ЛЕКЦИЯ №2

ТЕМА ЛЕКЦИИ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА , ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ.

Эти препараты прежде всего используются при сердечной недостаточности, когда миокард не справляется с нагрузкой.

Пути воздействия на сократительную активность миокарда ясны исходя из причин сердечной недостаточности - уменьшение сократительной активности миокарда (внутренние причины миокарда), за счет резкого увеличения частоты сердечных сокращений, несердечные причины (резкое увеличение нагрузки на сердце за счет пред- и постнагрузки).

Одной из причин может явиться повышение активности симпатической активности, ренинангиотензиновой активности. Отсюда вытекают фармакологические подходы: улучшение сократительной способности миокарда - сердечные гликозиды, негликозидные препараты (реборден); уменьшение нагрузки на сердце - уменьшение постнагрузки, либо преднагрузки (вазодилататоры, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.), влияние на обменные процессы в сердце (кокарбоксилаза, карнитина хлорид - улучшает обмен жиров, витамины - В5, калия оротат и др.).

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ.

Сердечные гликозиды показаны:

1. при сердечной недостаточности, сопровождающейся тахисистолической формой мерцательной аритмии (пульс 110 и более).
2. при гемодинамических перегрузках сердца при артериальной гипертензии, ИБС в сочетании с препаратами улучшающими микроциркуляцию в миокарде.

Назначение сердечных гликозидов опасно при:

1. инфаркте миокарда , особенно в первые трое суток
2. при ЧСС менее 60 ударов в минуту
3. при нарушении проводимости по АВ-узлу, и пучку Гиса

Если возникает сомнение в показаниях, то проводят строфантиновую пробу - внутривенно вводят 0.3 - 0.4 мл строфантина и смотрят по ЭКГ, состоянию больного изменения. Если состояние улучшилось то гликозиды показаны.

Если имеется сердечная недостаточность в брадикардией, то более показаны таким больным бета-блокаторы, кальциевые анатогонисты. Если сердечная недостаточность сопровождается отеками, то показаны диуретики.

При кардиогенном шоке показан допамин.

В некоторых случаях эффективность сердечных гликозидов снижена, что обусловлено тем процессом , который идет в миокарде - миокардит, миокардиопатия. При выраженном миокардите сердечные гликозиды противопоказаны. Любой воспалительный процесс меняет действие сердечных гликозидов.

В настоящее время чаще всего используются строфантин , корглюкон внутривенно в условиях стационара, дигогксин, изоланид.

Особенностью фармакокинетики дигоксина является то, что он частично (40-50%) метаболизируется в печени и выводится ввиде глюкуронидов, а остальная часть выводится через почки. Поэтому опаснось передозировки меньше, следовательно проще управлять эффектом. Кроме того у дигоксина менее выражены кумулятивные свойства, меньше связывается с белками крови и т.д. Дигоксин можно назначать и внутривенно и пероорально.

1. Механизм действия: блокада магний зависимой калий-натриейвой АТФ-азы. При этом нарушается транспорт калия в клетку, в результате развивается гипокалиемия в клетке, что приводит к снижению мебранного потенциала, и происходит повышение возбудимости. Достаточно небольшого импульса чтобы вызвать сокращение. Так как калий быстро покидает кровь, нужно помнить об осложнении - гипокалиемии, поэтому назначают препараты калия, магния. Без ликвидации гипомагниемии не снять гипокалиемии. Назначают аспаркам, панангин. Можно транспортировать калий с глюкозой и инсулином. Улучшает транспорт калия внутрь клетки также аскорбиновая кислота, глутаминовая кислота (1% 50-100 мл). Считают что глутиминовая кислота способствует входу калия больше чем глюкоза. Глутаминовую кислоту также вводят при черепно-мозговых травмах, чтобы уменьшить повреждающее действие аммиака.
2. Второй механизм действия - усиление натрий-кальциевого обмена, и значительное повышение кальция в кардиомиоцитах (повышение активности кальмодулина). Считается , что магний выходит в обмен на кальций. Отсюда резкое повышение активности кальция приводит к резкому усилению сократительной активности ( при передозировке сердечными гликозидами сердце останавливается в фазу систолы).
3. Сердечные гликозиды также действуют на структуру актомиозинового комплекса - ускоряется образование актомиозинового комплекса. Но так как сердечные гликозиды являются высоко поверхностно активными соединениями, то они улучшают скольжение белков относительно друг друга при скручивании.
4. Сердечные гликозиды замедляют проводимость в АВ-узле, что является одним из механизмов появления брадикардии. Замедление сердечных сокращений связано также с влиянием на парасимпатическую систему: сердечные гликозиды повышают тонус парасимпатической системы за счет кардиокардиального рефлекса, рефлекса с барорецепторов дуги аорты, а также рефлекса Бейнбриджа. Под действием сердечных гликозидов уменьшается активность фермента - холинэстеразы, поэтому ацетилхолина идет медленнее, он накапливается и идет накопление эффекта вагуса.
5. влияние на обменные процессы: сердечные гликозиды улучшают энергетический обмен сердечной мышцы за счет восстановления способности миокарда утилизировать молочную кислоту ( при сердечной недостаточности эта способность теряется), усиление липолитической активности, усиление усвоения свободных жирных кислот. Оказывают небольшое антиоксидантное действие: умнеьшаеют периксиное окисление липидов, свободнорадикальное окисление. Оказывают мембраностабилизирующее действие. Влияют на цитохромоксидазу, что приводит к более экономное утилизации кислорода. Под действием гликозидов происходит умеренное повышение потребления кислорода на 17-20%, а утилизации и выход энергии возрастает на 200%. Поэтому резко возрастае КПД. Это приводит к тому что происходит увеличение содержания кислорода в артериальной, и венозной крови (что свидетельствует о снижении гипоксии тканей. Ткани утрачивают способность накапливать воду ( уходят отеки).

