ГОУ СПО «Златоустовское Медицинское Училище»

Реферат

тема: «Кардиотонические лекарственные средства гликозидной и негликозидной структуры»

2011 год

Содержание:

# 1. Введение.

# . Кардиотонические средства гликозидной структуры.

## 2.1 Классификация СГ по заряженности молекулы.

## .2 Классификация СГ по происхождению.

## .3 Основные препараты гликозидной структуры.

### 2.3.1 Препараты наперстянки.

### .3.2 Препараты строфанта.

### .3.3 Препараты ландыша.

### .3.4 Гликозиды морского лука.

## 2.4 Влияние групп препаратов на СГ.

# 3. Кардиотонические средства негликозидной структуры.

## 3.1 Основные препараты негликозидной структуры.

# 4. Заключение.

# . Список литературы.

1. Введение

Среди нарушений работы сердца можно выделить:

) Сердечная недостаточность

) Нарушения ритма

Поэтому сердечные средства делятся на:

) Кардиотонические средства ― увеличивается сила сердечных сокращений, улучшается гемодинамика.

) Антиаритмические средства ― устраняют различные аритмии, действуют на проводящую систему и возбудимость сердца.

Кардиотонические средства:

1) Сердечные гликозиды ― безазотистые соединения растительного происхождения

2) Несердечные гликозиды

) Другие кардиотонические средства ― не являются избирательными средствами, возбуждение ЦНС (Кордиамин), воздействие на нейромедиаторы (Адреналин).

2. Кардиотонические средства гликозидной структуры

Раньше сердечные гликозиды разделяли на 2 группы:

. Препараты для лечения хронической сердечной недостаточности ("группа Наперстянки")

. Препараты для лечения острой сердечной недостаточности ("группа Строфанта")

Но с появлением чистых гликозидов (вторичных и третичных) препараты наперстянки применяются и для лечения острой сердечной недостаточности.

Наперстянка. (Дигиталис) ― открыта в 1543 году Л. Фуксом. Ввел в применение 1785 году В. Визарер. Он описал ее основные свойства как мочегонные. Позже она была изучена Боткиным в качестве средства для лечения сердечной недостаточности.

Строфант ― молекула состоит из 2-х частей: гликона и агликона, в состав агликона входит лактонное кольцо. Гликон (сахаристая часть) отвечает за:

· растворимость

· транспорт через клеточные мембраны

· тропность к белкам

· скорость выведения.

Агликон определяет кардиотонический эффект, по структуре напоминает стероидные гормоны. Разрыв лактонного кольца уменьшает или устраняет кардиотоническое действие гликозида. Этой структурой определяются и некоторые минералокортикоидные свойства строфанта. В зависимости от количества сахаристых частей молекулы сердечные гликозиды разделяются на монозиды, диозиды и так далее (не более 5 сахаристых частей).

2.1 Классификация сердечных гликозидов по заряженности молекулы

. Полярные - производные Строфантина: Коргликон. Хорошо растворимы, менее липофильные, плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте, почти не связываются с белками плазмы, назначаются внутривенно, применяются для лечения обострения или острой сердечной недостаточности.

. Неполярные - Дигитоксин

. Относительно полярные ― Пример препарата: Дигоксин (Изоланид), все свойства промежуточные, используются для лечения и острой и хронической сердечной недостаточности.

Механизм общий для всех ― 5 основных действий:

) Положительное инотропное (увеличение силы сердечных сокращений)

) Положительное тонотропное (увеличение тонуса миокарда)

) Положительное батмотропное (увеличение возбудимости, нарушения ритма)

) Отрицательное дромотропное (нарушение проведения импульса)

) Отрицательное хронотропное (уменьшение частоты сердечных сокращений)

Лечебными эффектами являются 1), 2) и 3) действия, 4) и 5) признаки передозировки.

Положительное инотропное действие.

Увеличение силы сердечных сокращений - результат прямого действия на кардиомиоциты. Сердечные гликозиды взаимодействуют с собственными рецепторами, они есть в сердце и ЦНС. При взаимодействии открываются кальциевые и натриевые каналы.

Нормальное сокращение миокарда. Этапы:

) Мембранного электрогенеза

) Сопряжения мембранного электрогенеза с биохимическими процессами

) Непосредственной биохимии образования актомиозинового комплекса

) Энергообеспечение.

Потенциал действия передается неидентифицированными системами внутрь клетки:

· Выброс кальция из саркоплазматического ретикулума.

· Увеличивается вход кальция в клетку через кальциевые каналы, включается кальций-натриевый насос (уменьшающий выход кальция).

· Резко увеличивается концентрация кальция внутри клетки.

Под влиянием кальция неактивный глобулярный актин переходит в фибриллярную форму. Этому переходу препятствуют ионы калия. Меромиозные отростки на миозине при сокращении связываются с миозиновыми рецепторами на актине, движение происходит путем относительного смещения миозина и актина друг относительно друга, катализатором этой реакции является тропомиозин, который исходно закрывает рецепторы на актине. Кальций взаимодействует с активной группой тропомиозина (тропонином), открываются рецепторы, происходит гребущее движение. Энергия: миозин разрушает АТФ, кальций увеличивает АТФ-азную активность миозина. Энергетические субстраты ― АТФ, АДФ, креатин-фосфат. Кальций увеличивает оборот АТФ.

Гликозиды воздействуют на все этапы:

- Лактонное кольцо блокирует ферменты с SH-группой в калий-натриевом насосе, он работает медленнее, ионы калия, которые уже вышли не возвращаются (гипокалиегистия).

- Увеличивается выброс ионов кальция.

Увеличивается количество кальция, входящее через кальциевые каналы. Нарушенное функционирование калий-натриевого насоса, задержка выхода кальция, еще больше увеличивается кальциевый "залп". Увеличенная концентрация кальция и дефицит калия приводят к ускорению образования фибриллярного актина из глобулярного.

Увеличение содержания кальция ― увеличение скорости взаимодействия его с актином, ускорение открытия рецепторов на актине. Ускорение взаимодействия миозина с АТФ + увеличение АТФ-азной активности миозина приводит к ускорению движения, ускорение, расщепления АТФ (увеличение энергообеспечения).

Гликозиды:

) Блокируют активный транспорт катехоламинов к сердцу уменьшение их содержания в тканях - их больше в активной форме

) Перераспределение натрия и калия

) Высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума - инотропный эффект.

) Уменьшение фактора расслабления (не идентифицирован). Выброс кальция из ретикулума.

Общий итог влияния на обмен. Содержание гликогена уменьшается, содержание лактата уменьшается, потребление глюкозы уменьшается, потребление жирных кислот увеличивается, обмен АТФ, АДФ, креатинфосфата увеличивается, содержание АТФ, АДФ, креатинфосфата увеличивается, потребление кислорода уменьшается или не изменяется. В результате не только увеличивается работа, но и увеличивается энергетический обмен, не приводя к дефициту кислорода и увеличению потребления глюкозы.

Отрицательное хронотропное действие. Брадикардия из-за включения блуждающего нерва.

Синокардиальный эффект. Увеличивается работа сердца, увеличивается давление, начинают реагировать барорецепторы синоаортальной зоны, импульсы идут в ядро блуждающего нерва ― замедление работы сердца.

Кардиальный эффект. При увеличении силы сокращения происходит и более сильное сжатие, реагируют специальные рецепторы, расположенные в самом миокарде, импульсы поступают в ядро блуждающего нерва - замедление работы сердца.

Сердечная недостаточность сопровождается застоем в венозной системе, особенно в устьях полых вен. Чем больше застой, тем больше влияние на симпатические центры, увеличение частоты сокращений. Сердечные гликозиды увеличивают работу сердца и устраняют застой. Дополнительно, при воздействии сердечных гликозидов уменьшается гипоксия (которая снижает критический уровень деполяризации синусового узла). Медленнее возникают потенциалы действия, уменьшается частота сердечных сокращений.

Суммарно:

ь увеличиваются ― коэффициент полезного действия, ударный объем, насосная функция сердца, коронарный кровоток, минутный объем крови, циркуляция крови, давление, скорость кровотока, мочеотделение (увеличивается почечный кровоток).

