

ЛЕКЦИЯ 14.

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ. НЕГИКОЗИДНЫЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

Определение

Сердечные гликозиды (glykys - сладкий) – вещества растительного происхождения, обладающие избирательным тонизирующим действием на декомпенсированный миокард, применяются для лечения сердечной недостаточности (СН).

Хроническая СН – патологическое состояние, при котором сердце утрачивает способность обеспечивать адекватное кровоснабжение органов и тканей.

- ХСН страдает 0,5-2% населения,
 - 10% людей пожилого возраста,
 - летальность -15-50%,
 - средняя продолжительность жизни у мужчин -1,7, женщин -3,2 года,
 - затраты на лечение – 1-2% расходов на здравоохранение.
-

Наиболее распространенная форма СН обусловлена систолической дисфункцией левого желудочка:

- снижается сердечный выброс;
 - возрастает преднагрузка;
 - увеличивается ЧСС (Тахикардия - адаптационный механизм, направленный на поддержание сердечного выброса, что ухудшает кровоснабжение миокарда и истощает энергетические ресурсы. Возникает на фоне снижения тонуса ПСНС и повышения - СНС из-за ослабления барорефлекса аорты и КС и усиления рефлекса Бейнбриджа с барорецепторов правого предсердия и вен застойным объемом крови);
 - увеличивается ОЦК;
 - возникает вазоконстрикция;
 - гипертрофия и ремоделирование миокарда;
 - увеличивается секреция вазопрессина, А, НА, ренина, АТ-2, эндотелинов, цитокинов, НУП (предсердного, мозгового);
 - уменьшается секреция окиси азота, ПЦ;
-

Классификация

- **Препараты наперстянки пурпурной:** ~~дигитоксин;~~
наперстянки шерстистой: дигоксин, ланатозид (целанид, изоланид);
- **Препараты ландыша:** коргликон, настойка майского ландыша;
- **Препараты горицвета весеннего:** адонизид, настой травы горицвета весеннего;
- **Препараты строфанта Комбе** строфантин К и строфантин С.
СГ содержатся в морознике, желтушнике раскидистом, морском луке, олеандре.

Для определения фармакологической активности растительных препаратов сравнивают их эффективность на животных с действием стандартных препаратов. Активность выражают в ЕД (лягушачих, кошачьих, голубиных).

1 ЛЕД – минимальное содержание сердечного гликозида, которое вызывает у весеннего самца массой 35 граммов остановку сердца в стадию систолы в течение 1 часа.

Наперстянка пурпуровая – *Digitalis purpurea*
(содержит первичные гликозиды наперстянки – дигитоксин и гитоксин)



Историческая справка.

СГ применяются более 200 лет.

- **1785 г. Уильям Уотеринг** описал кардиотоническое и побочные действия наперстянки в монографии «Сообщение о наперстянке и некоторых сторонах ее действия...», описал правила сбора растений, приготовления лекарственных форм, дозы и схемы применения, признаки интоксикации, установил усиление ССС и вторичность мочегонного эффекта при «водянке».
 - **1865 г. – Д.Кирх** описал брадикардическое действие стрельного африканского яда из семян строфанта.
 - **1865 г. – Евгений Венцеславович Пеликан** проводил изучение действия строфанта и олеандра.
 - **1875 г. – О. Шмидберг** выделил гликозид наперстянки дигитоксин, дал название этой группе препаратов.
 - **1885-90г. – Томас Фрезер** выделил чистый гликозид строфантин.
 - **В конце 19 в. центром изучения СГ стала клиника С.П.Боткина**, где экспериментальную лабораторию возглавлял И.П.Павлов, установлено благоприятное действие на кровообращение горюцвета, кендыря, морозника).
 - **1951 г. – синтезирован первый сердечный гликозид**, в настоящее время все гликозиды выделены в чистом виде и все синтезированы.
-

У.УИТЕРИНГ (1741-1799)