Положительное действие на миокард сочетается с действиями на другие органы: улучшение гемодинамических показателей крови, так как улучшается сократительная активность, циркуляция крови, изменяются реологические свойства крови ( сердечные гликозиды как поверхностно активные вещества улучшают циркуляцию). Увеличение диуреза до 1.5 -2 литров при правильном назначении дозы.

Предпочтение отдают калий-сберегающим диуретикам. Сердечные гликозиды также оказывают успокаиващее действие на ЦНС.

При неправильном назначении гликозидов возможны осложнения:

1. брадикардия
2. появление желудочковых экстрасистол, АВ блокада и т.д. в этом случае назначают препараты атропина - атропин, гоматропин, метацин для улучшения тонуса вагуса. При более выраженных нарушениях назначают дифенин как мебраностабилизатор. Можно назначать препараты камфоры ( если проводят насыщение сердечными гликозидами то препараты камфоры противопоказаны). Как более активные поверхностные соединения они выводят гликозиды из сердечной мышцы. Применяют сульфокамфокаин (масло камфоры не применяют).

Избирательное одействие сердечных гликозидов на миокарда проявляется в виде следующих эффектов.

1. систолическое (положительное инотропное) действие - усилиение и укорочение систолы, увеличение ударного объема, производительности сердца. Увеличиваюся не только скорость, но и полнота изгнания крови, сокращается количество остаточной крови в полостях сердца. В целом увеличивается работа миокарда, причем потребление кислорода сердцем растет в меньшей степени, так что расход кислорода на единицу работы снижается (повышение КПД сердца).
2. тонотропное действие - повышение тонуса сердечной мышцы , уменьшение размеров дилатированного сердца.
3. дистоличское (отрицательное, хронотропное) действие - удлинение и углубление диастолы. Диастолическое действие обусловлено не только уменьшением активации симпатической иннервации вследствие устранения нарушений органного кровотока и гипоксии, столь характерных для недостаточности кровообращения. Замедление пульса связано также с повышением тонуса центров блуждающих нервом. Оно вызывается рефлексами с интерорецепторов синокаротидных и аортальной зон (увеличение пульсового толчка крови), а также кардио-кардиальными рефлексами. В результате уменьшения частоты сердечных сокращений увеличивается отдых и улучшаются условия питания миокарда. Чрезмерная брадикардия снимается атропином.
4. замедление проводимости (отрицательное дромотропное действие) импульсов - результат повышения тонуса вагуса и прямого угнетающего влияния гликозидов на прводящую систему сердца. Оно проявляется в первую очередь там, где проводимость понижена в норме (атриовентрикулярный узел) или вследствие очагового повреждения. Наблюдается удлинение интервала РQ на ЭКГ. При наличии дефекта проведения или при передозировке гликозидов может возникать частичная или полная блокада проводимости. В рациональных пределах феномен частичной блокады проведения в атриовентрикулярном узле может использоваться для увеличения фильтрации импульсов при мерцании и трепетании предсердий. Этим устраняется тахикардия желудочков и предупреждается возможный переход мерцания с предсердий на желудочки.
5. повышение возбудимости (положительное батмотропное действие) - неблагоприятный эффект сердечных гликозидов, проявляющийся преимущественно при их передозировке. В сочетании с понижением проводимости (нарушение субординации в проводящей системе) он может привести к развязыванию автоматизма и появлению гетеротопных очагов импульсации в различных участках волокон Пуркинье. Практически это выражается в желудочковой экстрасистолии и других формах аритмий, вплоть до фибрилляции. Причиной повышения возбудимости является ингибирующее влияние токсических доз гликозидов на транспорт ионов калия внутрь волокон, а натрия - наружу. В результате уменьшается трансмембранный градиент ионов натрия и для получения деполяризации необходим меньший сдивг электролитного баланса.