ь уменьшается ― период достижения максимального напряжения, остаточный объем, венозное давление, портальная гипертензия, застой крови в тканях, объем циркулирующей крови.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | | Полярные | | Неполярные | | |
| Получают из | | Наперстянка, Горицвет | | Строфант, Ландыш | | |
| Активность | | 1000 - 4000 КЕД | | 8000 - 11000 КЕД | | |
| Кумуляция | | Выражена | | Не выражена | | |
| Эффект | | Через 30-50 минут | | Через 2-5 минут | | |
| Энтеральный коэффициент | | Равен 1 | | Менее 0,1 - 0,2 | | |
| Квота элиминации | | 7 - 20% | | Более 50% | | |
|  | | Дигоксин | | Дигитоксин |
| Всасывается | | 60 - 80 % | | до 100 % |
| Связывается с белками | | 25 % | | 90 - 98 % |
| Разрушается в печени | | 70% (30 % выводится в неизменном виде) | | 100% |
| Энтеропеченочная циркуляция | | 6 - 8 %, до 10 % | | до 50 % |
| Период полужизни в плазме | | 24 - 48 часов | | до 5 дней |
| Терапевтическая концентрация | | 0,5 - 2,0 наног/мл | | 20-35 нг/мл |
| Активность | | 4000 - 5000 | | 1500 - 2000 |
| Время максимального эффекта | | 4-6 часов | | 6-12 часов |
| Длительность действия после отмены | | до недели | | до 18-20 дней |

Сравнительная характеристика препаратов Наперстянки:

Признаки интоксикации:

) Резко выраженная брадикардия с появлением дромотропного действия (атриовентрикулярная задержка);

) Уменьшение концентрации калия - нарушение проведения;

) Блок SH-групп ферментов - нарушение проведения;

) Увеличение интервала PQ (или полный атриовентрикулярный блок) - должно насторожить (токсическое действие).

Если доза еще увеличена - проявляется батмотропное действие:

  Увеличение входа кальция - более крутое нарастание деполяризации

  Уменьшение калия - снижение уровня критической деполяризации

  Нарушение атриовентрикулярной проводимости

Факторы, увеличивающие чувствительность к сердечным гликозидам:

  Пожилой возраст

  Выраженная сердечная недостаточность (поздняя стадия)

  Легочная недостаточность, гипоксия

  Почечная недостаточность

  Электролитные нарушения (особенно гипокалиемия)

  Нарушения кислотно-основного состояния

2.2 Классификация сердечных гликозидов по происхождению

а) препараты наперстянки пурпуровой - кордигит, дигитоксин;

б) препараты наперстянки шерстистой - дигоксин, медилазид, целанид, лантозид;

в) препараты наперстянки ржавой: дигален-нео;

г) препараты горицвета - трава горицвета весеннего, адонизид;

д) препараты строфанта - строфантин, строфантидина ацетат;

е) препараты ландыша - настойка ландыша, коргликон;

ж) препараты желтушника - кардиовален;

з) гликозиды морского лука - талузин, клифт.

.3 Основные препараты гликозидной структуры

.3.1 Препараты наперстянки

Наперстянка (Digitalis) - травянистое растение. Свое название наперстянка получила по форме ее цветков, похожих на наперстки. Существует несколько видов наперстянки, из которых наиболее известны наперстянка пурпуровая (Digitalis purpurea), которая произрастает в странах Центральной Европы, и наперстянка шерстистая (Digitalis lanata), произрастающая в основном на Балканах.

Каждый вид наперстянки содержит несколько сердечных гликозидов. В настоящее время получены препараты отдельных гликозидов. Одним из таких препаратов является Дигитоксин - препарат гликозида, который содержится в наперстянке пурпуровой и наперстянке шерстистой.



Дигитоксин

Химическое название ― (3бета,5бета) -3- [(О-2,6-Дидезокси - бета - D - рибо -гексопиранозил - (1"4) - O - 2,6 - дидезокси - бета - D - рибо - гексопиранозил) - (1"4) - 2,6 - дидезокси - бета - D - рибо - гексопиранозил)окси] - 14 - гидроксикард - 20(22) - енолид

Брутто-формула - C41H64O13

Характеристика:

Гликозид, получаемый из разных видов наперстянки (в т.ч. пурпуровой). Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, слабо растворим в спирте.

Фармакологическое действие - кардиотоническое, антиаритмическое, улучшающее аккомодацию глаза. Угнетает Na+-K+-АТФазу, увеличивает содержание внутриклеточного натрия, стимулирует обмен между натрием и кальцием и повышает уровень кальция в миокардиоцитах, способствует взаимодействию актина с миозином, образованию актомиозина и усилению сократимости миокарда. Является неполярным сердечным гликозидом и хорошо всасывается при приеме внутрь: биодоступность - 100%. В плазме на 90% и более связан с белками. Свободная фракция метаболизируется в печени с образованием небольшого количества фармакологически активного дигоксина, инертных метаболитов. Большая часть дигитоксина при «первом прохождении» через печень не метаболизируется и экскретируется с желчью в кишечник, реабсорбируется и поступает снова в печень. Кишечно-печеночная рециркуляция продолжается до полного превращения свободного дигитоксина в метаболиты, которые выводятся из организма с мочой. Ежедневно выводится 14% от общего содержания в организме. T1/2 - 6-7 дней. Экскреция и метаболизм не зависят от функционального состояния печени и почек. Вследствие высокой биодоступности и небольшой скорости элиминации быстро кумулирует. Терапевтическая концентрация в сыворотке крови - 13-15 нг/мл. По сравнению с др. гликозидами обладает наиболее продолжительным действием. Начало действия - через 1-4 ч после приема, пик действия - через 8-14 ч, продолжительность - 14 дней. Оказывает положительный инотропный эффект, отрицательные дромо- и хронотропный эффекты на сердце. Стойко увеличивает фракцию выброса при длительном применении даже при тяжелой сердечной недостаточности. Влияет на нейрогуморальные механизмы, ослабляя чрезмерную симпатическую активность. Антиаритмический эффект обусловлен уменьшением скорости проведения через AV узел и удлинением эффективного рефрактерного периода. Может вызывать повышение ОПСС. При закапывании в глаза повышает тонус цилиарной мышцы, улучшает ее сократимость, аккомодацию.

Применение. Хроническая сердечная недостаточность, в т.ч. с тахисистолической формой мерцания предсердий, сердечная недостаточность с низким сердечным выбросом, пароксизм синусовой тахикардии, вызванной острой сердечной недостаточностью, трепетание предсердий (для перевода в мерцание, а затем - в нормальный синусовый ритм), профилактика пароксизмов предсердной тахикардии. Астенопия, пресбиопия, латентная гипертензия и усталость глаз, нарушение внутриглазного кровообращения, боль в глазах (при мигрени).

Противопоказания. Гиперчувствительность, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, WPW-синдром, AV блокада высокой степени, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, рестриктивная кардиомиопатия, клапанный стеноз с резким снижением сердечного выброса, хронический перикардит, ранний период инфаркта миокарда, синусовая брадикардия, синдром слабости синусного узла, тяжелый миокардит, кардиоверсия, амилоидоз сердца, легочное сердце, тиреотоксикоз, микседема, хронические заболевания легких, острая дыхательная недостаточность, гипокалиемия, пожилой возраст, нарушения функции печени.

Побочные действия: анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт и боль в животе, диарея, гинекомастия, тромбоцитопения, кожные высыпания.

Взаимодействие. Эффект уменьшают тиреоидные гормоны. Индукторы микросомального окисления (барбитураты, антигистаминные, противосудорожные, пероральные сахароснижающие препараты) могут стимулировать биотрансформацию дигитоксина, и при их отмене возможна дигиталисная интоксикация. Калийвыводящие диуретики, кортикостероиды, амфотерицин В увеличивают риск развития гликозидной интоксикации (потенцирование гипокалиемии). Хинидин уменьшает клиренс дигитоксина с желчью. Верапамил, нифедипин (в меньшей степени), амиодарон, пропафенон, а также пропантелин бромид и дифеноксилат повышают плазменную концентрацию, антациды, сульфасалазин, неомицин, колестирамин, колестипол - снижают (уменьшают абсорбцию). Симпатомиметики увеличивают аритмогенность, верапамил - замедление AV проводимости (вплоть до полной блокады). Бутадион, ибупрофен, резерпин, рифампицин, метоклопрамид, калийсберегающие диуретики препятствуют развитию гипокалиемии и редуцируют риск относительной передозировки.

Передозировка. Расстройства сознания, тошнота, рвота, синусовая брадикардия, AV блокада, наджелудочковые тахикардии, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция желудочков, нарушения зрения, головная боль, слабость, головокружения, апатия, психозы. Лечение: необходимо введение активированного угля для связывания невсосавшейся части из ЖКТ, срочная отмена препарата, мониторинг ЭКГ, а также уровня калия и дигитоксина в плазме. При AV блокаде показано назначение атропина (иногда может встать вопрос об искусственном водителе ритма). Фенитоин в дозе 15 мг/кг, вводимый со скоростью не более 50 мг/мин, может оказаться эффективным при желудочковых аритмиях (как и лидокаин) и улучшить AV проводимость.

