ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. Н. Н. БУРДЕНКО РОСЗДРАВА»

ИНСТИТУТ ВЫСШЕГО СЕСТРИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И

КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ИПМО

**КУРСОВАЯ РАБОТА**

**на тему: «Клинико-фармакологическая характеристика сердечных гликозидов. Гликозидная интоксикация»**

Выполнила студентка 3 курса

ФВСО 302 группы

Номер зачетки 06970

Смирнова Оксана Владиславовна

Воронеж, 2009 год

**ПЛАН**

Введение

1. Общая фармакокинетика
2. Общая фармакодинамика
3. Показания к применению сердечных гликозидов
4. Противопоказания к назначению СГ
5. Взаимодействие сердечных гликозидов с другими лекарственными средствами. Осложнения
6. Гликозидная интоксикация. Действия м/с по ее предупреждению, выявлению и лечению

Список литературы

**Введение**

По данным ВОЗ Сердечно-сосудистые заболевания являются самыми распространенной патологией нашего времени и по смертности занимают ведущее место. Среди многочисленных аспектов в решении этой важной проблемы вопросы фармакотерапии острой и хронической сердечнососудистой недостаточности имеют определенное значение. Для лечения больных с различными формами нарушений сердечной деятельности и кровообращения, в основном, используют кардиотонические средства. К ним относятся и сердечные гликозиды, которые, являясь ценнейшими, порой незаменимыми лекарственными средствами, нашли широкое применение при многих формах сердечнососудистой недостаточности. В настоящее время кардиология располагает многочисленными эффективными препаратами из группы сердечных гликозидов, имеющими различные механизмы фармакологического действия.

Свойства сердечных гликозидов еще в 1785г. описал Уайтеринг. Он рекомендовал их назначать при отеках, однако широкое применение при сердечной недостаточности гликозиды нашли только в середине XX века.

Сердечные гликозиды – безазотистые соединения растительного происхождения, характеризующиеся кардиотоническим действием.

Сердечные гликозиды разделяются на:

* Препараты Наперстянки пурпуровой и крупноцветной. Такие гликозиды (дигитоксин, гитоксин, гиталоксин) по сравнению с гликозидами, выделенными из других видов наперстянки, обладают большой стойкостью в организме, сравнительно мало разрушаются под влиянием ферментов ЖКТ, при пероральном введении медленно всасываются из пищеварительного канала, вследствие чего эффект после их приема наступает через 8-12 ч. и длится несколько суток. Постепенно накапливаясь в сердечной мыщце, после нескольких приемов они оказывают наиболее сильное терапевтическое действие. Из организма выводятся очень медленно и отличаются высокой степенью кумуляции.
* Препараты Наперстянки шерстистой. Медицинской промышленностью из данного растения выпускаются лекарственные средства, содержащие как индивидуальные гликозиды (ланатозиды), так и содержащие сумму гликозидов (целанид, дигоксин, лантозид, ацетилдигитоксин).
* Препараты Наперстянки ржавой. Свежесобранные листья содержат первичные гликозиды – дигиланиды А, В, С. Лекарственный препарат , содержащий сумму гликозидов этой группы – дигален-нео.
* Препараты Горицвета весеннего, черногорка или адонис. Действующие вещества горицветов – гликозиды, основные из которых цимарин, К-строфантин-β и адонитоксин, а также флавоновые гликозиды (адонивернит и др.), сапонины.
* Препараты Желтушника раскидистого или серого. Из него изготавливают кардиовален – препарат, состоящий из консервированного и разведенного этанолом сока желтушника раскидистого., адонизида и др.
* Препараты строфанта – СГ строфантин содержится в зрелых семенах лиан, строфанте гладком, строфанте Комбе и некоторых других из семейства кутровых.
* Препараты ландыша. Основные гликозиды ландыша – конваллятоксин и конваллязид. Гликозиды ландыша отличаются малой стойкостью в организме, практически не обладают кумулятивным эффектом. При пероральном применении действуют слабо, поэтому в основном вводятся в/в. при этом они оказывают быстроеи достаточно сильное действие на сердечную мышцу. В медицинской практике применяют настойку ландыша и новогаленовый препарат – коргликон, содержащий сумму гликозидов.