Изменения ЭКГ под действием сердечных гликозидов: изменение Р, Q ( что говорит об изменении проводимости через АВ-узел), QRS становится более узким и высоким. При передозировке резкое изменение и удлинение интервалов между зубцами, появление экстрасистол, бигеминии, тригеминии.

Опасность передозировки наиболее высока при:

1. изменения со стороны самого сердца - чем выше уровень сердечной недостаточности тем выше чувствительность миокарда к гликозиду. Следовательно дозу назначают меньшую при тяжелой сердечой недостаточности.
2. при малой массе тела (истощение). Так как при истощении альбумины снижены, связь с белками уменьшена, и свободной фракции гликозидов больше. Сердечные гликозиды частично депонируются в жирах, а при истощении жира мало.
3. старческий возраст пациента (75 и более). Чем старше пациента тем больше чувствительность к гликозидам.
4. заболевания печени и почек. Это корелируют выбором препарата - при патологии почек назначаются дигитоксин (выводится в виде метаболита через почки), при заболевании печени - дигогксин, ланттозид.
5. при высокой температуре - лихорадке, при патологии щитовидной железы - гипо- и гипертиреоз.
6. комбинации с другими препаратами: экстракорпоральное взаимодействие (лучше не смешивать ни с какими препаратами при введении, глюкоза не более чем 5%, лучше на физ растворе, воде для инъекций). Ксантины (рН в пределах щелочного), алкалоиды (атропин, морфин и др.), витамины (аскорбиновая кислота, все другие витамины), антибиотики разрушают экстракорпорально гликозиды.

Показатели по которым оценивают действие сердечных гликозидов:

1. ЭКГ. ЭКГ лучше делать каждый день, у тяжелых больных лучше делать мониторирование.
2. Пульс - считается несколько раз в день, чтобы своевременно увидеть симптомы передозировки.
3. изменение клиники: исчезает одышка, цианоз. Увеличивается диурез. Изменяются границы сердца, так как гликозиды восстанавливают тонус сердца.
4. постепенно с исчезновением отеком уменьшается масса тела больного.

Дозирование сердечных гликозидов. В два этапа.

Этап насыщение и этап поддерживающих доз. Существует быстрый, медленный темпы насыщения. Насыщение начинают с ориентировочных доз насыщения. Доза насыщения строфантина 0.6 мг (соответствует 1 мл 0.05% раствора). Для корглюкона доза насыщения 1.8 мг ( 3 мл 0.06%). Сердечные гликозиды используют при острой сердечной недостаточности для получения быстрого эффекта. Противопоказано такое введение при остром инфаркте миокарда.

Средний темп насыщения - насыщение достигают в течение 3-5 суток. Доза насыщения для дигогсина 2 мг ( в течение трех дней). Доза насыщения может колебаться от 1.5 до 3 мг и иногда больше, что зависит от состояния миокарда - чем меньше поражение миокарда, тем меньше его чувствительность к сердечным гликозидам. «здоровое сердце к сердечным гликозидам не чувствительно». При среднем темпе опасность передозировки больше чем при медленном.

Один из способов насыщения: в первый день дают 0.5 дозы, в 2 и 3 день по четверть дозы. И ориентировочные дозы делят на три приема. Во второй день прибавляют процент элиминации. Процент элиминации для дигоксина - 20-30% ( в течение суток выводится 20-30% от введенной дозы). Если больной с тяжелой декомпенсацией то берут минимальную дозу элиминации и наборот. То есть на второй день с учетом элиминации 20% доза составит четверть дозы плюс пятая часть дозы ( в сумме для дигоксина 0.7 мг). При пульсе 60 достигают насыщения.

Поддерживающая доза - это доза которая покрывает элиминацию. Если на четвертый день не получено насыщения, то надо увеличить дозу гликозидов. Дозу делять на 4 приема, и к каждому приему добавляют по 0.01 мг на кг веса, или эмпирически 0.4 мг. Доза насыщения составит при этом 2.4 мг. Если на 5 день получили брадикардию, то поддерживающую дозу рассчитывают от последней дозы насыщения.