Способ применения и дозы:

Внутрь при медленной дигитализации - по 0,2 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней, далее поддерживающая суточная доза от 0,5 до 0,3 мг в один прием; при быстрой дигитализации (используется реже) - начальная доза 0,6 мг, через 4-6 ч вторая доза 0,4 мг, далее через 4-6 ч третья доза 0,2 мг, затем (если есть необходимость) поддерживающая доза - в среднем 0,15 мг/сут, капли в глаза - 3 раза в сутки, в течение 3-6 дней. Ректально, по 1-2 свечи 1-2 раза в сутки в течение первых 2-5 дней с последующим уменьшением дозы до 1-2 свечей в сутки.

Меры предосторожности: пожилым людям начальная и поддерживающая дозы должны быть уменьшены в 2 раза. Показан мониторинг ЭКГ и уровня калия в плазме.

Дигоксин

Из наперстянки шерстистой выделен сердечный гликозид - дигоксин, который отличается от дигитоксина большей активностью (примерно в 1 ½ раза), более быстрым и менее продолжительным действием.



Химическое название: (3бета,5бета,12бета)-3-[(О-2,6-Дидезокси-бета-D-рибо-гексопиранозил-(1"4)-О-2,6-дидезокси-бета-D-рибо-гексопиранозил-(1"4)-2,6-дидезокси-бета-D-рибо-гексопиранозил)окси]-12,14-дигидроксикард-20(22)-енолид

Брутто-формула: C41H64O14

Фармакологическое действие: кардиостимулирующее, антиаритмическое. Оказывает положительное инотропное, отрицательное хроно- и дромотропное, положительное батмотропное (в токсических дозах). Ингибирует Na+-К+-АТФазу мембраны кардиомиоцитов, увеличивает внутриклеточную концентрацию натрия и опосредовано - кальция. Ионы кальция, взаимодействуя с тропониновым комплексом, устраняют его тормозящее влияние на комплекс сократительных белков. Хорошо всасывается при приеме внутрь (65-80%). T1/2 составляет 34-51 ч. Равномерно распределяется по органам и тканям. Часть выделяется в двенадцатиперстную кишку с желчью и подвергается реабсорбции. Способен кумулировать (в несколько меньшей степени, чем дигитоксин). Связывается с белками плазмы на 35-40%. Экскретируется преимущественно с мочой (при беременности - замедленно). У больных с хронической сердечной недостаточностью вызывает опосредованную вазодилатацию, умеренно повышает диурез (в основном за счет улучшения гемодинамики). После приема внутрь кардиотонический эффект развивается через 1-2 ч, достигает максимума в течение 8 ч, после в/в введения - через 20-30 мин. У больных с ненарушенными функциями печени и почек действие прекращается через 2-7 дней. На чувствительность миокарда к дигоксину (и другим гликозидам) оказывает влияние электролитный состав плазмы (низкое содержание K+ и Mg2+, повышение Ca2+ и Na+ увеличивает чувствительность).

Применение. Хроническая сердечная недостаточность, мерцательная тахиаритмия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, трепетание предсердий.

Противопоказания. Гиперчувствительность, гликозидная интоксикация, WPW-синдром, AV блокада II-III ст. (если не установлен искусственный водитель ритма сердца), перемежающаяся полная блокада.

Ограничения к применению. AV блокада I степени, вероятность нестабильного проведения по AV узлу, приступы Морганьи-Адамса-Стокса в анамнезе, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, изолированный митральный стеноз с низкой ЧСС, сердечная астма при митральном стенозе (при отсутствии тахисистолической формы мерцательной аритмии), острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, артериовенозный шунт, гипоксия, сердечная недостаточность с нарушением диастолической функции (рестриктивная кардиомиопатия, амилоидоз сердца, констриктивный перикардит, тампонада сердца), экстрасистолия, выраженная дилатация полостей сердца, легочное сердце, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипернатриемия), гипотиреоз, алкалоз, миокардит, почечная/печеночная недостаточность, ожирение, пожилой возраст.

Применение при беременности и кормлении грудью: категория действия на плод по FDA - C.

Побочные действия. Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, нарушение сна, сонливость, слабость, спутанность сознания, делирий, галлюцинации, депрессия; возможно нарушение цветового зрения, снижение остроты зрения, скотома, макро- и микропсия. Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, диарея, боль в животе. Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): брадикардия, желудочковая экстрасистолия, AV блокада, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, носовые кровотечения, петехии. Прочие: гинекомастия при длительном использовании, ишемия кишечника, сыпь.

Взаимодействие. Адреномиметики увеличивают вероятность развития аритмии; антиаритмические и антихолинэстеразные препараты - брадикардии; глюкокортикоиды, салуретики и другие средства, способствующие потере калия, препараты кальция - гликозидной интоксикации. Хлорпромазин уменьшает кардиотонический эффект; слабительные, антациды, средства, содержащие алюминий, висмут, магний, - всасывание. Рифампицин ускоряет метаболизм.

Передозировка: AV блокада, рвота, тошнота, аритмия. Лечение: препараты калия, димеркапрол, этилендиаминтетраацетат.

Способ применения и дозы:

Внутрь, в/в (струйно или капельно). Как и для всех сердечных гликозидов, дозу следует подбирать с осторожностью, индивидуально для каждого пациента. Если больной перед назначением дигоксина принимал сердечные гликозиды, дозу препарата необходимо уменьшить. Доза дигоксина зависит от необходимости быстрого достижения терапевтического эффекта. Быстрая дигитализация (24-36 ч) применяется в экстренных случаях; суточная доза - 0,75-1,25 мг - делится на 2-3 приема (через каждые 6-8 ч). После достижения насыщения переходят на поддерживающее лечение. Медленная дигитализация (5-7 дней); суточная доза 0,125-0,5 г назначается 1 раз в сутки в течение 5-7 дней (до достижения насыщения), после чего переходят на поддерживающее лечение. Поддерживающая терапия: суточная доза для поддерживающей терапии устанавливается индивидуально и составляет 0,125-0,75 мг. Поддерживающую терапию проводят, как правило, длительно. В/в - в дозе 0,25-0,5 г. Дозы для детей рассчитывают с учетом массы тела. При нарушении функции почек дозу уменьшают в соответствии с клиренсом креатинина.

Дигален-нео

Фармакологическое действие: кардиотоническое средство. Новогаленовый препарат из листьев наперстянки ржавой. Увеличивает силу и скорость сердечных сокращений, удлиняет диастолу, замедляет AV проводимость. Урежает ЧСС. Увеличивает диурез; уменьшает одышку, отеки.

Показания: хроническая сердечная недостаточность, мерцательная тахиаритмия, трепетание предсердий.

Противопоказания: гиперчувствительность, гликозидная интоксикация. Брадикардия, AV блокада (I-II ст.), изолированный митральный стеноз (на фоне мерцательной нормокардии или синусного ритма), острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, синдром WPW, тампонада сердца, желудочковая экстрасистолия, желудочковая пароксизмальная тахикардия.

Побочные действия: брадикардия, AV блокада, аритмии, снижение аппетита, тошнота, рвота, головная боль, слабость, головокружение; депрессия, нарушения сна, эйфория, делириозный психоз; гинекомастия.Передозировка. Симптомы: слабость, тошнота, рвота, скотома, макро- и микропсия, экстрасистолия, корытообразная депрессия сегмента ST. Лечение: отмена препарата, введение препаратов K+.

Способ применения и дозы:

Внутрь, по 10-15 кап 2-3 раза в день. П/к вводят взрослым: 0.5-1 мл 1-2 раза в день, детям до 1 года - по 0.05-0.1 мл, от 2 до 5 лет - по 0.25-0.4 мл, от 6 до 12 лет - по 0.4-0.75 мл. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0.65 мл (20 кап), суточная - 1.95 мл (60 кап); п/к: разовая - 1 мл, суточная - 3 мл.

Взаимодействие: концентрацию в крови повышают верапамил, хинидин, спиронолактон, кордарон. Абсорбцию из ЖКТ снижают антациды, колестирамин, тетрациклины, слабительные ЛС.

