы](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%25A1%25D0%25B5%25D1%2580%25D0%25B4%25D0%25B5%25D1%2587%25D0%25BD%25D0%25B0%25D1%258F_%25D0%25B0%25D1%2581%25D1%2582%25D0%25BC%25D0%25B0&sa=D&ust=1550937688931000), [отёка лёгких](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259E%25D1%2582%25D1%2591%25D0%25BA_%25D0%25BB%25D1%2591%25D0%25B3%25D0%25BA%25D0%25B8%25D1%2585&sa=D&ust=1550937688931000) или [кардиогенного шока](https://www.google.com/url?q=https://ru.wikipedia.org/wiki/%25D0%259A%25D0%25B0%25D1%2580%25D0%25B4%25D0%25B8%25D0%25BE%25D0%25B3%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25BD%25D1%258B%25D0%25B9_%25D1%2588%25D0%25BE%25D0%25BA&sa=D&ust=1550937688931000).

**Основные лекарственные средства, применяемые при лечении острой сердечной недостаточности.**

Положительные инотропные агенты временно используются при ОСН для увеличения сократимости миокарда и их действие как правило сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде .

Прессорные (симпатомиметические) амины (норадреналин, допамин и в меньшей степени добутамин) помимо увеличения сократительной способности миокарда способны вызвать периферическуювазоконстрикцию, что наряду с повышением АД приводит к ухудшению оксигенации периферических тканей. Лечение обычно начинают с малых доз, которые при необходимости постепенно увеличивают (титруют) до получения оптимального эффекта. В большинстве случаев для подбора дозы требуется инвазивный контроль параметров гемодинамики с определением сердечного выброса и давления заклинивания легочной артерии. Общим недостатком препаратов этой группы является способность вызвать или усугубить тахикардию (или брадикардию при использовании норадреналина), нарушения ритма сердца, ишемию миокарда, а также тошноту и рвоту. Эти влияния доза-зависимы и часто препятствуют дальнейшему увеличению дозы.

**Норадреналин** вызывает периферическую вазоконстрикцию (включая чревные артериолы и сосуды почек) за счет стимуляции α-адренорецепторов. При этом сердечный выброс может как увеличиться, так и уменьшиться в зависимости от

исходного периферического сосудистого сопротивления, функционального состояния левого желудочка и рефлекторных влияний, опосредованных через каротидные барорецепторы. Он показан больным с тяжелой артериальной гипотензией (систолическое АД ниже 70 мм рт. ст.), при низком периферическом сосудистом сопротивлении. Обычная начальная доза норадреналина составляет 0,5-1 мкг/мин; в дальнейшем она титруется до достижения эффекта и при рефрактерном шоке может составить 8-30 мкг/мин.

**Допамин** стимулирует α- и β-адренорецепторы, а также допаминергические рецепторы, находящиеся в сосудах почек и брыжейки. Его влияние зависит от дозы. Прив/в инфузии в дозе 2-4 мкг/кг в мин проявляется в основном влияние на допаминергические рецепторы, что приводит к расширению чревных артериол и сосудов почек. Допамин может способствовать увеличению темпа

диуреза и преодолению рефрактерности к диуретикам, вызванных сниженной перфузией почек, а также способен воздействовать на почечные канальцы, стимулируя натрийурез . Улучшения гломерулярной фильтрации у больных с олигурической стадией острой почечной недостаточности не присходит . В дозах 5-10 мкг/кг в мин допамин стимулирует преимущественно 1-адренорецепторы, что способствует увеличению сердечного выброса; отмечается также веноконстрикция. В дозах 10-20 мкг/кг в мин преобладает стимуляции α-адренорецепторов, что приводит к периферической вазоконстрикции (в т.ч. чревных артериол и сосудов почек). Допамин, изолированно или в сочетании с другими прессорнами аминами, используется для устранения артериальной гипотензии, увеличения сократительной способности миокарда, а также увеличения ЧСС у больных с брадикардией, нуждающейся в коррекции. Если для поддержания АД у больного с достаточным давлением заполнения желудочков сердца требуется введение допмина со скоростью более 20 мкг/кг/мин, рекомендуют добавить норадреналин.

**Добутамин** - синтетический катехоламин, стимулирующий в основном β-адренорецепторы. При этом происходит улучшение сократительной способности миокарда с увеличением сердечного выброса и снижением давления заполнения желудочков сердца. Из-за снижения периферического сосудистого сопротивления АД может не измениться. Поскольку целью лечения добутамином

является нормализация сердечного выброса, для подбора оптимальной дозы препарата требуется мониторирование этого показателя. Обычно используются дозы 5-20 мкг/кг в мин. Добутамин можно сочетать с допамином; он способен уменьшить уменьшить сопротивление легочных сосудов и является средством выбора при лечении правожелудочковой недостаточности. Вместе с тем уже через 12 ч после начала инфузии препарата возможно развитие тахифилаксии .

**Ингибиторы фосфодиэстеразы III (амринон, милринон)** обладают положительным инотропным и вазодилятирующими свойствами, вызывая преимущественно венодилятацию и уменьшение тонуса легочных сосудов. Также, как и прессорные амины, они способны усугубить ишемию миокарда и спровоцировать желудочковые нарушения ритма сердца. Для их оптимального использование требуется мониторирование параметров гемодинамики; давление заклинивания легочной артерии не должно быть ниже 16-18 мм рт.ст.

В/в инфузия ингибиторов фосфодиэстеразы III обычно используется при тяжелой сердечной недостаточности или кардиогенном шоке, адекватно не отвечающих на стандартное лечение прессорными аминами.Амринон достаточно часто вызывает тромбоцитопению, к нему может быстрого развиться тахифилаксия. Недавно было показано, что применение милринона при утяжелении хронической сердечной недостаточности не приводит к улучшению клинического течения заболевания, но сопровождается увеличением частоты стойкой артериальной гипотензии, требующей лечения, и суправентрикулярных аритмий.

**Средства, повышающие сродство сократительных миофибрилл кардиомиоцитов к кальцию.** Единственным препаратом этой группы, дошедшим до стадии широкого клинического применения при ОСН, является левосимендан. Его положительное инотропное действие не сопровождается ощутимым повышением потребности миокарда в кислороде и увеличением симпатических влияний на миокард. Другие возможные механизмы действия - селективное угнетение фосфодиэстеразы III, активация калиевых каналов. Левосимендан обладает вазодилятирующим и антиишемическим действием; из-за наличия длительно действующего активного метаболита эффект сохраняется некоторое время после прекращения введения препарата. В сравнительно небольшом (504 больных) рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании с использованием плацебо, выполненном в России, эффективность и безопасность 6-часовой в/в инфузиилевосимендана продемонстрирована у больных с

левожелудочковой недостаточностью после недавно перенесенного инфаркта миокарда. При этом наряду с симптоматическим улучшением было отмечено уменьшение общей смертности этих больных, заметное через 2 нед и сохранявшееся как минимум 6 мес после начала лечения. 24-часовая инфузия препарата приводила к гемодинамическому и симптоматическому улучшению и предупреждала повторные эпизоды утяжеления заболевания при выраженной

сердечной недостаточности.