**1 Общая фармакокинетика**

У всех сердечных гликозидов принципиально одинаковое химическое строение. Молекула состоит из двух частей: сахаристой (гликона) и несахаристой (агликона). Носителем биологической активности гликозидов является агликон, в котором различают два циклических компонента: стероидный (циклопентанпергидрофенантрен) и лактоновый. Основной функциональной группой является электрофильный центр в С-17 боковой цепи, который связывается с рецепторами и, следовательно, необходим для проявления дигиталисноподобной активности. Между отдельными гликозидами существуют различия в структуре, которые сказываются на физико-химических свойствах молекул, определяющих особенности фармакокинетики и их эффектов.

Гликон может состоять из одной молекулы сахара, например, рамнозы у строфантина или нескольких – 3 молекул дигитоксозы – у дигоксина и дигитоксина. Гликоны крадиотоническим действием не обладают, но влияют на интенсивность адсорбции СГ, стойкость их связывания с тканями, инактивацию и элиминацию. Основной фармакологический эффект СГ обусловлен действием агликона (генина). Для реализации кардиотропного действия агликона необходимо наличие ненасыщенного лактонного кольца, нарушение структуры последнего приводит к полной потере активности агликона.

Химическая структура генина, а именно содержание в нем свободных гидроксильных групп (ОН), их положение определяют растворимость в липидах, связывание с белками, метаболические превращения и продолжительность действия каждого СГ.

Полярность молекулы зависит от числа кетоновых и спиртовых групп в её структуре.

* Полярные (гидрофильные) – сердечные гликозиды, содержащие по 4-5 свободных гидроксильных групп (строфантин К, коргликон);
* Относительно полярные, содержащие 2-3 свободные гидроксильные группы (дигоксин, изоланид);
* Неполярные,содержащие не более одной свободной гидроксильной группы (дигитоксин, ацедоксин).

Свойства СГ, обусловленные разной степенью полярности, представлены в таблице:

|  |  |
| --- | --- |
| свойства | Гликозиды  |
| Полярные | Относительно полярные | неполярные |
| Растворимость в водеРастворимость в жирахвсасываемость в ЖКТБиотрансформация (метаболические изменения) в печениВыведение почками в неизмененном видеРациональный способ применения | ++\_ \_\_ \_\_ \_++внутривенно | +\_\_+ \_\_+ \_\_+ \_\_+ \_\_Внутривенно или внутрь | \_ \_++++++\_ \_внутрь |

В клинике предпочитают использовать химически чистые СГ (строфантин, дигоксин, изоланид, дигитоксин), которые содержат точно известное количество активного вещества, хотя применяют и новогаленовые препараты (коргликон), галеновые (настой из травы горицвета весеннего, порошок из листьев наперстянки) и полусинтетические (бета-метилдигоксин, медиксин, строфантин-ацетат, ацедоксин).

**Основные принципы фармакокинетики сердечных гликозидов:**

Правильный дозовый режим при лечении сердечными гликозидами может быть выбран только с учетом их фармакокинетики, которая зависит от многих факторов:

* Физико-химических свойств СГ;
* Особенностей лекарственных форм и путей введения;
* Генетических и приобретенных (фенотипических) свойств организма;
* Состояние функции ЖКТ;
* Особенностей общей гемодинамики, кровоснабжения слизистой оболочки кишечника;
* Скорости почечной экскреции.

**2 Общая фармакодинамика**

Сердечные гликозиды повышают сократимость миокарда, замедляют предсердно-желудочковую проводимость, снижают ЧСС, увеличивают возбудимость сердечной мышцы. Кроме того, препараты оказывают сосудосуживающее действие и прямое диуретическое действие, не играющее существенной клинической роли.