.3.2 Препараты строфанта

Строфантин-К

Фармакологическое действие: сердечный гликозид, блокирует транспортную Na+/K+-АТФ-азу, в результате содержание Na+ в кардиомиоцитах возрастает, что приводит к открыванию Ca2+-каналов и вхождению Ca2+ в кардиомиоциты. Избыток Na+ приводит к ускорению выделения Ca2+ из саркоплазматического ретикулума, т.о. внутриклеточная концентрация Ca2+ повышается, что приводит к блокаде тропонинового комплекса, оказывающего угнетающее влияние на взаимодействие актина и миозина. Увеличивает силу и скорость сокращения миокарда, что происходит по механизму, отличному от механизма Франка-Старлинга, и не зависит от степени предварительного растяжения миокарда; систола становится более короткой и энергетически экономичной. В результате увеличения сократимости миокарда увеличивается УОК и МОК. Снижает КСО и КДО сердца, что наряду с повышением тонуса миокарда приводит к сокращению его размеров и т.о. к снижению потребности миокарда в кислороде. Отрицательный дромотропный эффект проявляется в повышении рефрактерности AV узла. При мерцательной тахиаритмии замедляет ЧСС, удлиняют диастолу, улучшая внутрисердечную и системную гемодинамику. Урежение ЧСС происходит в результате прямого и опосредованного действия на регуляцию сердечного ритма. Оказывает прямое вазоконстрикторное действие (в том случае, если не реализуется положительное инотропное действие сердечных гликозидов - у пациентов с нормальной сократимостью или с чрезмерным растяжением сердца); у больных с ХСН вызывает опосредованный вазодилатирующий эффект, снижает венозное давление, повышает диурез: уменьшает отеки, одышку. Положительное батмотропное действие проявляется в субтоксических и токсических дозах. При в/в введении действие начинается через 10 мин и достигает максимума через 2 ч.

Показания: мерцательная тахиаритмия; трепетание предсердий (для урежения ЧСС или перевода трепетания предсердий в фибрилляцию с контролированной частотой проведения импульсов через AV узел), пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; острая СН или декомпенсированная ХСН.

Противопоказания: гиперчувствительность, гликозидная интоксикация.C осторожностью. Брадикардия, AV блокада и СССУ без водителя ритма, пароксизмальная желудочковая тахикардия, ГОКМП, изолированный митральный стеноз, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, синдром WPW, ХСН с нарушением диастолической функции (рестриктивная КМП, амилоидоз сердца, констриктивный перикардит, тампонада сердца), экстрасистолия, сердечная астма у больных с митральным стенозом (при отсутствии тахисистолической формы мерцательной аритмии), выраженная дилатация полостей сердца, "легочное" сердце. Электролитные нарушения (состояние после диализа, диарея, прием диуретиков или др. ЛС, вызывающих электролитные нарушения, недостаточное питание, продолжительная рвота и др.): гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипокальциемия. Гипотиреоз, алкалоз, миокардит, ожирение, пожилой возраст, артериовенозный шунт, гипоксия, ХПН.

Побочные действия: со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея. Со стороны ССС: аритмии, AV блокада. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, спутанность сознания, нарушения сна, делириозный психоз, расстройства зрения. Прочие: аллергические реакции, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, носовые кровотечения, петехии, гинекомастия.Передозировка. Симптомы: наиболее ранние признаками гликозидной интоксикации - снижение аппетита, рвота, нарушения сердечного ритма (желудочковая пароксизмальная тахикардия, желудочковая экстрасистолия, в т.ч. бигеминия, политопная желудочковая экстрасистолия, узловая тахикардия, SA блокада, мерцание и трепетание предсердий, AV блокада); диарея, боль в животе, некроз стенок кишечника; окрашивание видимых предметов в желто-зеленый цвет, мелькание "мушек" перед глазами, снижение остроты зрения, восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде; неврит, радикулит, маниакально-депрессивный синдром, парестезии. Лечение: отмена сердечных гликозидов или уменьшение очередных доз и увеличение промежутков времени между приемами, введение антидотов (унитиол, ЭДТА), симптоматическая терапия. В качестве антиаритмических ЛС - препараты I класса (лидокаин, фенитоин). При гипокалиемии - в/в введение KCl (6-8 г/сут из расчета 1-1.5 г на 0.5 л 5% раствора декстрозы и 6-8 ЕД инсулина; вводят капельно, в течение 3 ч). При выраженной брадикардии, AV блокаде - м-холиноблокаторы. Бета-адреностимуляторы вводить опасно, из-за возможного усиления аритмогенного действия сердечных гликозидов. При полной поперечной блокаде с приступами Морганьи-Адамса-Стокса - временная электрокардиостимуляция.

Способ применения и дозы: в/в медленно, в течение 4-5 мин, 0.5-1 мл 0.05% раствора (0.25-0.5 мг); перед употреблением разводят в 10 или 20 мл 40% раствора декстрозы или 0.9% раствора NaCl. В/в, капельно - в 100 мл 40% раствора декстрозы или 0.9% раствора NaCl (при капельном введении реже отмечаются токсические явления). При невозможности в/в введения - в/м. Для уменьшения резкой болезненности при в/м введении предварительно вводят 5 мл 2% раствора прокаина, а затем через ту же иглу - нужную дозу строфантина, разведенного в 1 мл 2% раствора прокаина. При в/м введении дозы увеличиваются в 1.5 раза. Высшая разовая доза при в/в введении - 0.5 мг, суточная - 1 мг.

Особые указания: вероятность возникновения интоксикации повышается при гипокалиемии, гипомагниемии, гиперкальциемии, гипернатриемии, гипотиреозе, выраженной дилатации полостей сердца, "легочном" сердце, миокардите, ожирении, в пожилом возрасте. При выраженном митральном стенозе и нормо- или брадикардии ХСН развивается вследствие снижения диастолического наполнения ЛЖ. Строфантин, увеличивая сократимость миокарда правого желудочка, вызывает дальнейшее повышение давления в системе легочной артерии, что может спровоцировать отек легких или усугубить ЛЖ недостаточность. Больным с митральным стенозом сердечные гликозиды назначают при присоединении правожелудочковой недостаточности либо при наличии мерцательной тахиаритмии. Строфантин при синдроме WPW, снижая AV проводимость, способствует проведению импульсов через добавочные пути - в обход AV узла, провоцируя развитие пароксизмальной тахикардии. В качестве одного из методов контроля уровня дигитализации используют мониторинг плазменной концентрации сердечных гликозидов. При быстром в/в введении возможно развитие брадиаритмии, желудочковой тахикардии, AV блокады и остановки сердца. На максимуме действия может появиться экстрасистолия, иногда в виде бигеминии. Для профилактики этого эффекта дозу можно разделить на 2-3 в/в введения или первую из доз вводят в/м. Если больному ранее назначались др. сердечные гликозиды, необходимо до в/в введения строфантина К сделать перерыв (5-24 дней - в зависимости от выраженности кумулятивных свойств предшествующего ЛС). Лечение проводят под постоянным ЭКГ-контролем.

Взаимодействие: адреностимуляторы, метилксантины, резерпин, трициклические антидепрессанты повышают вероятность развития нарушений ритма сердца. Бета-адреноблокаторы и антиаритмики Ia класса, верапамил и магния сульфат усиливают выраженность снижения AV проводимости. Хинидин, метилдопа, клонидин, спиронолактон, амиодарон, верапамил, каптоприл, эритромицин и тетрациклин повышают концентрацию в крови (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек). ГКС и диуретики повышают риск развития гипокалиемии и гипомагниемии, блокаторы АПФ и AT1-рецепторов его снижают. Соли Ca2+, катехоламины, диуретики (в большей степени тиазидные и ингибиторы карбоангидразы), ГКС, инсулин повышают риск развития гликозидной интоксикации.

.3.3 Препараты ландыша

Коргликон

Фармакодинамика: сердечный гликозид, блокирует транспортную Na+/K+-АТФазу, в результате содержание Na+ в кардиомиоците возрастает, что приводит к открытию Ca2+-каналов и поступлению Ca2+ в кардиомиоциты. Избыток Na+ приводит к ускорению выделения Ca2+ из саркоплазматического ретикулума, т.о. концентрация Ca2+ повышается, что приводит к ингибированию тропонинового комплекса, оказывающего угнетающее влияние на взаимодействие актина и миозина. Увеличивает силу и скорость сокращения миокарда (положительный инотропный эффект), по механизму, отличному от механизма Франка-Старлинга, независимо от степени предварительного растяжения миокарда; систола становится более короткой и энергетически экономичной. В результате увеличения контрактильности миокарда увеличивается ударный и минутный объем крови (УОК и МОК). Снижается конечный систолический и диастолический объем сердца (КСО и КДО), что наряду с повышением тонуса миокарда приводит к сокращению его размеров и т.о. к снижению потребности миокарда в кислороде. Отрицательный дромотропный эффект проявляется в повышении рефрактерности AV узла. При мерцательной тахиаритмии сердечные гликозиды замедляют ЧСС, удлиняют диастолу, улучшая внутрисердечную и системную гемодинамику. Отрицательный хронотропный эффект (урежение ЧСС) развивается в результате прямого и опосредованного действия на регуляцию сердечного ритма. Оказывает прямое вазоконстрикторное действие (в том случае, если не реализуется положительное инотропное действие сердечных гликозидов - у пациентов с нормальной сократимостью или с чрезмерным растяжением сердца); у больных с хронической сердечной недостаточностью вызывает опосредованный вазодилатирующий эффект, снижает венозное давление, повышает диурез: уменьшает отеки, одышку. Положительное батмотропное действие проявляется в субтоксических и токсических дозах. При в/в введении действие начинается через 10 мин и достигает максимума через 2 ч.