**Дигоксин** имеет ограниченное значение в лечении ОСН. Препарат отличается малой терапевтической широтой и способен вызвать тяжелые желудочковые аритмии, особенно при наличии гипокалиемии. Его свойство замедлять атриовентрикулярную проводимость используется для уменьшения частоты сокращений желудочков у больных с сохраняющейся мерцательной аритмией или трепетанием предсердий.

**Вазодилятаторы** способны быстро уменьшить пред- и постнагрузку за счет расширения вен и артериол, что приводит к уменьшению давления в капиллярах легких, снижению периферического сосудистого сопротивления и АД. Их нельзя использовать при артериальной гипотензии.

**Нитроглицерин** вызывает раслабление гладкомышечных клеток стенки сосудов, что приводит к дилятации артериол и вен, включая сосуды сердца. При приеме препарата под язык эффект возникает через1-2 мин и может продолжаться вплоть до 30 мин. При ОСН это наиболее быстрый и доступный способ уменьшить острые проявления заболевания- если систолическое АД выше 100 мм рт. ст., надо начать принимать нитроглицерин под язык (по 1 таблетке, содержащий 0,3-0,4 мг лекарственного вещества, каждые 5-10 минут) до появления возможности проводить его в/в инфузию. Внутривеннаяинфузия нитроглицерина обычно начинается с 10-20 мкг/мин и увеличивается на 5-10 мкг/мин каждые 5-10 мин до получения желаемого гемодинамического или клинического эффекта. Низкие дозы препарата (30-40 мкг/мин) в основном вызывают венодилятацию, более высокие (150-500 мкг/мин) приводят также к расширению артериол. При поддержании постоянной концентрации нитратов в крови более 16-24 ч к ним развивается толерантность. Нитраты эффективны при ишемии миокарда, неотложных состояниях, возникших в связи с артериальной гипертензией или при застойной сердечной недостаточностью (в т.ч. при митральной или аортальной регургитации).При их использовании следует избегать артериальной гипотензии (ее вероятность повышена при гиповолемии, нижней локализации инфаркта

миокарда, правожелудочковой недостаточности). Гипотония, возникшая при использовании нитратов, обычно устраняется в/в введением жидкости, сочетание брадикардии и гипотонии - атропином. Они могут также способствовать возникновению или усугублению тахикардии, брадикардии, нарушению вентиляционно перфузионных отношений в легких и головной боли. Нитраты считаются противопоказанными при выраженной сократительной дисфункции правого желудочка, когда его выброс зависит от преднагрузки, при

систолическом АД ниже 90 мм рт. ст., а также при ЧСС менее 50 уд.в мин или выраженной тахикардии.

**Нитропруссид натрия** по влиянию на артериолы и вены похож на нитроглицерин. Он обычно вводится в дозах 0,1-5 мкг/кг вмин (в отдельных случаях вплоть до 10 мкг/кг в мин) и не должен находиться на свету. Используется для лечения неотложных состояний, возникающих при тяжелой сердечной недостаточности (особенно связанной с аортальной или митральной регургитацией) и артериальной гипертензии. Есть данные об увеличении симптоматической эффективности (но не исходов) при лечении состояний с низким сердечным выбросом и высоким периферическим сопротивлением, не отвечающих на допамин. Нитропруссид натрия не стоит использовать при сохраняющейся ишемии миокарда, поскольку от способенухудшить кровообращение в зонах кровоснабжения существенно стенозированныхэпикардиальных коронарных артерий. При гиповолемиинитропруссид натрия также, как и нитраты, способен вызвать значительное снижение АД с рефлекторной тахикардией, поэтому давление заполнения левого желудочка должно составлять не менее 16-18 мм рт.ст. Другие побочные эффекты включают усугубление гипоксемии при заболеваниях легких (за счет устранения гипоксической констрикции легочных артериол), головную боль, тошноту, рвоту и спазмы в животе. При печеночной или почечной недостаточности, а также при введении нитропруссида натрия в дозе более 3 мкг/кг вмин в течение более 72 ч, возможно накопление в крови цианида или тиоцианата. Интоксикация цианидом проявляется возникновением метаболического ацидоза. При концентрациях тиоцианата>12 мг/дл возникают заторможенность, гиперрефлексия и судороги. Лечение заключается в немедленном прекращении инфузии препарата, в тяжелых случаях вводится тиосульфат натрия.

**При декомпенсированной сердечной недостаточности** изучается эффективность ряда новых вазодилятаторов - антагонистов рецептора эндотелина и нитрийуретических пептидов. Один из препаратов, относящихся в последней

группе (незиритид), у больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью по влиянию на параметры гемодинамики и клинические симптоты как минимум уступал нитроглицерину при меньшей частоте побочных эффектов. Влияние незиритида на смертность еще не определено.

**Морфин** - наркотический анальгетик, который помимо анальгезирующего, седативного действий и увеличения вагусного тонуса, вызывает венодилятацию. Его рассматривают как средство выбора для купирования отека легких и устранения боли в грудной клетке, связанной с ишемией миокарда и не проходящей после повторного приема нитроглицерина под язык. К основным побочным эффектам относятся брадикардия, тошнота и рвота (устраняются атропином), угнетение дыхания, а также возникновение или усугубление артериальной гипотензии у больных с гиповолемией (обычно устраняется приподниманием ног и в/в введением жидкости). Вводится в/в небольшими дозами (10 мг препарата разводят как минимум в 10 мл физиологического раствора, вводят в/в медленно около 5 мг, далее при необходимости по 2-4 мг с интервалами как минимум 5 мин до достижения эффекта).

**Фуросемид** - петлевой диуретик, обладающий прямым венодилятирующим действием. Последний эффект наступает в пределах первых 5 мин после в/в введения, в то время как увеличение отделения мочи происходит позднее. Первоначальная доза составляет 0,5-1 мг/кг в/в. При необходимости введение обычно повторяют через 1-4 ч.