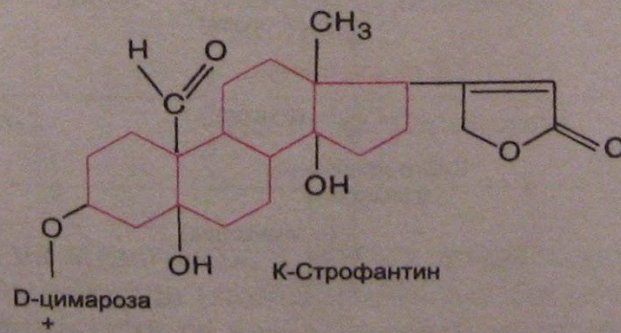
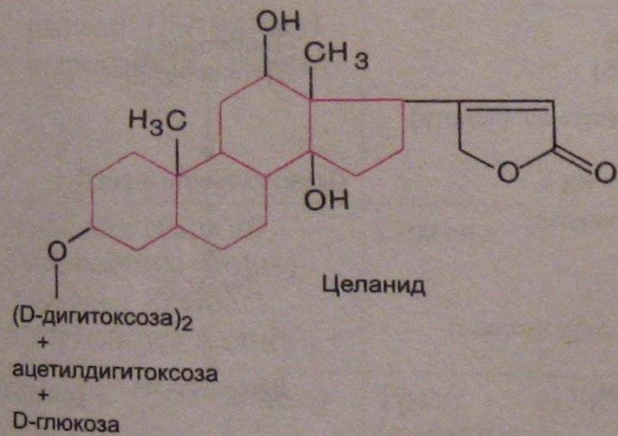
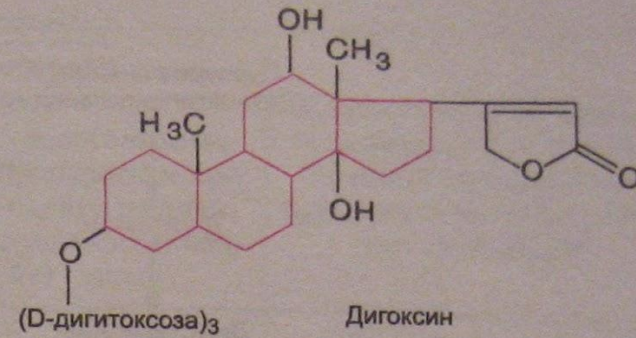
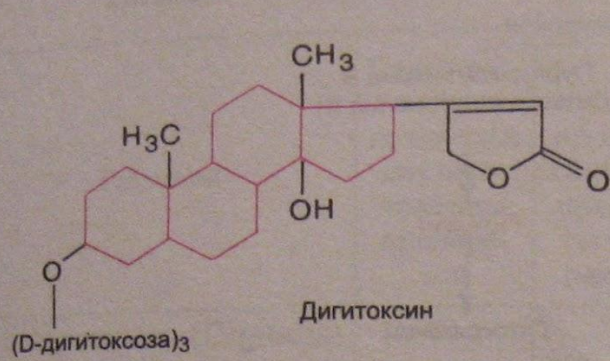
Внедрил в практическую
медицину препараты
наперстянки (1785).

Химическая структура

Сердечные гликозиды состоят из

- гликона, содержащего 1-4 молекулы сахаров (D-глюкоза, D-фруктоза, D-ксилоза, D-дигитоксоза, D-цимароза), определяет фармакокинетику СГ;
 - агликона, имеет циклопентанпергидрофенантроновое ядро с присоединенным к нему лактонным кольцом (5-членные **-карденолиды**, 6-членные **-буфадиенолиды**), а также метильные, гидроксильные и альдегидные группы – определяет кардиотоническое действие.
-

Химические структуры сердечных гликозидов:



Сердечные гликозиды имеют ряд особенностей в действии:

- проявляют свой эффект в полной мере только на больном сердце (на здоровое действуют в токсических дозах);
 - имеют малую широту терапевтического действия (ТД составляет 60% от токсической);
 - эффект наступает «скачкообразно» при введении в организм полной эффективной дозы (пп.2, 3 – определяют особенности дозирования СГ).
-

ФАРМАКОДИНАМИКА

Эффекты СГ условно делят на **кардиальные и экстракардиальные.**

Кардиальные эффекты.

1. Кардиотонический=положительный инотропный (inos-волокно)=систолический эффект.

- **Систола** становится **сильнее, короче и экономичней**,
- увеличиваются систолический объем и полнота изгнания крови;
- уменьшается остаточный объем;
- увеличивается МОС, эффективность кровообращения и кровоснабжение всех органов и тканей;
- ликвидируется гипосистолия у больных с СН;
- На ЭКГ укорочение интервала Q-T.