Показания: мерцательная тахиаритмия, трепетание предсердий (для урежения ЧСС или перевода трепетания предсердий в фибрилляцию с контролируемой частотой проведения импульсов через AV узел), пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, хроническая сердечная недостаточность, острая недостаточность левого желудочка, хроническое легочное сердце.

Противопоказания: гиперчувствительность, гликозидная интоксикация.осторожностью: брадикардия, AV блокада и синдром слабости синусового узла (СССУ) без искусственного водителя ритма, пароксизмальная желудочковая тахикардия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), изолированный митральный стеноз, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, синдром WPW, хроническая сердечная недостаточность с нарушением диастолической функции (рестриктивная кардиомиопатия (КМП), амилоидоз сердца, констриктивный перикардит, тампонада сердца), экстрасистолия, сердечная астма у больных с митральным стенозом (при отсутствии тахисистолической формы мерцательной аритмии), выраженная дилатация полостей сердца, легочное сердце. Электролитные нарушения (состояние после диализа, диарея, прием диуретиков или других ЛС, вызывающих электролитные нарушения, недостаточное питание, продолжительная рвота): гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипокальциемия. Гипотиреоз, алкалоз, миокардит, ожирение, пожилой возраст, артериовенозный шунт, гипоксия.

Побочные действия: интоксикация сердечными гликозидами - снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея; аритмии, AV блокада; сонливость, спутанность сознания, делириозный психоз, снижение остроты зрения; тромбоцитопения, аллергические реакции; тромбоцитопеническая пурпура, носовые кровотечения, петехии, гинекомастия; нарушения сна, головная боль, головокружение.

Взаимодействие: бета-адреноблокаторы, верапамил усиливают выраженность снижения AV проводимости. Хинидин, допегит, клофелин, верошпирон, кордарон, верапамил повышают концентрацию в крови вследствие конкурентного снижения секреции проксимальными канальцами почек. ГКС, диуретики повышают риск развития гипокалиемии, гипомагниемии; тиазиды и соли Ca2+ (особенно при в/в введении) - гиперкальциемии; кордарон, мерказолил, диакарб - гипотиреоза. Соли Ca2+, катехоламины и диуретики повышают риск развития гликозидной интоксикации.

Передозировка: желудочковая пароксизмальная тахикардия, желудочковая экстрасистолия (часто - политопная или бигеминия), узловая тахикардия, SA блокада, мерцание и трепетание предсердий, AV блокада, снижение аппетита, рвота, диарея, боль в животе, некроз кишечника; восприятие зрительных образов в желто-зеленом цвете, мелькание «мушек» перед глазами, снижение остроты зрения, восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде; неврит, радикулит, маниакально-депрессивный синдром, парестезии. Лечение: отмена сердечных гликозидов, введение антидотов (унитиол, ЭДТА), симптоматическая терапия. В качестве антиаритмических ЛС - препараты I класса (лидокаин, фенитоин). При гипокалиемии - в/в введение хлорида калия (6-8 г/сут из расчета 1-1,5 г на 0,5 л 5% раствора декстрозы и 6-8 ЕД инсулина; вводят капельно, в течение 3 ч). При выраженной брадикардии, AV блокаде - м-холиноблокаторы. Бета-адреностимуляторы вводить опасно из-за возможного усиления проаритмогенного действия сердечных гликозидов. При полной поперечной блокаде с приступами Морганьи-Адамса-Стокса - временная электрокардиостимуляция.

Способ применения и дозы: в/в медленно (в течение 4-5 мин), по 0,5-1 мл 0,06% раствора, 2 раза в день (детям 2-5 лет - 0,2-0,5 мл, 6-12 лет - 0,5-0,75 мл); перед употреблением разводят в 10 или 20 мл 40% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Высшая разовая доза при в/в введении - 1 мл, суточная - 2 мл.

Особые указания: вероятность возникновения интоксикации повышается при гипокалиемии, гипомагниемии, гиперкальциемии, гипернатриемии, гипотиреозе, выраженной дилатации полостей сердца, миокардите, ожирении, пожилом возрасте. При выраженном митральном стенозе и нормо- или брадикардии сердечная недостаточность развивается вследствие снижения диастолического наполнения левого желудочка. Коргликон, увеличивая сократимость миокарда правого желудочка, вызывает дальнейшее повышение давления в системе легочной артерии, что может спровоцировать отек легких или усугубить левожелудочковую недостаточность. Больным с митральным стенозом сердечные гликозиды назначают при присоединении правожелудочковой недостаточности либо при наличии мерцательной тахиаритмии. Коргликон при синдроме WPW, снижая AV проводимость, способствует проведению импульсов через добавочные пути - в обход AV узла, провоцируя развитие пароксизмальной тахикардии. В качестве одного из методов контроля за уровнем дигитализации при назначении сердечных гликозидов используют контроль их плазменной концентрации.

.3.4 Гликозиды морского лука

Клифт

Действующее вещество (МНН): Мепросцилларин

Фармакологическое действие: сердечный гликозид, получаемый из морского лука. Сердечные гликозиды блокируют транспортную Na+/K+-АТФ-азу, в результате концентрация Na+ в кардиомиоците возрастает, что приводит к открыванию Ca2+-каналов и вхождению Ca2+ в кардиомиоциты. Избыток Na+ приводит к ускорению выделения Ca2+ из саркоплазматического ретикулума, т.о. концентрация Ca2+ повышается, что приводит к ингибированию тропонинового комплекса, оказывающего угнетающее влияние на взаимодействие актина и миозина. Увеличивает силу и скорость сердечных сокращений, незначительно урежает ЧСС, замедляет AV проводимость. У больных с ХСН вызывает опосредованный вазодилатирующий и диуретический эффект, снижает венозное давление.

Показания: хроническая сердечная недостаточность (декомпенсированные пороки сердца, атеросклеротический кардиосклероз; мерцательная аритмия).

Противопоказания: гиперчувствительность, гликозидная интоксикация.C осторожностью. Брадикардия, AV блокада (I-II ст.), изолированный митральный стеноз (на фоне синусного ритма, нормо- или брадиаритмия), ГОКМП, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, синдром WPW, тампонада сердца, желудочковая пароксизмальная тахикардия, печеночная недостаточность, беременность, период лактации.

Побочные действия: брадикардия, AV блокада, аритмии, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, головная боль, повышенная утомляемость, головокружение. Редко - окрашивание окружающих предметов в зеленый и желтый цвет, снижение остроты зрения, скотома, макро- и микропсия.

Способ применения и дозы: внутрь. Дозу устанавливают индивидуально для каждого пациента, с учетом тяжести состояния, чувствительности пациента к препарату, предыдущей терапии ЛС. Средняя доза - 0.25 мг (1 таблетка) 2-3 раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 1 мг/сут.

Особые указания: вероятность возникновения гликозидной интоксикации повышается при гипокалиемии, гипомагниемии, гиперкальциемии, гипернатриемии, гипотиреозе, выраженной дилатации полостей сердца, "легочном" сердце, миокардите, при алкалозе, у пожилых больных.

Взаимодействие: при одновременном назначении диуретиков, ГКС (гипокалиемия), препаратов Ca2+, амфотерицина В, хинидина, инсулина риск возникновения интоксикации повышается.

.4 Влияние групп препаратов на сердечные гликозиды:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Кардиотонические средства | Взаимодействующий препарат (группа препаратов) | Результат взаимодействия |
| Сердечные гликозиды | Амиодарон | Повышение концентрации гликозидов, вплоть до токсического уровня |
|  | Антацидные средства | Нарушение всасывания гликозидов, снижение их концентрации в крови |
|  | Блокаторы кальциевых каналов | Возможно повышение концентрации сердечных гликозидов в крови |
|  | Пропафенон | Возможно повышение концентрации гликозидов в крови |
|  | Спиронолактон | Возможно увеличение дигоксина |
|  | Суксаметоний | Может вызвать резкое высвобождение калия из миоцитов |
|  | Хинидин | Возможно повышение концентрации гликозидов в крови |
|  | Секвестранты желчных кислот | Уменьшение всасывания гликозидов |

3. Кардиотонические средства негликозидной структуры

Препараты негликозидной структуры появились в клинической практике в 80е 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.