**Бета-адреноблокаторы**. Использование препаратов этой группы при ОСН, связанной с нарушением сократительной способности миокарда, противопоказано. Вместе с тем в отдельных случаях, когда отек легких возникает у больного с субаортальным или изолированным митральным стенозом и связан с возникновением тахисистолии, часто в сочетании с повышенным АД, введение бета-адреноблокатора способствует купированию симптомов заболевания.Дляв/в применения в России доступно три препарата - пропранолол, метопролол и эсмолол. Первые два вводят небольными дозами с интервалами, достаточными для оценки эффективности и безопасности предыдущей дозы (изменений АД, ЧСС, внутрисердечной проводимости, проявлений ОСН). Эсмолол обладает очень коротким периодом полувыведения (2-9 мин), поэтому у острых больных с высоким риском осложнений его использование считается предпочтительным.

**Кардиотонические средства подразделяют на:**

1.сердечные гликозиды;

2.кардиотонические средства негликозидной структуры.

**СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ**

Дигитоксин, дигоксин (Ланоксин, Ланикор, Диланацин), ланатозид С (Целанид, Изоланид), уабаин (Строфантин К), коргликон.

Сердечные гликозиды относятся к соединениям стероидной структуры, выде­ленным из растительного сырья. Настои наперстянки, содержащие сердечные гликозиды, издавна использовались в народной медицине для устранения отеков и чувства перебоев в работе сердца.

Сердечные гликозиды получают из растительного лекарственного сырья, в частности, из различных видов наперстянки (пурпуровой, ржавой и шерстистой»), из строфанта (гладкого, Комбе), ландыша, морского лука и др.

Сердечные гликозиды состоят из несахаристой части (агликона или генина) и Сахаров (гликона). Агликон имеет стероидную структуру (циклопентанпер-гидрофенантрена) и у большинства гликозидов связан с ненасыщенным лакта-новым кольцом. Структура агликона определяет фармакодинамические свойст­ва сердечных гликозидов, в том числе их главное действие — кардиотоническое. Растворимость в воде, липидах и, как следствие, способность всасываться в кишечнике, биодоступность, способность к кумуляции, экскреция определяются сахаристой частью, которая оказывает также влияние на активность и токсичность сердечных гликозидов.

**Сердечные гликозиды, действуя на миокард, вызывают следующие основные эффекты.**

**Положительный инотропный эффект** (от греч. inos — волокно, мускул; tropos — направление) — увеличение силы сердечных сокращений (усиле­ние и укорочение систолы). Этот эффект связан с прямым действием сердечных гликозидов на кардиомиоциты.

«Мишенью» для сердечных гликозидов является магнийзависимаяNa+, К+-АТФаза, локализованная в мембране кардиомиоцитов. Этот фермент осу­ществляет транспорт ионов Na+ из клетки в обмен на К+, который поступает в клетку.

Сердечные гликозиды ингибируют Na+, К+-АТФазу, вследствие чего наруша­ется перенос ионов через клеточную мембрану. Это приводит к снижению кон­центрации ионов К+ и увеличению концентрации ионов Na+ в цитоплазме кар­диомиоцитов. В кардиомиоцитах в норме происходит обмен ионов Са2+ (выводятся из клетки) на ионы Na+ (поступают в клетку). При этом ионы Na+ поступают в клетку по градиенту концентрации. При уменьшении градиента концентрации для ионов Na+ (вследствие повышения концентрации Na+ в клетке) активность этого обмена снижается и концентрация ионов Са2+ в цитоплазме клетки возрастает. Вследствие этого большее количество Са2+депонируется в саркоплазматическом ретикулуме и высвобождается из него в цитоплазму при деполяризации мембраны. Ионы Са2+ связываются с тропонином С тропонин-тропомиозинового комплекса кардиомиоцитов и, изменяя конформацию этого комплекса, устраняют его тормозное влияние на взаимодействие актина и миозина. Таким образом, повышение концентрации ионов кальция приводит к большей активности сократительных белков и, как следствие, к увеличению силы сердечных сокращений. Повышение сердечного выброса приводит к улучшению кровоснабжения органов и тканей, нормализуется гемодинамика самого миокарда.

**Отрицательный хронотропный эффект** (от греч. chronos — время) — урежение сокращений сердца и удлинение диастолы, связанное с усилени­ем парасимпатических влияний на сердце (повышением тонуса вагуса). Отрица­тельное хронотропное действие сердечных гликозидов устраняется атропином. Вследствие урежения сердечных сокращений и удлинения диастолы создаются условия, благоприятствующие восстановлению энергетических ресурсов миокарда во время диастолы. Устанавливается более экономный режим работы сердца (без увеличения потребления миокардом кислорода).

**Отрицательный дромотропный эффект** (от греч. dromos — дорога). Сердечные гликозиды оказывают как прямое, так и связанное с повышением тонуса вагуса угнетающее влияние на проводящую систему сердца.

Сердечные гликозиды угнетают проводимость атриовентрикулярного узла, уменьша­ют скорость проведения возбуждения от синусового узла («водителя ритма») к миокарду.

В токсических дозах сердечные гликозиды могут вызвать полный атриовентрикулярный блок.

В больших дозах сердечные гликозиды повышают автоматизм кардиомиоцитов (повышается автоматизм в волокнах Пуркинье), что может привести к об­разованию эктопических (дополнительных) очагов возбуждения и появлению дополнительных внеочередных сокращений (экстрасистол).

В небольших дозах сердечные гликозиды снижают порог возбудимости миокарда в ответ на стимулы (увеличивают возбудимость миокарда — положительный батмотропный эффект, от греч. eathmos — порог). В больших дозах сердечные гликозиды понижают возбудимость.

При сердечной недостаточности сердечные гликозиды повышают силу и уменьшают частоту сокращений миокарда (сокращения становятся более сильными и редкими). При этом увеличивается ударный объем и сердечный выброс, улучша­ется кровоснабжение и оксигенация органов и тканей, увеличивается почечный кровоток и уменьшается задержка жидкости в организме, снижается венозное давление и застой крови в венозной системе. В результате исчезают отеки, одышка, повышается диурез. Кроме того, сердечные гликозиды оказывают прямое влияние на почки. Блокада Na+,K+-ATOa3b приводит к торможению реабсорбции натрия и усилению диуреза.

Препараты сердечных гликозидов получают из растительного сырья. В медицинской практике применяют индивидуальные сердечные гликозиды и их полусинтетические производные, а также галеновые и новогаленовые препараты (порошки, настои, настойки, экстракты).