Кардиотоническое действие СГ является **доброкачественным** (в отличие от адреномиметиков и ксантинов), поскольку

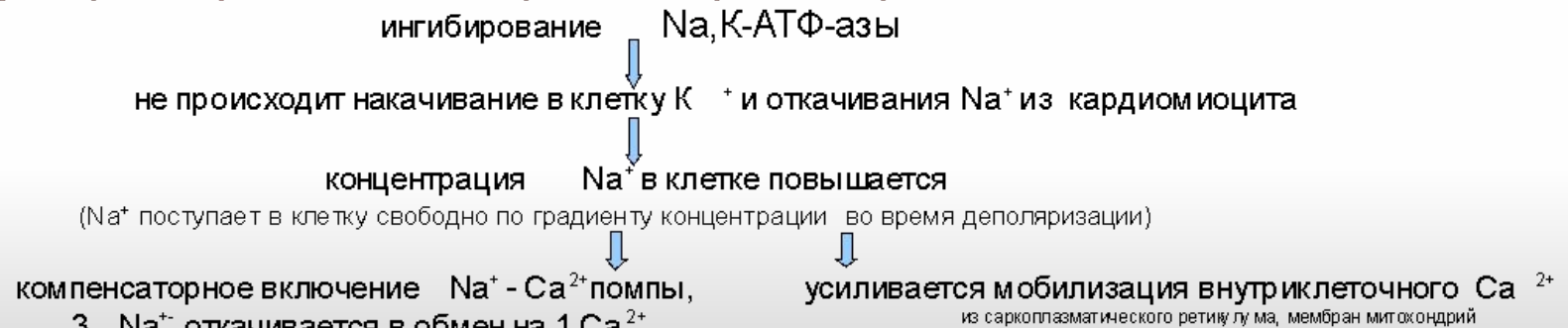
- расходование энергетических субстратов (гликогена) и кислорода увеличивается в меньшей степени, а на единицу работы даже уменьшается;
 - Увеличивается КПД;
 - синтез АТФ, крeтинфосфата, гликогена;
 - утилизация молочной и пировиноградной кислоты уменьшает ацидоз.
-

Механизм кардиотонического действия:

СГ увеличивают концентрацию свободных ионов кальция в кардиомиоцитах:

- СГ SH-группой лактонного кольца взаимодействуют с альфа-субъединицей фосфорилированной формы Na,K-АТФ-азы и ингибируют этот фермент, осуществляющий транспорт ионов и реполяризацию (восстановление потенциала покоя), на внешней стороне сарколеммы.

Na-K-АТФ-аза – осуществляет транспорт ионов и реполяризацию (восстановление потенциала покоя), удаляет из клетки 3 иона Na^+ , вошедшие при деполяризации, в обмен на возвращение в клетку 2 ионов K^+ , действует против градиента концентрации с затратой энергии.