Негликозидные кардиотоники подразделяют на несколько групп:

. Бета-адреномиметики (Изопретеренол, Сальбутамол, Ксамотерол)

. Катехоламины их дериваты (Норадреналин, Допамин, Добутамин)

. Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ)

. Глюкагон

Бета-адреномиметики практического значения при сердечной недостаточности не имеют, поскольку они, усиливая работу сердца, повышают потребность миокарда в кислороде, что часто может приводить к ишемии и нарушениям ритма. Ксамотерол является частичным агонистом бета 1 -адренорецепторов и применяется при легкой степени сердечной недостаточности.

Из негликозидных кардиотоников чаще всего применяют Допамин и Добутамин. Допамин (Допмин, Дофамин, Допастат, Интропин) - биогенный амин, предшественник Норадреналина. Оказывает влияние на дофаминовые, а в больших дозах и на альфа 1 и бета 1 -адренорецепторы. Повышает сердечный выброс, увеличивает коронарный кровоток, расширяет в средних дозах мозговые, почечные, брыжеечные сосуды. Вводится внутривенно капельно, медленно Добутамин (Добутрекс, Добужект) - синтетический катехламин. Близок к Допамину, избирательный ингибитор бета 1 -адренорецепторов. Оказывает выраженное инотропное действие. При хронической сердечной недостаточности более предпочтителен, чем Допамин.

Ингибиторы ФДЭ - Амринон (Ванкорам, Инокор) и Милринон (Примакор, Коротрон) - вызывают накопление цАМФ и увеличение содержания кальция в кардиомиоуитах. Препараты не влияют на частоту сердечных сокращений и АД, обладают коронаролитическим действием, снижают давление в малом круге кровообращения. Их инотропный эффект превосходит таковой у сердечных гликозидов, а по вазодилатирующему действию препараты не уступают вазодилататоам. Имеют много побочных действий, особенно аритмогенный эффект. Применяются при неэффективности Допамина и Добутамина, имеют ограниченное применение.

Глюкагон повышает содержание цАПФ в кардиоцитах, опосредуя свое действие через глюкагоновые рецепторы, быстро и резко повышает силу, частоту сердечных сокращений, АД и в результате увеличивает потребность миакарда в кислороде. Основным показанием для назначения служит острая сердечная недостаточность на фоне передозировки бета-адреноблокаторов

.1 Основные препараты негликозидой структуры



Допамин

Брутто-формула: C8H11NO2

Фармакологическое действие: кардиотоническое и гипертензивное средство. Агонист допаминовых рецепторов, является их эндогенным лигандом. В низких дозах (0.5-3 мкг/кг/мин) действует преимущественно на допаминовые рецепторы, вызывая расширение почечных, мезентериальных, коронарных и мозговых сосудов. Вследствие специфического влияния на периферические допаминовые рецепторы уменьшает сопротивление почечных сосудов, увеличивает в них кровоток, а также клубочковую фильтрацию, выведение ионов натрия и диурез; происходит также расширение мезентериальных сосудов (этим действие допамина на почечные и мезентериальные сосуды отличается от действия других катехоламинов). В низких и средних дозах (2-10 мкг/кг/мин) стимулирует постсинаптические бета1-адренорецепторы, что вызывает положительный инотропный эффект и увеличение минутного объема крови. Систолическое АД и пульсовое давление могут повышаться; при этом диастолическое АД не изменяется или слегка возрастает. ОПСС обычно не изменяется. Коронарный кровоток и потребление миокардом кислорода, как правило, увеличиваются. В высоких дозах (10 мкг/кг/мин или более) преобладает стимуляция α1-адренорецепторов, вызывая повышение ОПСС, ЧСС и сужение почечных сосудов (последнее может уменьшать ранее увеличенные почечный кровоток и диурез). Вследствие повышения минутного объема крови и ОПСС возрастает как систолическое, так и диастолическое АД. Начало терапевтического эффекта - в течение 5 мин на фоне в/в введения и продолжается в течение 10 мин.

Фармакокинетика: после в/в введения широко распределяется в организме, частично проникает через ГЭБ. Около 25% дозы захватывается нейросекреторными везикулами, где происходит гидроксилирование и образуется норадреналин. Метаболизируется в печени, почках и T1/2 из плазмы - около 2 мин, из организма - около 9 мин. Выводится почками: около 80% в течение 24 ч; главным образом в виде метаболитов, небольшая часть дозы выводится в неизмененном виде.

Показания: шок различного генеза (кардиогенный, послеоперационный, инфекционно-токсический, анафилактический, гиповолемический /только после восстановления ОЦК/). Острая сердечно-сосудистая недостаточность различного генеза, синдром низкого сердечного выброса у кардиохирургических больных, артериальная гипотензия, для усиления диуреза при отравлениях.

Режим дозирования: устанавливают индивидуально в зависимости от степени тяжести шока, величины АД и реакции больного на введение допамина. С целью повышения сократимости миокарда и увеличения диуреза вводят в/в капельно 100-250 мкг/мин. В случае необходимости воздействия на АД дозу увеличивают до 300-500-700 мкг/мин. Детям вводят в дозе 4-6 мкг/кг/мин. Продолжительность применения допамина может составлять до 28 дней. Максимальная доза для взрослых при в/в капельном введении составляет 1.5 мг/мин.

Побочное действие: со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия или брадикардия, боли за грудиной, повышение или снижение АД, нарушения проводимости, расширение комплекса QRS, вазоспазм, повышение конечного диастолического давления в левом желудочке; при применении в высоких дозах - желудочковая или наджелудочковая аритмии. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, кровотечения из ЖКТ. Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: более часто - головная боль; менее часто - тревожность, двигательное беспокойство, тремор пальцев рук. Со стороны обмена веществ: полиурия. Аллергические реакции: у больных бронхиальной астмой - бронхоспазм, шок. Местные реакции: при попадании допамина под кожу - некрозы кожи, подкожной клетчатки. Прочие: менее часто - одышка, азотемия, пилоэрекция, редко - полиурия (при введении в низких дозах).

Противопоказания: гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, феохромоцитома, фибрилляция желудочков, повышенная чувствительность к допамину.

Применение при беременности и кормлении грудью: при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) допамин применяют только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Особые указания: с осторожностью следует применять при гиповолемии, инфаркте миокарда, нарушениях сердечного ритма (тахиаритмии, желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий), метаболическом ацидозе, гиперкапнии, гипоксии, гипертензии в малом круге кровообращения, тиреотоксикозе, закрытоугольной глаукоме, гиперплазии предстательной железы, окклюзионных заболеваниях сосудов (в т.ч. атеросклероз, тромбоэмболия, облитерирующий тромбангиит, облитерирующий эндартериит, диабетический эндартериит, болезнь Рейно, отморожение), при сахарном диабете, бронхиальной астме (если в анамнезе отмечалась повышенная чувствительность к дисульфиту), беременности, лактации, у детей и подростков в возрасте до 18 лет. При наличии гиповолемии ее следует компенсировать до начала введения допамина. Введение допамина следует производить под контролем ЧСС, АД, ЭКГ, величины диуреза; рекомендуется также контролировать ударный объем сердца, давление наполнения желудочков, центральное венозное давление, давление в легочной артерии. Уменьшение диуреза указывает на необходимость снижения дозы. На фоне применения ингибиторов МАО дозу допамина следует уменьшить в 10 раз.