Повышение силы сердечных сокращений (положительный инотропный эффект) приводит к увеличению минутного объема сердца, уменьшению его размеров, давления в полостях и ОЦК, увеличению диуреза и уменьшению или ликвидации отеков. Этот эффект не зависит от влияния СГ на сердечный ритм, высвобождение или усиление действия катехоламинов. Повышение силы и скорости сокращений сердца происходит без увеличения потребности миокарда в кислороде.

СГ в равной степени повышают сократимость миокарда при сердечной недостаточности и ее отсутствии. Однако применение СГ у здоровых людей не сопровождается повышением минутного объема сердца. Т.к. величина его определяется не только силой сердечных сокращений, ни и их частотой, величиной пред- и постнагрузки. Действие сердечных гликозидов на сократимость, возбудимость, проводимость и автоматизм сердечной мышцы объясняется подавлением Na+-, К+ - зависимой АТФазы, приводящим к накоплению ионов кальция в клетках, и увеличением активности блуждающего нерва. Степень угнетения фермента зависит от дозы СГ и индивидуальной чувствительности тканей к ним. Сердечные гликозиды увеличивают рефрактерный период в предсердно-желудочковом узле и пучке, что приводит к нарушению предсердно-желудочковой проводимости (уменьшение ЧСС при наджелудочковой тахикардии, увеличение интервала P-Q при синусовом ритме, иногда полная поперечная блокада).

Сердечные гликозиды вызывают сужение артериол и венул, которое объясняется прямым миотропным действием препаратов и стимуляцией α-адренорецепторов гладких мышц. В ряде случаев вазоспастическое действие сопровождается повышением АД, что необходимо учитывать при парентеральном введении СГ. При сердечной недостаточности вместо вазоконстрикции СГ вызывают генерализованную дилатацию сосудов в результате рефлекторного ослабления симпатической активности. Сердечные гликозиды оказывают прямое действие на канальцевую реабсорбцию натрия, что также связано с подавлением Na+-, К+ - зависимой АТФазы. Однако в терапевтических дозах этот эффект СГ проявляется слабо и не имеет существенного клинического значения.

Лекарственные средства.

Дигитоксин – из ЖКТ всасывается практически полностью, поэтому концентрация его в плазме в 15-20 раз превышает таковую после приема той же дозы дигоксина. Дигитоксин – наиболее длительно действующий препарат из группы СГ. Он на 97% связывается с белком плазмы, что определяет длительную циркуляцию его в крови и высокую способность к кумуляции. Биотрансформация препарата происходит в основном в печени. 75% введенного дигитоксина выводится с мочой, 25% - с желчью.

Действие дигитоксина начинается через 30 минут – 2 часа после в/в введения и через 4-5ч после приема внутрь. Максимальный эффект после в/в введения наступает через4-8 часов, а после приема внутрь – через 7-10 часов. Терапевтическая концентрация в плазме составляет 14-26 нг/мл, токсическая – более 34нг/мл. период полувыведения препарата колеблется от4 до7 дней и не зависит от функции почек. При постепенной дигитализации стабильный уровень концентрации препарата наступает через 3-4 нед.

Дигоксин (ацедоксин, диголан, оксидигитоксин) всасывается в основном в тонкой кишке (6-85%). Только 20-25% дигоксина находится в плазме в связанном с белком состоянии. Период полувыведения препарата составляет 36-48 часов. В среднем ежедневно выводится 1/3 принятой дозы. 80% препарата выводится с мочой в неизмененном виде. Выведение препарата пропорционально клубочковой фильтрации.