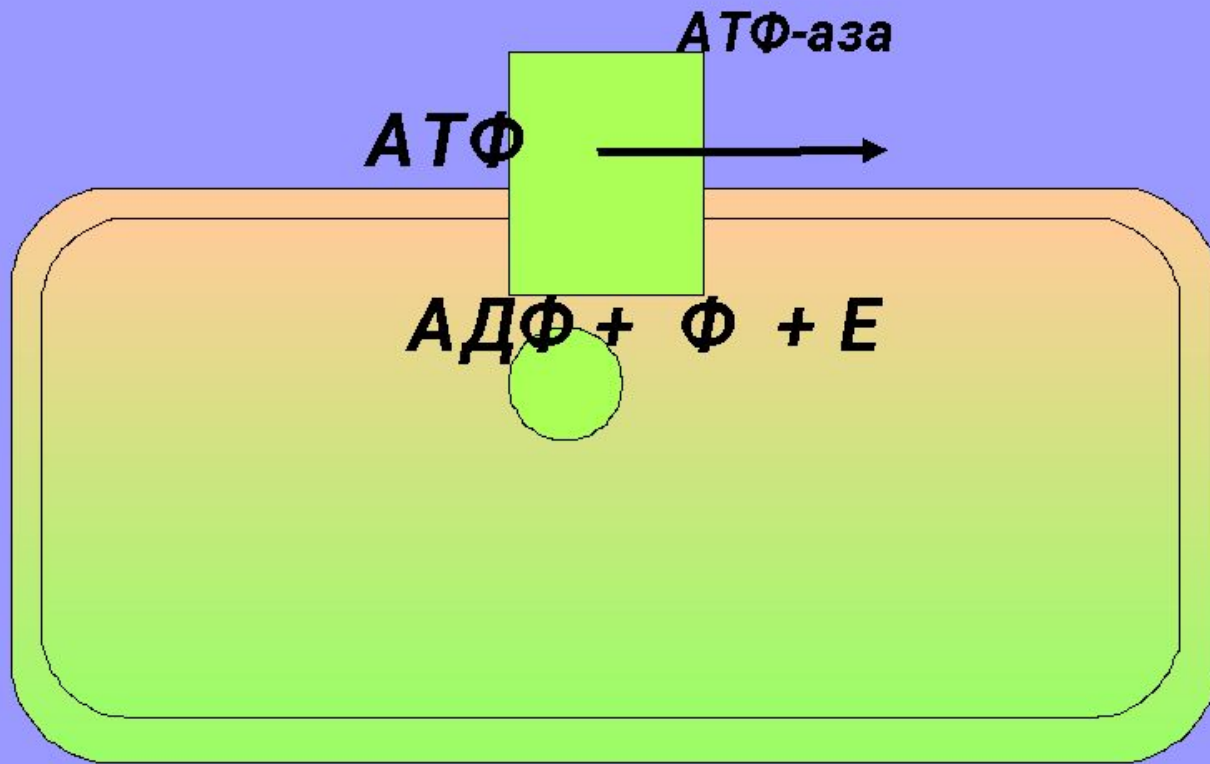
концентрация функционально активного Ca^{2+} в кардиоцитах увеличивается

- Ca^{2+} нейтрализует тропонин–тропомиозиновый комплекс, который связывает актин, устранение тормозного действия тропонина увеличивает образование акто-миозинового комплекса.
- Ca^{2+} активирует миозиновую АТФ-азу, поставляющую энергию для взаимодействия актина и миозина.

NB!!! Ca^{2+} следует рассматривать как синергист СГ, при снижении Ca^{2+} эффективность СГ уменьшается, повышение Ca – увеличивает токсические эффекты СГ.

K (синерго-антагонист) – при интоксикации СГ выступает как антагонист и ведет к снижению эффектов СГ.

Na^+ / K^+ - насос.



Диастолический эффект=отрицательное хронопропное действие.

- углубления и удлинения диастолы (д. более **длительная**, расслабление полное);
- уменьшение тахикардии;
- На ЭКГ увеличение интервала P-P.

Механизм диастолического действия:

- **рефлекторное следствие систолического эффекта**: усиление ударной волны ведет к более сильному раздражению барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса и рефлекторному возбуждению центра n. vagi, ведущему к уменьшению ЧСС, уменьшают рефлекс Бейнбриджа;
- **кардио-кардиальный рефлекс**, в результате усиления выделения АХ и возбуждения ХР в миокарде происходит усиление парасимпатических влияний;
- **прямо стимулируют центр блуждающего нерва**;
- в результате систолического действия и **улучшения кровообращения** – понижается гипоксия и тонус СНС, что ведет к уменьшению ЧСС;
- **улучшение энергообмена** нормализует работу ионных насосов, обеспечивающих удаление кальция из цитоплазмы клеток во внеклеточное пространство, в саркоплазматический ретикулум и митохондрии. Таким образом, СГ ликвидируют неполное расслабление во время диастолы (гиподиастолию) и связанный с этим неоправданный расход энергии.

Клиническое значение

- увеличивается время для отдыха и восстановления энергетических ресурсов;
- удлиняется время для наполнения камер сердца, что повышает эффективность кровообращения;
- улучшается кровоснабжение миокарда, которое происходит в стадию диастолы, что компенсирует увеличение потребления миокардом кислорода;
- в большей степени отрицательный хронотропный эффект выражен у дигоксина и дигитоксина.

При постепенном увеличении дозы вначале появляются систолический и диастолический эффекты.

3. Отрицательный дромотропный эффект или замедление проводимости.