Лекарственное взаимодействие: при одновременном применении с диуретиками усиливается мочегонное действие допамина. При одновременном применении ингибиторов МАО (в т.ч. фуразолидона, прокарбазина, селегилина), гуанетидина возможно усиление интенсивности и длительности кардиостимулирующего и прессорного эффектов допамина. Введение допамина на фоне приема трициклических антидепрессантов (включая мапротилин) приводит к усилению его эффектов (возможно развитие тахикардии, аритмии, тяжелой артериальной гипертензии). При одновременном применении с октадином усиливается симпатомиметическое действие. Имеется сообщение о развитии тяжелой артериальной гипотензии при одновременном применении допамина с фенитоином. При одновременном применении с ингаляционными средствами для общей анестезии, производными углеводородов (в т.ч. с циклопропаном, хлороформом, энфлураном, галотаном, изофлураном, метоксифлураном) повышается риск развития тяжелых нарушений сердечного ритма. Другие симпатомиметики, а также кокаин усиливают кардиотоксическое действие. Производные бутирофенона, бета-адреноблокаторы уменьшают действие допамина. Допамин уменьшает гипотензивный эффект гуанадрела, гуанетидина, метилдопы, алкалоидов раувольфии (последние пролонгируют эффект допамина). При одновременном применении с леводопой - повышение риска развития аритмий. При одновременном применении с гормонами щитовидной железы - возможно усиление действия как допамина, так и гормонов щитовидной железы. Эргометрин, эрготамин, метилэргометрин, окситоцин увеличивают вазоконстрикторный эффект и риск возникновения ишемии и гангрены, а также тяжелой артериальной гипертензии, вплоть до внутричерепного кровоизлияния. При одновременном применении с сердечными гликозидами возможно повышение риска развития нарушений сердечного ритма, аддитивный положительный инотропный эффект. Снижает антиангинальный эффект нитратов, которые в свою очередь могут снизить прессорный эффект симпатомиметиков и увеличить риск возникновения артериальной гипотензии. Фармацевтически несовместим с щелочными растворами (инактивируют допамин), окислителями, солями железа, тиамином (способствует разрушению витамина B1).

Добутамин

Химическое название: (±) - 4 - [ 2 - [ [3 - (4 - Гидроксифенил) - 1 - метилпропил] амино] этил] - 1,2 - бензолдиол (в виде гидрохлорида)

Брутто-формула: C18H23NO3



Фармакологическое действие: бета-адреномиметическое, кардиотоническое. Стимулирует бета1-адренорецепторы миокарда и вызывает положительный инотропный эффект. Слабо влияет на бета2- и альфа1-адренорецепторы. Умеренно увеличивает ЧСС, ударный и минутный объем сердца, снижает ОПСС и сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения. Системное АД существенно не понижается. Увеличивает коронарный кровоток, способствует улучшению снабжения миокарда кислородом, уменьшает давление наполнения желудочков сердца. У детей менее выражено снижение ОПСС и давления наполнения желудочков, при этом более выражено увеличение ЧСС и повышение АД. Эффект развивается через 1-2 мин и достигает максимума через 10 мин. Быстро метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, основной из которых - 3-О-метилдобутамин. T1/2 - 2-3 мин. Выводится преимущественно почками.

Применение: острая сердечная недостаточность: острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, последствия оперативного вмешательства на сердце, применение ЛС с отрицательным инотропным действием (например бета-адреноблокаторов); обострение (острая декомпенсация) хронической сердечной недостаточности, хроническая сердечная недостаточность (как временное вспомогательное средство на фоне основной терапии); острая сердечная недостаточность некардиогенного генеза (в т.ч. при токсическом и травматическом шоке), некоторые формы сердечной недостаточности на фоне гиповолемии (когда среднее АД выше 70 мм рт.ст. и внутрикапиллярное давление в системе малого круга кровообращения - от 18 мм рт.ст. и выше, при неадекватной реакции на восполнение ОЦК и повышение давления заполнения желудочков); низкий минутный объем сердца (как побочное явление при ИВЛ при положительном остаточном давлении на выдохе); диагностика ИБС (фармакологическая проба в качестве заменителя физических упражнений).

Противопоказания: гиперчувствительность, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тампонада сердца, стеноз аорты, феохромоцитома, желудочковые аритмии (в т.ч. фибрилляция желудочков).

Ограничения к применению: метаболический ацидоз, гиперкапния, гипоксия, тахиаритмия, мерцательная аритмия, легочная гипертензия, гиповолемия, окклюзионные заболевания сосудов (артериальная тромбоэмболия, атеросклероз, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), холодовая травма, в т.ч. отморожение, диабетический эндартериит, болезнь Рейно), закрытоугольная глаукома, одновременный прием ингибиторов МАО, беременность, кормление грудью, возраст до 18 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью: при беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Категория действия на плод по FDA - B. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (неизвестно, проникает ли добутамин в грудное молоко).

Побочные действия: со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): тахикардия (в т.ч. желудочковая), мерцательная аритмия, боль в области сердца и в груди, сердцебиение, одышка, повышение АД/гипотензия, гипокалиемия, торможение агрегации тромбоцитов (при длительном применении), петехиальные кровотечения. Аллергические реакции: кожная сыпь, лихорадка, бронхоспазм, эозинофилия и др.). Прочие: головная боль, тошнота, полиурия (при введении высоких доз); флебит, в отдельных случаях - некроз кожи (в месте введения).

Взаимодействие: Бета-адреноблокаторы снижают положительный инотропный эффект. Отмечается более выраженное снижение ОПСС и возрастание сердечного выброса при сочетании с натрия нитропруссидом или нитратами, чем при раздельном назначении. При одновременном применении с ингибиторами МАО возможны гипертонический криз, коллапс, нарушение сердечного ритма. Галогенсодержащие наркозные средства (галотан и др.) повышают риск возникновения желудочковой аритмии. Фармацевтически несовместим со щелочными растворами, в т.ч. с 5% раствором натрия бикарбоната, с растворами, содержащими этанол, натрия бисульфит. Из-за возможной фармацевтической несовместимости не рекомендуется смешивать добутамин с другими растворами в одном шприце.

Передозировка: анорексия, тошнота, рвота, тремор, тревога, сердцебиение, головная боль, одышка, стенокардия или кардиалгия, тахиаритмия, чрезмерное повышение АД, ишемия миокарда. Лечение: уменьшение скорости или прекращение введения препарата, обеспечение вентиляции легких и оксигенации крови, при желудочковой тахиаритмии применяют пропранолол или лидокаин.

Способ применения и дозы: в/в, капельно (желательно с использованием инфузионного насоса), взрослым обычно 2,5-10 (при необходимости - 20-40) мкг/кг/мин. Доза устанавливается индивидуально. Необходимая доза для детей должна быть рассчитана с учетом меньшей, чем у взрослых, широты терапевтического действия.

Меры предосторожности: до начала введения необходима коррекция гиповолемии путем переливания цельной крови или плазмозамещающих жидкостей. Во время лечения обязателен постоянный контроль АД, давления заполнения желудочков, центрального венозного давления, давления в легочной артерии, ЧСС, ЭКГ, ударного объема, температуры тела и диуреза. Желателен мониторинг уровня калия в сыворотке крови. При лечении больных сахарным диабетом необходимо контролировать уровень глюкозы в крови.

Особые указания: при непрерывном применении препарата более 72 ч возможно развитие толерантности (при этом необходимо повышение дозы). При наличии механических препятствий для наполнения желудочков (пороки, тампонада сердца, перикардит) и/или оттоку крови из них инфузия не вызывает улучшения гемодинамики. При тампонаде сердца, клапанном аортальном стенозе, субаортальном стенозе возможно развитие парадоксальной реакции (снижение сердечного выброса).

Амринон

Химическое название: 5-Амино[3,4'-бипиридин] -6(1Н)-он, или Амино-5 (бипиридин-3,4') (1Н) -он-6

Фармокологическое действие: препарат оказывает положительное инотропное, а также сосудорасширяющее действие; у больных застойной сердечной недостаточностью увеличивает сердечный выброс, снижает давление в легочной артерии и уменьшает периферическое сосудистое сопротивление.

Показания: препарат предназначен только для кратковременной терапии острой застойной сердечной недостаточности. Достаточного опыта применения амринона покане накоплено и назначать его следует с осторожностыо, строго следя за состоянием больного (Индивидуальные сердечные гликозиды (дигитоксин) применяются с конца прошлого века, и оптимальные условия их применения уточнялись десятилетиями, а амринон и его аналоги появились лишь недавно.). Используют препарат только в отделениях интенсивной терапии, под контролем состояния гемодинамики. Вводят внутривенно. Перед введением раствор амринона в ампулах разводят в изотоническам растворе натрия хлорида (но не глюкозы). Разведенный раствор может храниться не более 24 ч.

Способ примения и дозировка: для получения быстрого терапевтического эффекта вводят сначала по 0,5 мг/кг (болюс) со скоростью около 1 мг в секунду. Затем инъекции (болюсы) в дозе 0,5 - 1,5 мг/кг с той же скоростью можно повторять с промежутками 10 - 15 мин. В дальнейшем проводят инфузию из расчета 5 - 10 мкг (0,005 - 0,01 мг) на 1 кг массы тела в минуту. Максимальной суммарной дозы в течение первого часа, равной 4 мг/кг, обычно достаточно для получения выраженного терапевтического эффекта. Возможно также проведение сразу непрерывной инфузии по 30 мкг/кг в минуту в течение 2 - 3 ч. Скорость введения подбирают индивидуально для каждого больного. Общая суточная доза не должна превышать 10 мг/кг. Вводить растворы нужно строго внутривенно, так как возможно сильное раздражение окружающих тканей. Нельзя смешивать раствор амринона с растворами других лекарственных средств.