Тактика при передозировке: больной пропускает один прием и возвращается к прежней дозе. Это самый сложный тип подбора, который проводят в специализированных кардиологических клиниках.

Как правило достигают насыщения поддерживающими дозами, и достигают насыщения в течение 10 дней. Поддерживающие дозы разные: дигогксин - колебания от 0.25 до 0.75 мг. Начальная доза зависит от состояния больного и наличия факторов риска.

Для того чтобы избежать передозировки, появления признаков интоксикации сегодня насыщение гликозидами проводят с препаратами прикрытия (уменьшают токсические свойства гликозидов - витамин Е - обязательно давать 100-200 мг тяжелым больным, унитиол внутривенно, препараты калия, магния).

Переход больного с внутривенного на пероральный путь введения: если вводили дигогксин, то дозу пересчитывают в расчете на чистый дигоксин увеличивая на 20-30%. Если переводят с строфантина на дигоксин: первый день дают 40% от дозы насыщения дигоксина, то если доза насыщения 2 мг, то в первый день дают 0.8. во второй и третий день дают 30% от дозы насыщения 0.6 мг, в четвертый день - 25%, и либо оставляют на 25% или уменьшают до 20% и оставляют на это дозе.

При передозировке вводят препараты калия, магния, камфоры, холинолитики при брадикардии, дифенин.

Усиливают токсическое действие гликозидов: калийнесберегающие мочегонные, глюкокортикоиды, минералокортикоиды ( вызывают задержку кальция). Введение глюкозы выше 10%, введение адреномиметиков, введение в сочетании с ксантинами.

Из ксантинов наиболее часто сочетают с эуфиллином. Экстракорпорально они несовместимы, продукты разрушения становятся более токсичными для миокарда. Имеется фармакодинамическое взаимодействие. Усиление сократительной активности миокарда идет за счет улучшения метаболизма, в то время как ксантины резко повышают потребность миокарда в кислороде, поэтому тот усиленный энергетический обмен не может покрыть это усиление. Появляется гипоксия, нарушение питания миокарда.

Если показаны и эуфиллин и гликозиды, то надо варьировать дозы, в зависимости от ведущего симптома ( при легочной недостаточности больше вводят эуфиллина, при сердечной недостаточности - больше гликозида).

Препараты изменяющие всасывание гликозидов - адсорбенты, антациды, препараты связывающие гликозиды. В данном случае назначают гликозид, а через 1-2 часа другой препарат, но не наоборот. Лучше назначать за 30 до еды. Но если появляется тошнота то назначают через 1-2 часа после еды. Запивают только водой.

Препараты усиливающие действие гликозидов: препараты усиливающие метаболизм - карнитина хлорид, оротат калия, метионин, рибоксин (осторожно! Так как это производное ксантинов). Очень опасно вводить гликозиды с анаболиками, так как они выводят калий и задерживают кальций, поэтому на их фоне легко возникает интоксикация.

Витамины В5 назначают до или после назначения гликозидов, так как это кальциевый препарат.

*Взаимоотношение сердечных гликозидов с кальцием и калием.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Кальция | Калий |
| перенос через мембраны | возрастает | снижается |
| содержание в миокарде:   1. лечебные дозы 2. токсические дозы | не изменяется (лишь ускоряется обмен).  Увеличивается | Данные противоречивы  снижается |
| влияние избытка электролита на:   1. активность гликозидов 2. токсичность гликозидов | повышается  резко повышается | -  - |
| применение сердечных гликозидов | опасно при избытке кальция | опасно на фоне дефицита калия |
| лечение интоксикации сердечными гликозидами | связывание кальция (цитрат, ЭДТА) | введение калиях хлорида |

*Сопоставление некоторых сторон кардиотонического и кардиостимулирующего действия сердечных гликозидов и адреналина.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Сердечные гликозиды | Адреналин |
| тип действия | кардиотоническое | кардиостимулирующее |
| частота сокращений | снижается | резко возрастает |
| ударный объем | увеличивается | увеличивается меньше |
| минутный объем | возрастает | сильно возрастает |
| использование кислорода на единицу работы | снижается | резко возрастает |
| КПД сердца | повышается | снижается |
| содержание в миокарде креатининфосфата, гликогена | увеличивается | уменьшается |
| общее направление обмена в миокарде | преобладает анаболизм | преобладает катаболизм |