Действие дигоксина после в/в введения начинается через 15-20 минут и максимальный эффект отмечается через 2-5ч. После приема внутрь эффект начинается через 2-3 часа и достигает своего максимума через 4-6 часов. Терапевтическая концентрация дигоксина в плазме крови 0,8-1,6 нг/мл, токсическая – более 2-2,4 нг/мл. При расчете разовой дозы необходимо учитывать не общую массу тела, а только мышечную, т.к. препарат накапливается в жировой ткани. Стабильная концентрация дигоксина при медленной дигитализации достигается в течение 7 дней.

Целанид (изоланид, ланатозид, цедиланид) по химической структуре сходен с дигоксином и обладает аналигичными фармакокинетическими свойствами (период полувыведения, пути выделения, степень кумуляции). Целанид несколько хуже, чем дигоксин, всасывается из ЖКТ, а при в/в введении действие его начинается раньше.

Строфантин К хорошо растворим в воде. Применяется только парентерально. Строфантин К быстро выводится почками и не накапливается в организме. Препарат мало влияет на предсердно-желудочковую проводимость и ЧСС. Действие строфантина начинается через 2-10мин, достигая максимума через 0,5 – 2 часа. Строфантин Кназначают по 0,5 мг 1-2 раза в сутки в 10-20мл 5-10% глюкозы или физиологического раствора.

Коргликон по характеру действия близок к строфантину. Эффект наступает через 5-10мин., достигая максимума через 0,5 – 2 часа. Действие препарата несколько более продолжительное, чем строфантина. Коргликон назначают по 1 мл 0,06% раствора в 10-20 мл 20% глюкозы 2 раза в сутки.

**3 Показания к применению сердечных гликозидов**

* Лечение хронической систолической формы сердечной недостаточности, обусловленная нарушением сократимости миокарда (миокардит, кардиодистрофии и т.п.) или перегрузки сердца «объемом» (недостаточность клапанов, дефект межжелудочковой перегородки и т.д.);

Эффективность СГ при хронической систолической форме сердечной недостаточности, возникшей в результате перегрузки сердца «давлением» (стеноз легочной артерии, коарктация аорты и т.д) низка, а при диастолической форме (экссудативный перикардит, опухоли миокарда и т.д) – отсутствует.

* Суправентрикулярная тахикардия и пароксизмальная мерцательная аритмия. При этой патологии предпочтительней применять препараты дигиталиса (дигоксин, дигитоксин). Следует отметить, что они слабо влияют на конверсию фибрилляции предсердий к синусовому ритму и даже могут на практике увеличить продолжительность эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий. Однако у пациентов с сердечной недостаточностью они способствуют предотвращению фибрилляции предсердий.
* Мерцательная тахиаритмия (даже у болных диффузным токсическим зобом) – для уменьшения частоты сокращений желудочков и устранения дефицита пульса.
* Трепетание предсердий – для перевода в мерцательную аритмию; с целью усиления атриовентрикулярной блокады и урежения частоты желудочковых сокращений; для перевода в нормальный синусовый ритм.
* Сердечная недостаточность при полной А-В блокаде без приступов Адамса-Стокса-Морганьи.
* Реже назначают СГ с профилактической целью, для предотвращения развития сердечной недостаточности (при пневмониях, токсикозах, некоторых отравлениях, ревматическом поражении сердца и т.п.), т.к. гликозиды, препараты с малой широтой терапевтического действия, поэтому велика опасность возникновения интоксикации ими.

Схема проведения дигитализации за 3 дня и дозирование сердечных гликозидов.

Дозирование СГ осуществляется в два этапа:

Во время первого этапа происходит насыщение миокарда препаратом, т.е. в нем создается терапевтическая концентрация. О том, что последняя достигнута, судят по критериям эффективности. Препарат вводят больному ориентируясь на известную, усредненную дозу насыщения. Дигитализацию можно проводить с разной скоростью. Чаще применяют средний (за три дня) или медленный (за 8 дней) темп насыщения.

