**Клиническая фармакология кардиотонических ЛС**

Кардиотонические средства.

Это группа лекарственных средств, повышающих силу сердечных сокращений. Поэтому применяются подобные препараты при сердечной недостаточности - состоянии характеризующемся падением силы сердечных сокращений. Тактика фармакотерапии сердечной недостаточности менялась с течением времени и на сегодня наиболее важным признан профилактический подход. Т.е. при соответсвующих угрожающих состояниях осуществляют гемодинамическую разгрузку миокарда соответствующими лекарственными средствами, препятствуя его истощению и декомпенсации. В более редких случаях, например при острой сердечной недостаточности возникшей, например на фоне инфаркта миокарда, или при развившейся хронической сердечной недостаточности, например на почве постинфарктного кордиосклероза, применяют изучаемую группу сердечно - сосудистых средств.

Классификация кардиотонических средств.

I. Препараты сердечных гликозидов: ***дигоксин, строфантин К.***

II. Кардиотонические средства негликозидной структуры:

1) препараты β1-адреномиметиков:***добутамuн.***

2) препараты ингибиторов фосфодиэктеразы: ***мuлринон.***

3) сенситизаторы кальция: ***левосимендан.***

Самыми древними среди кардиотонических средств являются препараты сердечных гликозидов. Источником их получения являются лекарственные растения - дигоксин получен из Digitalis Lonata, а строфантин - из семян африканской лианы Strofantus Combe.

Химически молекула сердечных гликозидов состоит из двух частей - сахаристой или гликона (отсюда и название группы сердечные гликозиды) и несахаристой - агликона. Гликон отвечает за фармакодинамические свойства сердечных гликозидов, а агликон - за их фармакокинетику. Фармакодинамические свойства сердечных гликозидов практически одинаковы, а вот фармакокинетические существенно разнятся.

***Дигоксин***- выпускается в таблетках по 0,00025; в ампулах, содержащих 0,025% раствор в количестве 1 мл.

Назначается препарат перорально, парентерально вводится в/в. В/м введение не используется из-за выраженной болезненности и непредсказуемости всасывания и развития эффекта. В/в препарат вводится очень медленно из-за опасения интоксикации, т.к. он плохо смешивается с кровью. Разводится дигоксин только в изотонических растворах, в гипертонических растворах препараты сердечных гликозидов разрушаются и теряют эффективность. Биодоступность перорального пути введения препарата составляет около 80%. Но приблизительно у 10% пациентов препарат может подвергаться микробному метаболизму, что формирует ярко выраженную толерантность. В крови 25% связывается с белками плазмы, образуя очень прочную связь. В основном препарат накапливается в скелетных мышцах, обладает большим объемом распределения, что делает малоэффективным процедуру экстракорпоральной детоксикации путем гемодиализа. Поэтому для удаления препарата при интоксикации более предпочтительно использование препаратов моноклональных антител к дигоксину (***дигибинд***). Хорошо проникает через плаценту. В основном препарат элиминируется в неизмененном виде, преимущественно с мочой. T **½**составляет 36 - 48 часов.

Учитывая такую способность кумулировать, для хронического лечения препараты сердечных гликозидов назначают в два этапа: вначале дозу насыщения, далее поддерживающую дозу. Дозу насыщения назначают до появления в крови не связанной с белками, активной терапевтической фракции лекуарства. Лучше всего это видно на ЭКГ. Как только необходимый эффектк достигнут назначают поддерживающую дозу, компенсирующую суточную элиминацию лекарства.

При пероральном введении эффект лекарства проявляется через 1 - 2 часа, сохраняется несколько дней. При в/в введении эффект развивается примерно через час, длится около суток.