Поскольку сердечные гликозиды являются сильнодействующими веществами, а их препараты могут существенно различаться по активности, перед применением препаратов проводят их биологическую стандартизацию — оценку активности в сравнении со стандартным препаратом. Обычно активность препаратов определяют в опытах на лягушках и выражают в лягушачьих единицах действия (ЛЕД). Одна ЛЕД соответствует минимальной дозе стандартного препарата, в которой он вызывает остановку сердца в систоле у большинства подопытных лягушек. Так, 1 г листьев наперстянки должен содержать 50-66 ЛЕД, 1 г дигитокси-на — 8000-10 000 ЛЕД, 1 г целанида — 14 000-16 000 ЛЕД, а 1 г строфантина -44 000-56 000 ЛЕД. Кроме того, используют кошачьи (КЕД) и голубиные (ГЕД) единицы действия.

Сердечные гликозиды различаются не только по их биологической активности, но и по фармакокинетическим свойствам (скорости и степени всасывания, характеру элиминации), а также по способности к кумуляции при повторном вве­дении. Различаются они по скорости развития эффекта и продолжительности действия.

**Дигитоксин**— гликозид, содержащийся в листьях наперстянки пурпуро­вой {Digitalispurpurea), является липофильным неполярным соединением, поэтому почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность его составляет 95—100%. С белками плазмы крови связывается на 90—97%. Диги­токсинметаболизируется в печени и в виде метаболитов выводится с мочой, а также частично экскретируется с желчью в кишечник, где подвергается энтероге-патической рециркуляции (снова реабсорбируется и поступает в печень); t1/2 со­ставляет 4—7 дней.

Назначают дигитоксин внутрь в виде таблеток при хронической сердечной недостаточности и наджелудочковыхтахиаритмиях. Препарат начинает действо­вать через 2—4 ч (латентный период) после приема, максимальный эффект отме­чается через 8—12 ч, продолжительность действия после однократно введенной дозы составляет 14-21 день. Так как дигитоксин в значительной степени связы­вается с белками, медленно инактивируется и выводится из организма, он обла­дает выраженной способностью к материальной кумуляции.

**Дигоксин** — гликозид наперстянки шерстистой (Digitalislanata), по сравнению с дигитоксином обладает меньшей липофильностью (большей полярностью). Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Степень и скорость всасывания из таблеток, выпускаемых различными фирмами, могут быть различными. Биодоступностьдигоксина при введении внутрь составляет 60-85%. Дигоксин в меньшей степени, чем дигитоксин связывается с белками плазмы крови (на 25-30%). Метаболизируетсядигоксин только в небольшой степени и в неизмененном виде (70—80% от принятой дозы) выводится почками; t — 32-48 ч. У больных с хронической почечной недостаточностью почечный клиренс дигоксина снижается, что требует уменьшения дозы.

Дигоксин — основной препарат сердечных гликозидов в клинической практике. Дигоксин применяется при наджелудочковыхтахиаритмиях (мерцательная аритмия предсердий, пароксизмальная тахикардия).

Антиаритмическое действие препарата связано с угнетением атриовентрикулярной проводимости, вследствие чего уменьшается количество импульсов, поступающих от предсердий к желудочкам и нормализуется ритм сокращений желудочков. При этом не происходит устранения аритмии предсердий. Назначают дигоксин внутрь и внутривенно. Дигоксин применяют при хронической и острой (вводят внутривенно) сердеч­ной недостаточности. При хронической сердечной недостаточности препарат назначают внутрь в виде таблеток. Кардиотонический эффект при приеме внутрь развивается через 1—2 ч и достигает максимума в течение 8 ч. При внутривенном введении действие наступает через 20—30 мин и достигает максимума через 3 ч. Действие после прекращения приема препарата при ненарушенной функции по­чек продолжается от 2 до 7 дней. В связи с меньшей способностью связываться с белками и более быстрым по сравнению с дигитоксином выведением из организ­ма дигоксин меньше кумулирует.

**Для лечения хронической сердечной недостаточности дигоксин** применяют в дозах, обеспечивающих стабильную терапевтическую концентрацию в крови (0,8-2 нг/мл). При этом вначале назначают нагрузочную («насыщающую») дозу, а за­тем малые поддерживающие дозы. Индивидуальная «насыщающая» суточная доза сердечных гликозидов — доза, при которой достигается оптимальный эффект без признаков интоксикации. Эта доза достигается эмпирически и может не совпа­дать со средней «насыщающей» суточной дозой, рассчитанной по массе тела для большинства больных. При достижении «насыщения» (уменьшение частоты сер­дечных сокращений до 60—70 уд./мин, уменьшение отеков и одышки) использу­ются индивидуальные поддерживающие дозы. Определение концентраций дигок­сина в крови (мониторинг) позволяет оптимизировать дозирование препарата и предупредить появление токсических эффектов.

При невозможности проведения мониторинга достижение «насыщения» про­водится с использованием специальных схем дигитализации (быстрая и медлен­ная дигитализация) при постоянном ЭКГ-контроле. Наиболее безопасна и по­этому более распространена медленная схема дигитализации (малыми дозами в течение 7-14 дней).

**ЛанатозидС**- первичный (генуинный) гликозид из листьев наперс­тянки шерстистой (Digitalislanata), по химической структуре, физико-хи­мическим и фармакокинетическим свойствам сходен с дигоксином. При введе­нии внутрь всасывается несколько в меньшей степени (биодоступность составляет 30-40%). Связывается с белками плазмы крови на 20—25%.

Метаболизируется с образованием дигоксина и метаболитов. Выводится почками в неизмененном виде, в виде дигоксина и метаболитов, t — 28-36 ч.

Показания к применению такие же, как у дигоксина. Оказывает более «мягкий» эффект (лучше переносит­ся пожилыми больными).

**Строфантин**— сердечный гликозид, выделенный из семян строфанта глад­кого (Strophantusgratus) и строфанта Комбе (StrophantusKombe) является полярным соединением, практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Поэтому препарат вводят внутривенно. Действие строфантина начинается через 5—10 мин, достигая максимума через 15—30 мин. Выводится почками в неизме­ненном виде. Полностью выводится из организма в течение 24 ч. Строфантин практически не связывается с белками плазмы крови и не кумулирует в организ­ме. Препарат оказывает быстрое и короткое действие, превосходит по активнос­ти препараты наперстянки. Применяют при острой сердечной недостаточности, вводят внутривенно медленно в растворе глюкозы.

**Коргликон** — препарат, содержащий сумму гликозидов из листьев ланды­ша (Convallariamajalis). По характеру действия и фармакокинетическим свойствам близок к строфантину. Оказывает несколько более продолжительное действие. Применяют при острой сердечной недостаточности. Вводят внутривенно медлен­но (в растворе глюкозы).