Схема проведения дигитализации:

1. в первый день назначают ½ (в 3-4 приема) от рассчитанной для больного дозы насыщения;
2. во второй день назначают ¼ (в 2 приема) от рассчитанной для данного больного дозы насыщения и ту часть дозы первых суток, которая элиминирована за первый день (т.е коэффициент элиминации от дозы введенной в первый день);
3. в третий день назначают ¼ (в 2 приема) от рассчитанной для данного больного дозы насыщения и ту часть дозы первого и второго дня, которая элиминирована за вторые сутки (т.е. коэффициент элиминации от общей дозы препарата, сохранившейся в организме за 2 дня его введения).

На втором этапе больного переводят на поддерживающие дозы. Предварительно необходимо достигнуть при насыщении терапевтического эффекта и подсчитать какая доза вызвала этот эффект, а затем, зная коэффициент элиминации данного гликозида, определить поддерживающую дозу для конкретного больного. Рассчитав поддерживающую дозу, врач, опираясь на вышеназванные критерии эффективности и безопасности применения СГ, окончательно оттитровывает дозу препарата для больного.

**4 Противопоказания к назначению СГ**

Относительные:

* резкая брадикардия;
* групповые экстрасистолы;
* значительная гипокалиемия и гиперкальциемия;
* выраженное нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Абсолютные:

* гипертрофическая кардиомиопатия, в том числе у новорожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом;
* интоксикация СГ.

**5 Взаимодействие сердечных гликозидов с другими лекарственными средствами**

* С адреномиметическими средствами: сочетание эфедрина гидрохлорида, адреналина гидрохлорида и норадреналина гидротартрата., а также β – адреномиметических веществ с СГ может способствовать возникновению аритмии сердца.
* Антиаритмические препараты – возможно усиление брадикардии.
* Антихолинэстеразные препараты – при сочетанном действии антихолинэстеразных препаратов с сердечными гликозидами брадикардия усиливается. В случае необходимости ее можно устранить или ослабить введением атропина сульфата.
* Гликокортикостероиды – при возникновении гипокалиемии в результате длительного лечения гликокортикостероидами возможно усиление нежелательных эффектов СГ.
* Диуретические средства – при сочетании диуретических средств (вызывающих гипокалиемию и гипомагниемию и увеличивающих концентрацию Са2+ в крови) с сердечными гликозидами действие последних усиливается. При их одновременном применении следует соблюдать оптимальную дозировку. Можно периодически назначать калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен), которые устраняют гипокалиемию и аритмию. Однако при этом может развиться гипонатриемия. При комбинированном применении спиронолактона или триамтерена с дигоксином его концентрация в плазме повышается, т.к. экскреция препарата в просвет канальцев уменьшается, нежелательные эффекты при этом не усиливаются.
* Препараты калия – под их влиянием нежелательные эффекты СГ уменьшаются.
* Антагонисты кальция – они могут быть использованы при лечении стенокардии, возникшей от СГ, усиливающих потребность миокарда в кислороде. Антагонисты кальция уменьшают поглощение кислорода сердцем и оказывают коронарорасширяющее влияние. Однако следует обратить внимание на способность верапамила увеличивать концентрацию дигоксина в крови и угнетать атриовентрикулярную проводимость (при в/в введении верапамила). В отличие от других антагонистов кальция сензит даже при продолжительном применении совместно с дигоксином не влияет на уровень гликозида в крови.
* Препараты кальция – при лечении сердечными гликозидами парентеральное (особенно в/в) применение препаратов кальция опасно, т.к. кардиотоксические эффекты усиливаются (аритмия сердца и др.). Для устранения осложнений, развившихся в таких случаях, можно применять динатриевую соль этилендиаминотетрауксусной кислоты, устраняющую гиперкальциемию.
* Кислоты этилендиаминотетрауксусной динатриевая соль – при взаимодействии некоторых препаратов СГ (например, дигитоксин) с динатриевой солью может наблюдаться снижение эффективности и токсичности СГ.
* Препараты кортикотропина – может наблюдаться усиление действия СГ.
* Производные ксантина – применение во время лечения СГ препаратов кофеина и теофиллина (эуфиллин) иногда способствует возникновению аритмии сердца. Это сочетание следует применять с осторожностью.
* Минералокортикостероиды – при сочетанном применении данной группы препаратов с СГ и терапевтические и нежелательные эффекты СГ могут усиливаться, т.к. развивается гипокалиемия.
* Натрия аденозинтрифосфат – некоторые авторы считают, что не следует назначать АТФ одновременно с СГ.
* Новокаинамид – препарат нерационально назначать при желудочковых аритмиях, вызванных интоксикацией СГ, поскольку возможно развитие асистолии и фибрилляции желудочков.
* Уголь активированный – в связи с уменьшением всасывания в пищеварительном тракте действие применяемых внутрь СГ часто ослабляется. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Имеются данные об уменьшении биодоступности применяемого внутрь дигоксина больше, чем на 95% в результате приема высокой дозы (50г.) угля активированного. Очевидно, им рационально пользоваться при передозировке или остром отравлении сердечными гликозидами после их перорального применения.
* Эргокальциферол – при гипервитаминозе, вызываемом эргокальциферолом, возможно усиление действия СГ, обусловленное развитием гиперкальциемии. При этом целесообразна коррекция дозы СГ.