Механизм действия связан с блоком активности мембранной К+- Na+- FNA - азы кардиомиоцитов. В результате в цитоплазме кардиомиоцитов повышается концентрация ионов Na+ и уменьшается внутриклеточная концентрация ионов К+. Накопления ионов Na+ включает Na+- Са2+обменник, и из внутриклеточных депо Са2+начинает поступать в цитоплазму. По достижении определенного порога открываются медленные Са2+- каналы клеточной мемебраны и в клетку начинает поступать и внеклеточный Са2+. В этих условиях инактивируется тропо-миозиновый блок, и нити актина и миозина приобретают способность к слиянию. Энергию для этого поставляет Са2+- зависимая миозиновая АТФ - аза. Все это приводит к формированию первичного кардиотонического эффекта дигоксина - возникает мощная короткая систола. Образовавшаяся мощная пульсовая волна вызывает повышение тонуса блуждающего нерва, что ведет к замедлению атрио - вентрикулярной проводимости. В результате урежается ЧСС, удлиняется диастола. А это способствует восстановлению энергопотенциала кардиомиоцитов, повышая их коэффициент полезного действия. Нормализация насосной функции миокарда ведет к улучшению показателей гемодинамики, которые нарушаются при сердечной недостаточности. Параллельно стимулируется автоматизм эктопических зон, что носит негативное значение.

***О.Э.***1) + инотропный (мощная, короткая систола).

2) - дромотропный (замедляется A - V - проводимость).

3) - хронотропный (урежается ЧСС, удлиняется диастола).

4) улучшаются показатели гемодинамики: ↑ УО, МО, скорость кровотока; ↓ венозное давление, ОЦК вследствие увеличения диуреза.

***П.П.***1) Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью.

2) В/в при острой сердечной недостаточности.

3) Хроническое лечение больных с предсердными тахиаритмиями.

4) В/в при парксизмальной предсердной тахиаритмии.

***П.Э.***Нарастающая брадикардия, экстрасистолы, гипоК+емия, тахикардия.Тошнота, рвота, понижение аппетита; нарушение зрения (исчезновение цвета, мелькание «мушек» перед глазами), головная боль, головокружение.

***Строфантин К***- выпускается в ампулах, содержащих 0,025% или 0,05% раствор в ампулах по 1 мл. Действует и применяется подобно ***дигоксину***, отличия: 1) не всасывается в ЖКТ, назначается только парентерально в/в; 2) не связывается с белками плазмы, эффект развивается через 5 минут, максимальный достигается через 15 - 30 минут, длится часы; 3) у него практически нет эффекта урежения ЧСС; 4) применяется исключительно при острой сердечной недостаточности; 5) значительно более сильное, но и более токсичное средство, нежели ***дигоксин.***

Интоксикация препаратами сердечных гликозидов развивается часто. Этому способствуют: 1) малая широта терапевтического действия подобных лекарств; 2) способность выраженно связываться с белками плазмы и кумулировать; 3) при сердечной недостаточности всегда плохо работают печень и почки, главные биотрансформирующие и экскретирующие органы, что тоже чревато кумуляцией; 4) несоблюдение особенностей назначения в 2 этапа; 5) сочетание с другими К+- выводящими средствами (салуретиками, препаратами глюкокортикоидных гормонов); 6)низкая квалификация медперсонала. Зная эти причины, нетрудно профилактировать побочные эффекты и интоксикацию препаратами сердечных гликозидов.

Картина интоксикации смотри побочные эффекты дигоксина. Меры помощи будут следующие. Во-первых, обязательно нужно учитывать малоэффективность экстракорпоральной детоксикации в этом случае. Помимо стандартного при отравлениях лечения применяют специфические мероприятия. Для инактивации препаратов сердечных гликозидов показано использование препаратов моноклональных антител, например, к дигоксину - ***дигибинд***. При нарастающей брадикардии в/в вводят атропина сульфат, а при развившейся тахикардии препараты К+ и лидокаин. При назначении препаратов К+сле-дует помнить, что основной способ их поступления в клетки заблокирован. Поэтому следует использовать альтернативные механизмы. Калия хлорид вводят в составе поляризующей смеси с инсулинами быстрого, короткого действия. Инсулин повышает проницаемость клеточных мембран, в том числе и для ионов К+. Также в/в вводят К+ и Mg+- содержащие средства ***панангин***и***аспаркам***. Это активирует альтернативные Mg+- зависимые К+- каналы.