Сердечные гликозиды обладают небольшой широтой терапевтического действия, поэтому токсическое действие сердечных гликозидов (гликозидная интоксикация) проявляется довольно часто.

При передозировке сердечных гликозидов возникают как кардиальные, так и экстракардиальные нарушения.

**Основные кардиальные эффекты гликозидной интоксикации:**

аритмии, часто в виде желудочковых экстрасистол (дополнительных сокра­щений), возникающих после определенного числа (одного или двух) нормаль­ных сердечных сокращений (бигеминия — экстрасистола после каждого нормаль­ного сердечного сокращения, тригеминия — экстрасистола после каждых двух нормальных сокращений сердца). Причина экстрасистолии связана со снижени­ем в волокнах Пуркинье уровня ионов калия и повышением автоматизма, а также с чрезмерным повышением внутриклеточной концентрации Са2+.

Наиболее частой причиной смерти при интоксикации сердечными гликозидами является фибрилляция (мерцание) желудочков. При этом возникают беспорядочные несинхронные сокращения отдельных пучков мышечных волокон с частотой 450—600 в минуту, вследствие чего сердце перестает функционировать.

**Основные некардиальные эффекты гликозидной интоксикации:**

диспепсия: тошнота, рвота (возникают в основном из-за возбуждения пус­ковой зоны рвотного центра);

нарушение зрения (ксантопсия) — видение окружающих предметов в желто-зеленом цвете, связанное с токсическим действием сердечных гликозидов на зри­тельные нервы;

психические нарушения: возбуждение, галлюцинации.

Кроме того, отмечаются утомляемость, мышечная слабость, головная боль,

кожные высыпания.

Факторами, повышающими риск возникновения интоксикации, являются ги-покалиемия и гипомагнийемия.

**Для устранения токсических эффектов сердечных гликозидов применяют:**

для устранения желудочковых экстрасистол — антиаритмические средства блокаторы натриевых каналов (фенитоин, лидокаин), при предсердно-желудоч-ковом блоке для устранения влияния вагуса на сердце назначают атропин;

для восполнения дефицита ионов магния и калия — препараты калия и магния (калия хлорид, панангин, аспаркам);

для связывания ионов кальция вводят внутривенно динатриевую соль ЭДТА;

для восстановления активности Na+, К+-АТФазы — донатор сульфгидрильных групп унитиол.

В качестве антидота при интоксикации препаратами наперстянки (дигоксин, дигитоксин) используют препарат антител к дигоксину (Дигибинд).

**КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НЕГЛИКОЗИДНОЙ СТРУКТУРЫ**

Препараты негликозидной структуры появились в клинической практике в 80-е гг. Надежды на то, что эти кардиотонические средства заменят сердечные гликозиды при хронической сердечной недостаточности не оправдались, так как их длительное применение сопровождалось повышением летальности. Поэтому в настоящее время они в основном применяются кратковременно при острой сердечной недостаточности.

**К кардиотоническим средствам негликозидной структуры относятся:**

а) стимуляторы β-адренорецепторов сердца (β х-адреномиметики) — Добутамин (Добутрекс), допамин (Дофамин, Допмин);

б) ингибиторы фосфодиэстеразы — Милринон.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Группа препаратов*** | ***Международное название препаратов*** | ***Доза и кратность приема в сутки*** |
| *иАПФ* | *КаптоприлЭналаприлЦилазаприлПериндоприлКвинаприлРамиприлФозиноприлТрандолаприл* | *6,25–50 мг 3 раза10–20 1 раз0,5–5 мг 1 раз2–4 1 раз5–40 1–2 раза2,5–5 1 раз5–20 1–2 раза0,5–1,5 1 раз* |
| *Диуретики* | *ГипотиазидХлорталидонФуросемидЭтакриновая кислота* | *25–100 мг/ сут25–100 мг/ сут20–100 мг/ сут5–100 мг/ сут* |
| *Антагонисты альдостерона* | *Спиронолактон, верошпирон, альдактон* | *25–100 мг/ сут* |
| *Сердечные гликозиды* | *Дигоксин* | *0,125–0,250 мг/ сут* |
| *β-адреноблокаторы* | *МетопрололБисопрололКарведилолНебиволол* | *6,25–100 мг/ сут1,25–10 мг/ сут6,25–50 мг/ сут5- 10 мг/сут* |
| *Блокаторы кальциевых каналов* | *Верапамил SRДилтиаземАмлодипин* | *40–120 мг 2 раза30–90 мг 3 раза2,5–5 1 раз* |
| *Периферические вазодилататоры* | *Нитроглицерин (таблетки)Нитроглицерин (мазь)Нитроглицерин (пластырь)ИзосорбидадинитратМоночинкве, Оликард-ретардНитропруссид натрияГидралазин* | *6,5–19,5 мг 3 раза1- 5 см 4 раза5–30 мг 1–2 раза10–60 мг 4–6 раз40–50 мг 1 раз0,5–10 мкг/ кг/мин25–75 мг 3–4 раза* |

**Добутамин**— относительно избирательно стимулирует β1-адренорецепторы миокарда (рис.), вследствие чего повышает силу и частоту сердечных сокращений (при этом частота сокращений повышается в меньшей степени). Пре­парат вводят внутривенно (капельно) при острой сердечной недостаточности. Из побочных эффектов возможны: тахикардия, аритмия.

**Допамин** — препарат дофамина, который является предшественником но-радреналина. Допамин стимулирует β1-адренорецепторы сердца и повышает силу и частоту сердечных сокращений. Кроме того, стимулирует дофаминовые рецеп­торы, что приводит к расширению сосудов почек, сосудов внутренних органов. Это действие допамина проявляется уже в небольших дозах. В высоких дозах допамин стимулирует α1-адренорецепторы, вызывает сужение периферических сосудов и повышение артериального давления.

Применяют допамин при кардиогенном шоке, септическом шоке. Вводят внут­ривенно капельно. Препарат может вызвать тошноту, рвоту, сужение перифери­ческих сосудов, тахикардию, при превышении дозы — аритмии.

**Милринон** — ингибитор фосфодиэстеразы III (фосфодиэстеразыцАМФ) вызывает увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ, предотвращая его превращение в 5-АМФ (рис.). Это приводит к повышению концентра­ции ионов Са2+ в кардиомиоцитах и усилению сокращений миокарда. Оказыва­ет сосудорасширяющее действие. Показанием к применению является острая сердечная недостаточность. Вследствие выраженных побочных эффектов, в том числе способности вызывать аритмии (аритмогенное действие), препарат исполь­зуют редко.