**Осложнения:**

По данным В.Г. Кукеса (1973г.) при лечении СГ побочные реакции чаще развиваются в случаях использования лантозида (34,2%), а стофантин, изоланид, дигоксин обусловливают интоксикацию у 26-29% леченых. Причем прогрессирование сердечной недостаточности ведет к усилению интоксикации гликозидами с 12 до 46%. Клинически интоксикация проявляется сердечно-сосудистыми (92%), диспепсическими (37%) и нервно-психическими нарушениями (8,4%). Среди сердечно-сосудистых расстройств чаще всего отмечается предсердная экстрасистолия (12%) и желудочковая экстрасистолия (73%). У 11,6% больных развилась пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, у 15,5% - нарушение проводимости. Характерным для интоксикации гликозидами является падение суточного диуреза. Обладая высоким раздражающим эффектом, СГ при их применении вызывают нарушения функций ЖКТ. Появляются потеря аппетита вплоть до развития анорексии, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, гастралгия. Гликозиды вызывают нарушения сна у 81% больных, а при длительном применении препаратов наперстянки возможно развитие психозов или психических расстройств. Иногда эти препараты вызывают расстройство цветного зрения, а в тяжелых случаях – ретробульбарные параличи, поражения зрительного нерва, нарушения слуха, развитие невралгий тройничного, седалищного, локтевого нервов, люмбалгий.

СГ оказывают токсическое действие на функцию почек – возможно развитие почечной недостаточности.

Наиболее частые нарушения при передозировке сердечными гликозидами развиваются со стороны сердечно-сосудистой системы. Так препараты наперстянки у 10% больных вызывают давящие боли в области сердца.

Под влиянием СГ нарушается электролитный обмен, к которому чувствительна в первую очередь сердечная мышца, причем развитие гипокалиемии и гиперкальциемии является основным моментом в возникновении расстройств ритма сердца. Нарушения сердечного ритма проявляются в виде брадикардии, экстрасистолии, тахикардии синусовой, пароксизмальной, предсердной и желудочковой. Грозным осложнением дигиталисной терапии является фибрилляция желудочков, приводящая к летальному исходу. При лечении сердечными гликозидами у 3% больных развивается брадикардия, более чем у половины – атриовентрикулярная блокада.

Аллергические осложнения, вызываемые СГ. Развиваются крайне редко и носят легкий характер. Возможно появление кожной сыпи – эритематозной, папулезной, развитие крапивницы и отека Квинке, зуда. У лиц с повышенной чувствительностью иногда возникают озноб, бледность кожи, похолодание конечностей.