Характеристику ***добутамuна***смотри самостоятельно в предыдущих лекциях. Применяется препарат исключительно при острой сердечной недостаточности, в отличии от препаратов сердечных гликозидов не увеличивает КПД миокарда, сильнее истощая его.

***Милринон***(примакор) - выпускается в ампулах или во флаконах, содержащих 0,1% раствор в количестве 10 мл.

Назначается в/в капельно. Связывается с белками плазмы, поэтому назначается в 2 этапа: доза насыщения, а по достижении необходимого эффекта поддерживающую дозу можно снизить. Препарат действует быстро, кратко, T **½**составляет 30 - 60 минут.

В организме больного препарат ингибирует цГМФ-ингибируемую цАМФ - фосфодиэстеразу. В результате этого меняется внутриклеточный баланс ионов, а именно повышается в кардиомиоцитах концентрация внутриклеточного Са2+. Это ведет к повышению сократительной функции миокарда и ускоряет его расслабление. Кроме того, препарат вызывает расширение артерий и вен, осуществляя гемодинамическую разгрузку миокарда. Все это позволяет применять препарат для кратковременной единичной стимуляции миокарда при острой сердечной недостаточности, при кардиогенном, но отнюдь не сосудистом шоке. Препарат не повышает КПД сердца и для более частого применения, а тем более для хронического лечения не показан. Из ***П.Э.*** следует отметить понижение АД, различные виды аритмий, боль в сердце, тошноту, рвоту, головную боль, головокружение, иногда возможны явления тромбоцитопении.

***Левосимендан***(симдакс) - выпускается во флаконах, содержащих 0,25% раствор в количестве 5 мл.

В крови связывается с белками плазмы на 98%, поэтому назначается в 2 этапа: доза насыщения, а по достижении необходимого эффекта назначают индивидуальную поддерживающую дозу. Метаболизируется препарат как в кишечнике, так и в печени. В кишечнике левосимендан превращается в активную форму сначала путем восстановления, а потом под влиянием N - ацетилтрансферазы. Поэтому при назначении следует учитывать генетические особенности быстрых и медленных ацетиляторов. В печени препарат превращается в метаболиты реакцией конъюгации с цистеином. Следует отметить, что препарат в печени понижает активность изофермента CYP2D6 цитохрома Р450. Около 54% назначенной дозы экскретируется с мочой через почки, а почти 44% экскретируется с желчью через кишечник. Часть препарарта экскретируется в неизмененном видею T **½**составляет около 1 часа.

В организме больного левосимендан повышает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к Са2+ путем связывания с тропонином в Са2+- зависимой фазе. Помимо этого препарат способствует открытию АТФ - зависимых К+- каналов сосудистой стенки, что приводит к релаксации артерий и вен. Это приводит к понижению пред - и постнагрузки на миокард, а вследствии релаксации коронарных сосудов увеличивается доставка кислорода к миокарду. Поэтому, несмотря на увеличение ССС и работы сердца, потребность миокарда в кислороде не повышается. Благодаря вышеописанному, левосимендан ↑ УО и МОК, ↓ ОПСС ведет к ↓ системного АД, давления в легочной артерии. Эти эффекты сохраняются 24 часа и регистрируются в той или иной степени в течении 9 дней после проведения 6 - часовой в/в инфузии.

Применяется препарат для кратковременной единичной стимуляции миокарда при острой сердечной недостаточности, хотя есть подходы к применению препарата часто и повторно.

Из ***П.Э.*** следует отметить понижение АД, тахиаритмии, боль в сердце, головную боль, головокружение, бессонницу, тошноту, рвоту, диарею или запор, гипоК+емию, гипогемоглобинемию.