***Основные препараты, применяемые для лечения ХСН у пожилых***

**Антиангинальные средства**

Препараты этой группы используют для лечения и профилактики тяжелого [заболевания сердечно-сосудистой системы](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D17485&sa=D&ust=1550937688949000) - ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений (инфаркт миокарда).

В основе патогенеза ИБС лежит дисбаланс между поступлением кислорода в миокард и его потребностью. Основными путями фармакологической ликвидации этого дисбаланса являются: расширение коронарных сосудов, способствующее увеличению коронарного кровотока, снижение потребности миокарда в кислороде, повышение устойчивости миокарда к гипоксии и нормализация реологических свойств крови.

По механизму действия выделяют несколько групп [антиангинальных](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16840&sa=D&ust=1550937688950000) средств:

1) уменьшающие потребность миокарда в кислороде (b- [адреноблокаторы](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25418&sa=D&ust=1550937688950000));

2) повышающие доставку кислорода к сердцу ([коронарорасширяющие](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25149&sa=D&ust=1550937688951000) средства [миотропного](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16878&sa=D&ust=1550937688951000),[спазмолитического](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16877&sa=D&ust=1550937688951000) и аденозинового типа действия);

3) снижающие потребность миокарда в кислороде и увеличивающие доставку кислорода к сердцу ([нитраты](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688952000), [антагонисты кальция](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D24884&sa=D&ust=1550937688953000)).

К [антиангинальным](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16840&sa=D&ust=1550937688953000) препаратам предъявляется ряд требований: они должны обладать [антиагрегационной](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16849&sa=D&ust=1550937688953000) активностью, способствовать образованию коллатералей, не давать синдрома "обкрадывания", не оказывать отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен.

В современной кардиологии в лечении и профилактике ИБС ведущими средствами являются [нитраты](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688954000), р-адреноблокаторы и [антагонисты кальция](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D24884&sa=D&ust=1550937688954000).

b-адреноблокаторы: неселективные, блокирующие b1- и b2-адренорецепторы - *[пропранолол](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D270&sa=D&ust=1550937688955000)* (*[анаприлин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D31&sa=D&ust=1550937688955000), [обзидан](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1391&sa=D&ust=1550937688955000)*) и кардиоселективные, блокирующие в основном b1-адренорецепторы - [*атенолол*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D243&sa=D&ust=1550937688956000) ([*тенормин*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1761&sa=D&ust=1550937688956000)), [*метопролол*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1230&sa=D&ust=1550937688956000) ([*беталок*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D324&sa=D&ust=1550937688956000)), [*талинолол*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D14797&sa=D&ust=1550937688957000)([*корданум*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D23468&sa=D&ust=1550937688957000)), [*ацебутолол*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D14399&sa=D&ust=1550937688958000) ([*сектраль*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1642&sa=D&ust=1550937688958000)). Блокируя b1-адренорецепторы, препараты снижают симпати-ческие влияния на сердце и тормозят все его функции (автоматизм, проводимость, возбудимость, сократимость). Это уменьшает работу сердечной мышцы и потребность ее в кислороде. b-Адреноблокаторы особенно хорошо действуют при физической и эмоциональной нагрузке. Препараты не обладают [коронарорасширяющим](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25149&sa=D&ust=1550937688958000) действием, а даже вызывают сужение

интактных неповрежденных сосудов, обеспечивая иногда перераспределение кровотока в пользу ишемизированного участка. Однако, если ведущим фактором стенокардии является коронароспазм, применение b-адреноблокаторов противопоказано.

Препараты усиливают коллатеральный кровоток, обладают [антиагрегационным](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16849&sa=D&ust=1550937688959000) действием, предупреждают тахикардию, уменьшают накопление ионов кальция в ишемизированном участке. b- [Адреноблокаторы](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25418&sa=D&ust=1550937688959000) продлевают жизнь больных, перенесших инфаркт миокарда.

Осложнения. Блокада b2-адренорецепторов может вызвать [бронхоспазм](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D19240&sa=D&ust=1550937688960000) и нарушение микроциркуляции в конечностях (похолодание и боли при ходьбе). Блокада b1-адренорецепторов может дать резкую брадикардию, снижает сократимость миокарда, что обусловливает опасность развития сердечной недостаточности. Действие на ЦНС

проявляется угнетением, слабостью, [утомляемостью](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D20360&sa=D&ust=1550937688960000), у некоторых пациентов - [депрессией](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D18441&sa=D&ust=1550937688961000). Большинство препаратов раздражает ЖКТ, снижает функцию щитовидной железы, вызывает [гипогликемию](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25272&sa=D&ust=1550937688961000). Отменяют препараты постепенно, в течение 10-14 дней, во избежание возникновения синдрома отмены.

**Препараты, увеличивающие доставку кислорода к сердцу**

Эти вещества непосредственно расширяют коронарные сосуды (как и сосуды других органов) и увеличивают коронарный кровоток. Препараты применяются как дополнительные средства, действуют через 3-6 дней, способствуют образованию коллатералей, обладают [антиагрегационной](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16849&sa=D&ust=1550937688961000) активностью, но могут вызвать тахикардию и синдром "обкрадывания", который возникает за счет расширения здоровых сосудов миокарда, что приводит к недостаточному снабжению кровью ишемизированного участка.

Механизмы [коронарорасширяющего](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25149&sa=D&ust=1550937688962000) действия могут быть различны. Так, *[папаверин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D15799&sa=D&ust=1550937688962000),*[*пентоксифиллин*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1468&sa=D&ust=1550937688962000) (*[трентал](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1816&sa=D&ust=1550937688963000)*).блокируя фосфодиэстеразу, увеличивают цАМФ, который связывает свободный кальций внутри клетки, и происходит расслабление гладкой мускулатуры сосудов.  [Пентоксифиллин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1468&sa=D&ust=1550937688963000) ([трентал](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1816&sa=D&ust=1550937688963000)) также блокирует аденозиновые рецепторы. *[Дипиридамол](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D14865&sa=D&ust=1550937688964000)* снижает обратный захват аденозина в клетки и уменьшает ферментативное разрушение аденозина, в результате увеличивается его количество в крови, происходит расширение сосудов. Препарат способствует

высвобождению простациклина из эндотелиальных клеток и обладает выраженным [антиагрегационным](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16849&sa=D&ust=1550937688964000) действием.

[Пентоксифиллин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1468&sa=D&ust=1550937688965000) ([трентал](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1816&sa=D&ust=1550937688965000)) улучшает микроциркуляцию и применяется при нарушениях кровообращения конечностей, головного мозга, диабетических [ангиопатиях](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D19088&sa=D&ust=1550937688966000), снижает агрегацию тромбоцитов.