Удлинение эффективного рефрактерного периода по всей проводящей системы, кроме пучка Гиса за счет

- прямого влияния на проводящую систему миокарда и повышения тонуса блуждающего нерва (прямого и косвенного).

Отрицательный дромотропный эффект имеет двойное **клиническое значение**:

а) благоприятное при тахисистолической форме мерцательной аритмии, уменьшает опасность возникновения внеочередных сокращений желудочков при наличии эктопического очага возбуждения в предсердии, блокируя проведение части импульсов через атриовентрикулярный узел и улучшая гемодинамику миокарда;

б) отрицательное значение. Может привести к развитию неполного и полного АВ-блокады.

4. Повышение возбудимости=положительный батмотропный эффект (в высоких дозах понижение возбудимости).

СГ способствуют появлению очагов спонтанной деполяризации. В результате ингибирования натрий-калиевой АТФ-азы, разница концентраций ионов внутри и вне клетки уменьшается, что ведет к снижению потенциала действия и деполяризация мембраны происходит легче (возбудимость повышается). Другими словами, требуется импульс меньшей силы для того, чтобы вызвать сокращение сердца, это способствует возникновению предсердных и желудочковых аритмий, экстрасистолии и даже фибрилляции желудочков. При увеличении дозы возбудимость снижается.

5. Снижение автоматизма, в высоких дозах автоматизм повышается – способствует возникновению эктопических очагов возбуждения и развитию аритмии. связано с прямым действием на миокард.

Экстракардиальные эффекты СГ

тесно связаны с кардиальными эффектами и являются их следствием.

- **Увеличивают сердечный выброс**, МОС, линейную и объемную скорость кровотока
 - **Нормализация АД.**
 - **Венозное давление снижается и уменьшается венозный застой.** Происходит разгрузка венозной части большого круга кровообращения. Это уменьшает приток крови к сердцу (т.е. преднагрузку), его растяжение во время диастолы и напряжение, необходимое мышце сердца для выталкивания крови из полостей.
 - **Увеличивают диурез**, что связывают с повышением клубочковой фильтрации за счет улучшения гемодинамики в почках (следствие кардиотонического действия) и снижением канальцевой реабсорбции (подавляют секрецию альдостерона и вазопрессина), удаляют избыток натрия, сохраняя калий. Уменьшают ОЦК.
 - **Уменьшение отеков** за счет ликвидации застоя в венах большого круга кровообращения и падения гидростатического давления, а также увеличения диуреза.
 - **Уменьшение застоя в v. Porta, улучшение кровотока в ЖКТ**, повышают аппетит и перистальтику, исчезают запоры, повышается секреция и всасывание.
 - **Седативное действие:** устранение гипоксии – снижение возбуждения, прямое седативное действие на кору (препараты ландыша, горичвета весеннего).
 - **Уменьшение одышки и высокого ПСС**, т.е. постнагрузки, т.к. в артериальной крови возрастает содержание O₂, и снижается CO₂, снижается тонус ДЦ и СДЦ.
 - **Улучшение газообмена в легких и уменьшение риска отека легких**, увеличение кровотока в большом круге способствует разгрузке малого круга, снижению давления в сосудах (исчезают или уменьшаются цианоз, гипоксия тканей, ацидоз).
 - **Улучшение коронарного кровотока**, из-за уменьшения остаточного объема крови, снижения ее давления на стенку желудочков во время диастолы. При прямом действии на коронарные сосуды их тонус повышается.
-

Показания к применению:

1. **хроническая форма систолической СН в сочетании с фибрилляцией предсердий**, как результат нарушения сократительной функции миокарда или перегрузки сердца объемом (недостаточность клапанов, дефект межжелудочковой перегородки, открытый Боталлов проток и др.). *Препараты выбора дигоксин, дигитоксин, целанид.*
2. **острая СН** (в некоторых странах не используют, т.к. при внутривенном введении, даже медленном повышается тонус коронарных и системных сосудов, а инотропный эффект наступает через 30 мин-1,5 часа). *Препараты выбора строфантин, коргликон, дигоксин.*
3. **профилактика СН у больных с компенсированной СН** перед операциями, родами (признается не всеми).
4. **нарушения ритма предсердного происхождения** (суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия предсердного происхождения, *мерцательная тахиаритмия*).