Побочные действия: гипотензия, тахикардия, наджелудочковая и желудочковая аритмии, нарушения функции почек, тромбоцитопения, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, повышение температуры тела.

Противопоказания: препарат нельзя назначать больным при наличии противопоказаний к повышению сердечного выброса: при обструктивной кардиомиопатии, обструктивных поражениях клапанов сердца, а также при острой гиповолемии, суправентрикуляриой аритмии, аневризме аорты, острой артериальной гипотензии, острой недостаточности почек, тромбоцитопении. Нет достаточного опыта применения амринона у детей, а у взрослых - при остром инфаркте миокарда. Не сдедует назначать препарат женщинам при беременности и кормлении грудью.

Милринон

Фармакологическое действие: по структуре и действию близок к амринону. Более активен, чем амринон, и лучше переносится.

Показания к применению: предназначен только для кратковременной терапии острой сердечной недостаточности.

Способ применения: вводят внутривенно сначала из расчета 50 мкг/кг (0,05 мг/кг) в течение 10 мин (около 0,5 мкг/кг в минуту). Поддерживающая доза - 0,375-0,75 мкг/кг в минуту от общей дозы 1,13 мг/кг в сутки. Длительность введения в зависимости от эффекта 48-72 ч. Лечение должно проводиться под тщательным контролем артериального давления. При нарушении функции почек назначают в уменьшенных дозах. При гипокалиемии (понижении уровня калия в крови) следует давать препараты калия.

Побочные действия: возможные побочные явления: гипотензия (пониженное артериальное давление), боли в области сердца, гипокалиемия, аритмии.

Противопоказания: острый инфаркт миокарда, беременность.

Глюкагон

Фармакологическое действие: физиологический антагонист инсулина. Оказывает гипергликемическое и спазмолитическое действие. Связывается со специфическими рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней (печень, скелетная мускулатура) и опосредованно, через GS белки, активирует аденилатциклазу - фермент, переводящий АТФ в цАМФ, который в свою очередь повышает активность фосфорилазы. Последняя расщепляет гликоген в печени и мышцах до глюкозы и инактивирует гликогенсинтетазу, т.о. происходит стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза. В др. тканях (миокард, гладкие мышцы) возбуждает II тип глюкагоновых рецепторов, увеличивает концентрацию внутриклеточного инозитолтрифосфата, снижает содержание внутриклеточного Ca2+ и расслабляет гладкие мышцы. Вызывает расслабление гладкой мускулатуры желудка и кишечника. Стимулирует высвобождение катехоламинов. Оказывает положительный ино- и хронотропный эффекты. Время наступления гипергликемического действия при в/в введении - 5-20 мин, при в/м введении - 15-26 мин, при п/к введении - 30-45 мин, продолжительность эффекта - 90 мин. Время наступления спазмолитического эффекта при в/м введении - 8-10 мин (4-7 мин после дозы 2 мг), продолжительность действия зависит от дозы и составляет для 1 мг - 12-27 мин, для 2 мг - 21-32 мин. При в/в введении эффект наступает через 45 сек-1 мин, продолжительность действия при дозе 0.25-0.5 мг - 9-17 мин, при дозе 2 мг - 22-25 мин.

Показания: гипогликемия, гипогликемическая кома; дополнительное диагностическое ЛС при рентгенологическом исследовании желудка и кишечника, ангиография, компьютерная томография, МРТ, диагностика кровотечений из тонкой кишки с применением меченных технецием эритроцитов, гистеросальпингография; интоксикация бета-адреноблокаторами и БМКК; обструкция пищевода инородными телами; шоковая терапия психиатрических больных.

Противопоказания: гиперчувствительность (в т.ч. к свиным или говяжьим белкам в анамнезе), феохромоцитома (стимулирует выброс катехоламинов и может вызвать резкое повышение АД). Для в/в введения (дополнительно) - инсулинома (возможно парадоксальное развитие гипогликемии), сахарный диабет (увеличивается риск развития гипергликемии).

Побочные действия: со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота. Со стороны ССС: транзиторное повышение АД, тахикардия. Аллергические реакции: крапивница, бронхоспазм, снижение АД. Прочие: гипокалиемии (выраженная миастения, миалгия, судороги отдельных групп мышц, снижение аппетита, аритмии), дегидратация.Передозировка. Симптомы: тошнота, "неукротимая" рвота, диарея, гипокалиемия, дегидратация, повышение АД, тахикардия. Лечение: симптоматическое. Применение форсированного диуреза и гемодиализа малоэффективно. В случае "неукротимой" рвоты - регидратация и восполнение потерь K+.

Способ применения и дозы: для лечения гипогликемии взрослым и детям с массой тела более 20 кг - 0.5-1 мг п/к, в/м или в/в. Детям с массой тела менее 20 кг - 0.5 мг (20-30 мкг/кг). В течение 15 мин после первого применения возможно одно или 2 дополнительных введения в той же дозе. При исследовании желудка - 0.5 мг в/в или 2 мг в/м; при исследовании толстой кишки - 2 мг в/м за 10 мин до начала процедуры. Интоксикация бета-адреноблокаторами - в/в инфузионно из расчета 5-150 мкг/кг, затем в/в капельно, со скоростью 1-5 мг/ч. Интоксикация БМКК - однократно, в/в, в дозе 2 мг, поддерживающие дозы подбираются индивидуально в зависимости от состояния больного. Обструкция пищевода инородными телами - в/в, 0.5-2 мг (при необходимости - повторно через 10-12 мин). Перед введением глюкагон растворяют прилагаемым растворителем, не применяют в концентрации, превышающей 1 мг/мл; если глюкагон вводят в дозах, превышающих 2 мг, его разводят стерильной водой для инъекций.

Особые указания: необходимо контролировать концентрацию глюкозы в плазме. Если пациент не реагирует на глюкагон, необходимо ввести в/в декстрозу (глюкагон не вызывает повышения концентрации глюкозы в крови у больных с низким содержанием гликогена в печени). У больных с инсулиномой в/в введение глюкагона первоначально вызывает гипергликемию, затем препарат стимулирует высвобождение инсулина опухолью и приводит к гипогликемии. Больному, у которого после введения глюкагона появились симптомы гипогликемии, вводят декстрозу в/в или внутрь, в зависимости от ситуации. У больных с феохромоцитомой может вызывать выведение опухолью катехоламинов и обусловливать внезапный и выраженный подъем АД. В этом случае в/в вводят 5-10 мг фентоламина. Больной сахарным диабетом должен строго придерживаться врачебных рекомендаций, направленных на профилактику гипогликемических состояний. Неэффективен при гипогликемии у больных на фоне диеты с низким содержанием углеводов, недостаточности надпочечников, хронической гипогликемии, т.к. оказывает свое действие только при наличии гликогена в печени. Раствор препарата, приготовленный с прилагаемым растворителем, можно хранить 48 ч; раствор, приготовленный с водой для инъекций, следует использовать немедленно.

Взаимодействие: на фоне бета-адреноблокаторов введение глюкагона может привести к развитию выраженной тахикардии и повышению АД. Снижает действие инсулина, усиливает - непрямых антикоагулянтов.

4. Заключение

сердечный недостаточность гликозид препарат

Уникальность фармакологических свойств СГ определяет их широкое применение в лечении сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий (ФП) и трепетании предсердий на протяжении более 50 лет. СГ нормализуют все функции сердца, что способствует повышению ударного объема, увеличению переносимости физических нагрузок и снижению риска развития декомпенсации СН. СГ ослабляют чрезмерную симпатическую активность и восстанавливают чувствительность кардиопульмональных рефлексов. СГ различаются по своим фармакокинетическим свойствам, которые определяют скорость развития их эффектов, продолжительность действия и способность накапливаться в организме. Узкий терапевтический индекс ЛС и многочисленность факторов, изменяющих их фармакокинетику и чувствительность миокарда к ним, создает высокий риск развития токсических эффектов и обусловливает необходимость регулярного контроль на эффективность и безопасность терапии.

Список литературы

Энциклопедия лекарств - www.rlsnet.ru

Информационный медицинский портал - www.medichelp.ru.medic-farma.ru

Фармокология - www.farmokologija.ru.e-doctormed.ru

Столица Медикл - www.smed.ru

Медицинский портал Челябинска - www.med74.ru.medmoon.ru.mordovnik.ru