К препаратам рефлекторного действия относится *[валидол](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D838&sa=D&ust=1550937688966000)*,который представляет собой 25-30% раствор [ментола](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D2911&sa=D&ust=1550937688966000) в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Препарат применяют под язык, в виде таблеток, капсул или раствора (капли на сахар). Раздражая холодовые рецепторы полости рта, [валидол](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D838&sa=D&ust=1550937688967000) рефлекторно снимает спазм коронарных сосудов; также оказывает [успокаивающее](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16900&sa=D&ust=1550937688967000) действие. Применяют препарат при легких приступах стенокардии, при [неврозах](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D18458&sa=D&ust=1550937688968000), морской и воздушной болезни.

**Средства, снижающие потребность сердца в кислороде и повышающие доставку кислорода к миокарду**

К этой группе относятся [нитраты](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688968000) и [антагонисты кальция](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D24884&sa=D&ust=1550937688969000).

Органические [нитраты](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688969000) более ста лет применяются для лечения ишемической болезни сердца. В настоящее время они являются средствами первого ряда для купирования приступа стенокардии и лечения ее. Ведущее место среди них занимает [*нитроглицерин*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1353&sa=D&ust=1550937688970000). Действует быстро (через 1-3 мин), коротко (25-30 мин), назначается под язык для купирования приступа стенокардии. Существуют и пролонгированные формы [нитроглицерина](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1353&sa=D&ust=1550937688970000), обеспечивающие длительный эффект, применяемые для предупреждения приступов.

*Сустак,*[*нитро мак*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1350&sa=D&ust=1550937688970000)*, [нитронг](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1349&sa=D&ust=1550937688971000), [изосорбиддинитрат](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D9463&sa=D&ust=1550937688971000)* (*[нитросорбид](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1359&sa=D&ust=1550937688971000)*) - [нитраты](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688972000), действующие длительно по 6-10 ч. [Нитроглицерин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1353&sa=D&ust=1550937688972000) снижает центральное симпатическое влияние на сердце и сосуды, но оказывает и прямое [сосудорасширяющее](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16841&sa=D&ust=1550937688973000) действие. Препарат, являясь активным периферическим [вазодилататором](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D17392&sa=D&ust=1550937688973000), расширяет артериолы и венулы, больше венулы, что уменьшает венозный возврат крови к сердцу и преднагрузку. Умеренное расширение артериол способствует снижению артериального давления и постнагрузки. Все это приводит к уменьшению объема полостей сердца, давления в них, снижению диастолического напряжения стенки миокарда, и в итоге облегчается его работа и уменьшается потребность в кислороде, а также улучшается коронарный кровоток субэндокардиальной области. [Нитраты](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688973000) вызывают прямое расширяющее действие на коллатерали,

крупные коронарные артерии и способствуют перераспределению коронарного кровотока в пользу ишемизированного  участка. Прямое [сосудорасширяющее](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16841&sa=D&ust=1550937688974000) действие [нитратов](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688974000) связано с образованием эндотелиального релаксирующего фактора (NO). В эндотелии здоровых сосудов имеется активное [сосудорасширяющее](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16841&sa=D&ust=1550937688975000) вещество - эндотелиальный релаксирующий фактор (ЭРФ) - короткодействующий радикал - NO (оксид азота). Высвобождаясь из эпителия, он стимулирует гуанилатциклазу с повышением уровня цГМФ, снижает содержание свободного кальция в цитоплазме мышечных клеток, расширяет сосуды и угнетает агрегацию тромбоцитов.

[Нитраты](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688975000) в процессе сложной биотрансформации высвобождают оксид азота (NO), пополняя его содержание в стенке сосуда, возмещая дефицит ЭРФ. [Нитроглицерин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1353&sa=D&ust=1550937688976000) расширяет также сосуды мозга и внутренних органов, снижает тонус гладких мышц бронхов, пищеварительного тракта и других внутренних органов.

Нежелательные эффекты проявляются снижением артериального давления, вплоть до коллапса (препарат надо принимать сидя), рефлекторной тахикардией, головной болью, головокружением, шумом в ушах. При лечении [нитратами](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688976000) может возникнуть привыкание (толерантность). При применении сублингвально или в виде аппликаций толерантность развивается медленнее.

[*Молсидомин*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1268&sa=D&ust=1550937688977000) (*[корватон](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1089&sa=D&ust=1550937688977000)*) - обладает таким же действием, как [нитраты](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688977000): является периферическим [вазодилататором](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D17392&sa=D&ust=1550937688978000), восстанавливает нарушенное равновесие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Препарат быстро освобождает NO; по сравнению с [нитратами](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25433&sa=D&ust=1550937688978000) практически не развивается привыкание. [Молсидомин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1268&sa=D&ust=1550937688978000) назначают внутрь, эффект наступает через 20 мин; при сублингвальном введении - через 5-10 мин. Осложнения проявляются в виде головных болей и небольшого понижения артериального давления.

[Антагонисты кальция](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D24884&sa=D&ust=1550937688979000) - "[блокаторы медленных кальциевых каналов](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25362&sa=D&ust=1550937688979000)".

К этой группе относятся *[верапамил](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D448&sa=D&ust=1550937688979000)* (*[изоптин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D906&sa=D&ust=1550937688980000)*), *[нифедипин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1363&sa=D&ust=1550937688980000)* (*[коринфар](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1095&sa=D&ust=1550937688980000)*), *[дилтиазем](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D794&sa=D&ust=1550937688980000)* и другие. Препараты тормозят в сердце и сосудах (коронарных и периферических) прохождение ионов кальция через медленные каналы. В результате снижается уровень свободного кальция в мышечных клетках сердца, уменьшается сократимость миокарда, его работа и потребность в кислороде. Влияние [антагонистов кальция](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D24884&sa=D&ust=1550937688981000) на стенку коронарных сосудов ведет к их расширению, увеличению доставки кислорода к сердцу и улучшению коронарного кровотока. Дилатация периферических сосудов способствует снижению артериального давления и "постнагрузки" на сердце (за счет снижения сопротивления току крови), что также приводит к уменьшению работы миокарда. [Антагонисты кальция](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D24884&sa=D&ust=1550937688981000) обладают [антиагрегационным](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16849&sa=D&ust=1550937688981000) эффектом, способствуют образованию коллатералей и улучшают мозговое кровообращение.