NB!!! Существуют случаи СН, когда эффективность СГ отсутствует или снижена.

Низкая эффективность СГ при СН наблюдается

- при перегрузке сердца давлением (стеноз легочной артерии, коарктация аорты, артериальная гипертензия);
- при первичных нарушениях обмена в миокарде (бери-бери), дегенеративных изменениях миокарда (амилоидоз, гемахроматоз).
- **эффект отсутствует** при диастолической форме СН (эссудативный слипчивый перикардит, опухоли миокарда, сдавление устьев полых вен);

Эффективность терапии СГ

оценивается по следующим признакам:

- уменьшение одышки, цианоза, отеков, размеров печени;
- снижение ЧСС до 60-70 уд/минуту (в покое);
- повышение толерантности к физической нагрузке (увеличение ЧСС до 120 в минуту на фоне умеренной физической нагрузки);
- удлинение интервала P-P, P-Q, сокращение комплекса QRS, уплощение зубца T, снижение сегмента ST;
- улучшение показателей системной и внутрисердечной гемодинамики.

Более половины больных с умеренной СН с синусовым ритмом не нуждаются в терапии СГ! Лечение СН проводят с помощью

- бета-адреноблокаторов;
 - диуретиков;
 - средств, влияющих на РААС.
-

Противопоказания к применению.

Абсолютные:

- передозировка СГ;
- гипертрофическая кардиомиопатия.

Относительные:

- АВ-блокада (неполная),
 - желудочковая экстрасистолия,
 - брадикардия (меньше 60 ударов в минуту),
 - предрасположенность к дигиталисной интоксикации при значительных гипокалиемии, гипомагниемии, гиперкальциемии, при нарушении функции печени и почек,
 - при инфаркте миокарда с осторожностью!
-

Фармакокинетика СГ

Особенности ФК СГ обусловленными физико-химическими свойствами, которые зависят от сахаристой части.

СГ можно разделить на

Высокополярные = гидрофильные СГ (строфантин, коргликон содержат 5 гидроксильных в стероидном ядре)

- растворимы в воде, плохо - в липидах,
- не проникают через гистогематические барьеры,
- плохо всасываются в кишечнике – биодоступность 3-8%, эффект наступает через 3-10 мин,
- *строфантин и коргликон вводят только внутривенно медленно! в течение 5 минут в 20 мл раствора 5% глюкозы или 0,9% хлорида натрия для полного растворения во всем объеме циркулирующей крови. При быстром введении спазм периферических и коронарных сосудов, увеличение пред- и постнагрузки на больное сердце. В/м введение болезненно, опасно развитием некрозов. Можно вводить в уздечку языка объемом не более 1-2 мл.*
- выводятся в неизменном виде почками, при почечной недостаточности требуется уменьшение дозы,
- связываются с белками в меньшей степени (5-10%),
- имеют короткий $T_{1/2}$, полностью элиминируют за 2-3 дня,
- мало подвергаются материальной кумуляции.
- Величину суточной экскреции характеризует квота элиминации – количество СГ, выводимых из организма за сутки в % от вводимой дозы. КЭ - 40-60%

Низкополярные = липофильные СГ (дигитоксин - содержит 1 гидроксил в стероидном ядре)

- растворимы в липидах, плохо - в воде,
- проникают через гистогематические барьеры,
- хорошо всасываются в кишечнике, биодоступность 95-97%,
- вводят внутрь, ректально, эффект наступает через 1,5-2 часа,
- на слизистую ЖКТ оказывают раздражающее действие, могут связываться с компонентами пищи лекарствами (антацидами), инактивируется микрофлорой, назначают через 1,5 часа после еды.
- метаболизируются в печени, при заболеваниях печени требует уменьшения дозы,
- интенсивно связываются с белками плазмы на 95-97%,
- имеют длительный период полувыведения, полностью элиминируют за 14-21 день,
- подвергаются материальной кумуляции,
- КЭ - 7-10%.

СГ промежуточной полярности (целанид < дигоксин содержат 2 гидроксильных в стероидном ядре)

Снижение полярности приводит к увеличению липофильности. КЭ для дигоксина – 20-35%.

Сердечные гликозиды подвергаются энтерогепатической циркуляции.