**6 Гликозидная интоксикация. Действия м/с по ее предупреждению, выявлению и лечению**

При применении СГ примерно у каждого четвертого больного, получающего данные препараты, возникают явления передозировки. Основная причина столь большого процента интоксикации гликозидами – малая широта их терапевтического действия.

Механизм интоксикации связан с сильным (на 60% и более) угнетением функции мембранной Na+-, К+ - зависимой АТФазы в сердце, ЦНС и других органах. Тормозная активность Na+-, К+ - насоса, токсические дозы СГ нарушают этим удаление из клетки натрия (повышается возбудимость), попавшего в нее в процессе возбуждения, и возврат калия (возникает гипосистолия, тормозятся процессы метаболизма, уменьшается поляризация клеточных мембран), вышедшего из нее в момент реполяризации мембраны. Существенно увеличивается поступление в клетку кальция из кардиомиоцитов в период диастолы, уменьшается расслабление миофибрилл (возникает гиподиастолия). Избыточная концентрация свободного кальция внутри клетки способствует освобождению различных протеолитических ферментов из лизосом, что приводит к структурным повреждениям клеток и возникновению очагов некроза, являющихся еще одной из причин гипосистолии. Калий – антагонист, а кальций – синергист токсического действия СГ, т.к. первый активирует, а второй угнетает активность мембранной АТФ-азы.

Гиподиастолия и гипосистолия нарушают процесс изгнания крови из полостей желудочков, возрастает конечное диастолическое давление. В результате нарушается кровоток под эндокардом, что усугубляет ишемию миокарда. Частота сокращений не возрастает, т.к. повышена активность блуждающего нерва, и не компенсирует снижение сердечного выброса, как при сердечной недостаточности. При тяжелой интоксикации вновь развивается недостаточность кровообращения и все ее следствия: гипоксия, цианоз, одышка и др.

В токсических дозах СГ оказывают вазоконстрикторное действие на сосуды, в связи с их способностью увеличивать освобождение катехоламинов. Повышение тонуса вен увеличивает преднагрузку, а повышение тонуса артерий увеличивает постнагрузку на сердце.

Важную роль в реализации токсических эффектов сердечных гликозидов играет их влияние на центральную и периферическую нервную систему. Проникая в мозг, гликозиды взаимодействуют с Na+-, К+ - АТФ-азой на поверхности нейронов и окончаний их аксонов и тем самым изменяют интенсивность освобождения нейромедиаторов и условия функционирования нейронов. Токсические дозы СГ выражено угнетают Na+-, К+ - АТФ-азу и в скелетных мышцах. При этом нарушается возврат калия в клетку и поэтому увеличивается уровень внеклеточного калия, что может привести к опасной гиперкалиемии, вызывающей нарушение сердечной деятельности.

Симптомы интоксикации не отличаются при использовании разных сердечных гликозидов. Их условно делят на несколько групп:

* Кардиальные явления интоксикации – нарушение ритма(начальные признаки: брадикардия, на экг удлинение интервала P-Q, снижение S-T, отрицательный T; вслед за ними возникают узловые и предсердные экстрасистолы, предсердная тахикардия, атриовентрикулярный блок), возобновление сердечной и появление признаков коронарной недостаточности.
* Диспепсические явления интоксикации – анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе.
* Неврологические явления – утомление, головная боль, мышечная слабость, расстройство зрения, страх, бред, галлюцинации, судороги.
* Крайне редко встречаются – тромбоцитопения, аллергический васкулит, гинекомастия и др.

Подход к лечению интоксикации СГ зависит от степени тяжести отравления ими.

Если медсестра наблюдая за больным, принимающим СГ, заметила хоть один из симптомов описанных выше, то она обязана об этом немедленно доложить врачу.