[*Верапамил*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D448&sa=D&ust=1550937688982000) (*[изоптин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D906&sa=D&ust=1550937688982000)*), снижая автоматизм синусного узла и атривентрикулярную проводимость, оказывает [противоаритмическое](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D24844&sa=D&ust=1550937688982000) действие и широко применяется при предсердных тахикардиях. Обладает [антиаритмической](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16892&sa=D&ust=1550937688982000), [антиангинальной](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16840&sa=D&ust=1550937688983000) и [гипотензивной](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D16891&sa=D&ust=1550937688983000)активностью. Применяют внутрь и внутривенно при острых приступах стенокардии, наджелудочковой тахикардии и гипертонических кризах.

[*Нифедипин*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1363&sa=D&ust=1550937688983000) (*[коринфар](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1095&sa=D&ust=1550937688983000)*) не оказывает угнетающего действия на проводящую систему сердца, в основном расширяет коронарные и периферические сосуды, мало влияет на сократимость миокарда. Препарат применяется при лечении ИБС, эффективен при вариантной (вазоспастической) стенокардии и артериальной гипертензии. В результате расширения периферических сосудов может наступить рефлекторная тахикардия. Назначается внутрь, а для купирования гипертонического криза - сублингвально.

[*Дилтиазем*](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D794&sa=D&ust=1550937688984000) - снижает частоту сердечных сокращений, обладает выраженным [коронарорасширяющим](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D25149&sa=D&ust=1550937688984000) действием, умеренно расширяет периферические сосуды.

Побочные эффекты [антагонистов кальция](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D24884&sa=D&ust=1550937688984000) - головные боли, покраснение лица, шеи (в связи с расширением периферических сосудов), [запоры](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D19404&sa=D&ust=1550937688985000):), отеки голеней и стоп ([нифедипин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1363&sa=D&ust=1550937688985000)); кожная сыпь, гиперплазия десен; со стороны сердца - снижение сократимости, изменение ритма (брадикардия особенно характерна для [верапамила](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D448&sa=D&ust=1550937688985000) и [дилтиазема](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D794&sa=D&ust=1550937688986000)), рефлекторная тахикардия ([нифедипин](https://www.google.com/url?q=https://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid%3D1363&sa=D&ust=1550937688986000)).

**Тромболитики**

[Стрептокиназа.](https://www.google.com/url?q=http://www.kardio.ru/apteka/apt/0808.HTM&sa=D&ust=1550937688986000) Наиболее дешевый препарат; наименьшая вероятность внутричерепного кровоизлияния.

[Урокиназа](https://www.google.com/url?q=http://www.kardio.ru/apteka/apt/0917.HTM&sa=D&ust=1550937688987000). Стоит дорого. Преимущества перед стрептокиназой не доказаны. Обычно проводится кратковременное в/в введение гепарина, однако эффективность его не установлена.

[Анистреплаза](https://www.google.com/url?q=http://www.kardio.ru/apteka/apt/0061.HTM&sa=D&ust=1550937688987000). Стоит дорого. Преимущества перед стрептокиназой не доказаны. Избегать при перенесенной в течение последних нескольких месяцев бактериологически подтвержденной стрептококковой инфекции, а также при аллергии к стрептокиназе и анистреплазе или их применении в предшествующие 1—2 года. Возможность струйного введения облегчает применение препарата на догоспитальном этапе. Не требуется в/в введения гепарина.

[Алтеплаза](https://www.google.com/url?q=http://www.kardio.ru/apteka/apt/0024.HTM&sa=D&ust=1550937688987000). Стоит дорого. Наибольший риск внутричерепного кровоизлияния. При ускоренном введении, применении гепарина в/в и раннем (4 ч) начале терапии — некоторое повышение выживаемости по сравнению с применением стрептокиназы. Для поддержания проходимости коронарной артерии необходимо немедленное в/в введение гепарина. Tерапию гепарином продолжают в течение 3—7 сут.

**Вопросы для самостоятельной подготовки**

 **1.**Препараты, стимулирующиедеятельностьсердца: сердечныегликозиды, препаратынегликозиднойструктуры.

**2**. Понятиеосердечныхгликозидах, источникиполучениясердечныхгликозидов. Классификация. Биологическаястандартизация.

 **3**. Фармакокинетикасердечныхгликозидов (всасывание, распределениевтканях, скоростьразвитияэффекта, продолжительностьдействия, кумуляция, выделение). Сравнительнаяхарактеристикапрепаратовразныхрастений. Темпынасыщениясердечнымигликозидами.

 **4**. Фармакодинамикасердечныхгликозидов, механизмкардиотропногодействиясердечныхгликозидов: влияниенасилусердечныхсокращений, ритм, проводимость, автоматизм, обменвеществвмиокарде.

**5**. Клиническиепроявлениягликозиднойинтоксикации, лечениеипрофилактика (препаратыкалия, унитиол, динатриеваясольэтилендиаминтетрауксуснойкислоты).

**6**. Показанияипротивопоказаниякназначениюсердечныхгликозидов.

**7**. Общиепринципылечениясердечнымигликозидами, темпынасыщениясердечнымигликозидами.

**8**. Классификациякардиотоническихсредствнегликозиднойструктурыпомеханизмудействия: средства, стимулирующиеβ1-адренорецепторы (дофамин, добутамин); ингибиторыфосфодиэстеразы (амринон, милринон).

 **9**. Фармакологическаяхарактеристикадофамина: механизмдействия, фармакологическиеэффекты, показанияипротивопоказаниякприменению. Отличиекардиотоническогодействияотдействиясердечныхгликозидов, егоприменениевмедицинеипобочныеэффекты

.Выписатьввидеврачебногорецепта, указатьфармакологическийклассиформурецептурногобланкадлякаждогопрепарата:

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аллен, Л. В. Фармацевтическая технология: изготовление лекарственных препаратов [Текст] : учебник / Л. В. Аллен, А. С. Гаврилов. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 512 с.
2. Катцунг, Б. Г. Базисная и клиническая фармакология : в 2 т. [Текст] / Б. Г. Катцунг ; пер. с англ. под ред. Э. Э. Звартау. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Бином; Санкт-Петербург : Диалект, 2013. - Т. 1. - 648 с
3. Клиническая фармакология [Текст] : нац. рук. / под ред. Ю. Б. Белоусова [и др.] ; АСМОК. - Москва : ГЭОТАР, 2009. - 976 с.
4. Петров, В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике [Текст] : мастер-класс : учебник / В. И. Петров. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 872 с.
5. Фармакология: клинический подход = Integrated pharmacology [Текст] / К. П. Пейдж [и др.]. - Москва : Логосфера, 2012. - 744 с

**Электронные ресурсы**

**noreply@urait.ru**

.