Фармакокинетика СГ

Препараты	T ½ ч	Связь с белками	Абсорбция из ЖКТ (%)	Действие начало	Действие максимум	Кумуляция
Дигитоксин	7 сут.	90-95%	90-100	2 – 3 час	6 – 12час	+ + +
Дигоксин	1,5 сут.		30-80	0,5-1час	4 – 6 час	+ +
Строфантин	1 сут.	40% активная свободная фракция	меньше 5	2,5 мин	1,5-3час	±

Тактика дозирования сердечных гликозидов.

Эффект СГ наступает при введении *полной терапевтической дозы (ПТД дигитоксина -2мг) которая представляет собой суммарное количество препарата, оказавшегося в организме больного при достижении оптимального терапевтического эффекта.*

СГ имеют низкий терапевтический индекс и узкую широту терапевтического действия (ПТД составляет 60% дозы токсической).

Индивидуальная чувствительность к сердечным гликозидам у больных находится в широких пределах.

Чувствительность к СГ зависит от

- гипо- или гиперкалиемии;
- гипомagne-, гиперкальциемии;
- нарушения КОС;
- ишемии миокарда;
- миокардит;
- заболевания щитовидной железы и органов дыхания;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность (для дигитоксина);
- сопутствующая лекарственная терапия;
- функциональный класс СН.

Поэтому с одной стороны есть опасность передозировки и, с другой стороны введение низких доз сводит к минимуму терапевтическое действие СГ.

Принципы назначения СГ

Дозирование СГ происходит 2 этапа:

1 фаза (дигитализация) – фаза насыщения.

Происходит насыщение организма препаратом, в нем создается терапевтическая концентрация СГ, о чем судят по эффектам. Критерием завершения фазы насыщения является устранение признаков СН и наступление лечебного эффекта. Препарат вводят ориентируясь на усредненную дозу насыщения.

Темпы насыщения:

- **быстрое насыщение** - 1-2 дня за 4-6 приемов до появления оптимального терапевтического действия или первых симптомов интоксикации (применяют при острой декомпенсации);
- **средней продолжительности** - 3-5 дней;
- **медленное** - 8-12 дней (самый безопасный с минимальным риском передозировки).

Выбор темпа насыщения зависит от состояния больного.

2 фаза – поддерживающей терапии, больные получают СГ в поддерживающей дозе (ПД).

Поддерживающая доза – это та часть ПТД, которая выводится из организма за сутки.

$$ПД = \frac{ПТД \times КЭ}{100}$$

для дигитоксина ПТД = 2 мг; КЭ- 7%; ПД= 0,14 мг.

В каждом случае подбор дозы происходит индивидуально – это клинический эксперимент.

Токсические эффекты СГ возникают у каждого 4 больного из-за малой ШТД. Связаны абсолютной или относительной передозировкой СГ.

Переходная фаза:

- брадикардия до 60-50 ударов в минуту;
- АВ – блокада;
- увеличение пульсового давления.

Токсическая фаза: рецидив СН, аритмии, коронарная недостаточность (51-90%)

- появление эктопических очагов возбуждения, желудочковая экстрасистолия;
- тахикардия, уменьшение сократимости миокарда;;
- АВ – блокада;
- снижение коронарного кровотока;
- анорексия (накопление НА в пищевом центре гипоталамуса), ТОШНОТА, РВОТА (избыток Д. в триптерной зоне рвотного центра), БОЛИ В ЖИВОТЕ в результате повышение тонуса блуждающего нерва (75-90%);
- ГЛАЗНЫЕ СИСТЕМЫ (окрашивание предметов в желтый и зеленый цвет, ореолы вокруг источников света мелькание «мушек», снижение остроты зрения, макро- и микропсия);
- неврологические симптомы: слабость, утомляемость, головная боль, депрессия, афазия, делирий (30-90%) - нарушение выделения и оборота нейромедиаторов;
- снижение свертываемости крови, тромбопения; гинекомастия (редко).