Первая степень тяжести отравления: клинически- небольшая брадикардия; на ЭКГ удлинение интервала P-Q до 0,18-0,2 мс, небольшое снижение S-T.

При легкой передозировке – препарат может быть кратковременно отменен или снижена его доза – м/с внимательно следит за данным назначением врача.

Вторая степень тяжести: клинически – анорексия, тошнота, диарея, увеличивающаяся брадикардия, усталость, головная боль, невралгия. На ЭКГ – атривентрикулярный блок I – II степени, резкое снижение S-T, отрицательный T, экстрасистолы.

Лечение: гликозид необходимо отменить. М/с по назначению врача вводит рвотные препараты (сироп рвотного корня, поваренная соль); танин, активированный уголь – эти препараты образуют невсасывающиеся комплексы, слабительные (вазелиновое масло, английская и карловарская соль). Их назначают независимо от пути введения СГ, так как при внутривенном введении они участвуют в энтерогепатической циркуляции. Затем вводят препараты, связывающие гликозиды, циркулирующие в крови – унитиол, диджибайнд и препараты калия – калия хлорид, панангин, аспаркам, поляризующую смесь.

Третья степень тяжести: клинически – симптомы сердечной и коронарной недостаточности, неукротимая рвота, «глазные» симптомы, галлюцинации, афазия, судороги; на ЭКГ – предсердные и узловые экстрасистолы, предсердная тахикардия, полный атриовентрикулярный блок.

В данном случае СГ немедленно отменяют и назначают другое кардиотоническое средство (дофамин, глюкагон). М/с по назначению врача вводит препараты, что и при второй степени тяжести интоксикации + препараты, снижающие в крови и миокарде концентрацию кальция (натрия цитрат, трилон Б); препараты, устраняющие симптомы интоксикации – дифенин, атропин, лидокаин, верапамил (против аритмии). Далее посимптомная терапия.

Профилактика интоксикации СГ.

Складывается из рационального назначения их с учетом противопоказаний и факторов низкой толерантности, правильного дозирования при тщательном контроле за эффектом лечения. Проведения мероприятий, направленных на повышение толерантности к СГ, а также применения средств, способствующих улучшению метаболизма миокарда, назначения верошпирона в комбинации с ГКС и диуретиками при тяжелой СН и вторичном гиперальдостеронизме, профилактического назначения солей калия, панангина, иногда поляризующей смеси, унитиола, из своевременной отмены препаратов, снижающих толерантность к гликозидам; в целях предупреждения постдефибрилляционных аритмий – своевременная отмена препаратов наперстянки.

Медсестра в профилактических целях должна наблюдать за точным и своевременным приемом гликозидов больным. Следить, чтобы у пациента не развилось тахипноэ и ортопноэ, чтобы нормализовался пульс, не было дефицита пульса, хрипов в легких и отеков, цианоза. Медсестра наблюдает за диурезом больного.

**Список литературы**

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. «Клиническая фармакология и фармакотерапия». Издание второе, исправленное и дополненное. М., «Универсум паблишинг» 2002г.
2. Михайлов И.Б. «Клиническая фармакология» Учебник для студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских ВУЗов. СПб., «Фолиант» 2003г.
3. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. «Взаимодействие лекарственных веществ» М., «Медицина» 2003г.
4. Евдокимов П.К., Махсумов М.Н. «Краткий справочник по сердечным гликозидам» М., «Медицина» 2003г.
5. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. «Медикаментозные осложнения» СПб., «Питер» 2004г.
6. Метелица В.И. «Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств» второе издание. М., «БИНОМ»; СПб «Невский диалект» 2003г.
7. Абрамова Г.Д. «Клиническая фармакология сердечных гликозидов». Текст лекций. Издание второе. Чебоксары, Изд. Чувашского университета 2004г.
8. РЛС «Энциклопедия лекарств». Главный редактор Вышковский Г.Л. М., ООО «РЛС 2005» 2004г.