Механизм кардиальных симптомов обусловлен блокадой К-На АТФ-азы

- нарушает удаление из клетки Na и возврат K в клетку, что ведет к гипокалигемии и гиперкалиемии, снижению поляризации, деполяризации и сократимости миофибрилл;
- при гипокалигемии снижается синтез макроэргов, гликогена и белка, развивается ацидоз в клетках миокарда;
- увеличение концентрации Na, Ca, увеличивает выделение НА, повышает возбудимость клетки и ведет к аритмиям;
- нарушается удаление Ca из клетки ведет к гиподиастолии, увеличивает выделение лизосомальных ферментов и появление очагов некроза;
- нарушается изгнание крови из полостей сердца, возрастает конечное диастолическое давление, ухудшается коронарный кровоток, вновь развиваются признаки СН.
- СГ оказывают вазоконстрикторное действие, в результате увеличивается гемодинамическая нагрузка.

Лечение интоксикации СГ (калий – антагонист, а кальций - синергист токсического действия СГ).

- **отмена препарата;**
 - **ускорение удаления препарата** из организма с помощью **50-100 г активированного угля, 4-8 г холестерамина** - связывают СГ в ЖКТ и уменьшают энтерогепатическую циркуляцию, в том числе и при введении СГ в вену;
 - **ликвидация гипокалиемии и уменьшение связывания СГ** с К-На АТФ-азой (при уровне калия ниже 4 мэкв/л) **препараты калия** с его проводниками через мембраны (КСI в виде 5% раствора, **панангин=аспаркам, поляризующая смесь**: КСI в 5% растворе глюкозы с добавлением инсулина и аскорбиновой кислоты);
 - **ликвидация гиперкальциемии** (**ЭДТА, цитрат Na** — быстро действуют, связывают ионы кальция, по клинической ценности уступают унитиолу, т.к. действуют коротко, купируют не только токсические, и снижают терапевтические эффекты);
 - **химическая инактивация излишков СГ в крови** (**унитиол** в/м - донатор SH-групп — на его фоне можно продолжать лечение СГ, **антитела в/в**, полученные путем иммунизации животных конъюгатами СГ с белковыми носителями);
 - **противоаритмические средства**, не снижающие АВ-проводимость и сократимость (**дифенин, лидокаин**);
 - блокаторы кальциевых каналов;
 - **для уменьшения аритмогенного действия НА** – бета-АБ -анаприлин;
 - тиреокальцитонин – гормон щитовидной железы, антагонист паратгормона в виде препарата кальцитрин;
 - противорвотные.
-

Сравнительная характеристика кардиотонических средств

1. СГ – доброкачественные кардиостимулирующие средства;

2. Адреномиметические средства –

- **адреналин** (применяют интракардиально при остановке сердца), эфедрин (не применяют при СН)
- **изадрин** (АВ-блокада). Увеличивают ССС, ЧСС, АВП, потребление миокардом кислорода (злокачественные кардиотоники), противопоказаны при ИБС и ХСН.
- **преналтерол, ксамотерол стимулирует преимущественно В1-АР сердца;**

- **Дофамин, добутамин** – опосредовано стимулирует α - и В-АР, в ТД стимулирует преимущественно В1-АР сердца, при увеличении дозы действие распространяется на В2, а затем и α -АР. Оказывает кардиостимулирующее действие, вызывает гемодинамическую разгрузку миокарда, в высоких дозах вызывает повышение ОПСС, аритмию, тахикардию. Вводят внутривенно при кардиогенном шоке.

3. Ингибиторы фосфодиэстеразы:

- **ксантины (эуфиллин, кофеин)** - злокачественные кардиостимуляторы, увеличивается потребность в кислороде, истощают энергетические ресурсы, при СН не используют;
- **производные бипиридина: амринон, милринон;**
- **производные имидазола: эноксимон, пироксимон;**
Обладают инотропным действием, увеличивает концентрацию цАМФ и ионов кальция в кардиомиоцитах. В высоких дозах вызывает аритмии, повышает летальность, увеличивает энергозатраты тромбоцитопению, диспепсические явления, гипотензию. Применяют в малых дозах случае низкой эффективности комбинированной терапии СГ, диуретиками, ИАПФ.

4. **Камфора, сульфокамфокаин** – являются аналептиками, доброкачественные кардиостимуляторы, применяют в качестве кардиотонического средства при острой и хронической СН;

5. **Глюкагон** – антагонист инсулина, взаимодействует с глюкагоновыми рецепторами, повышает МОС уменьшает ОПСС, оказывает п/аритмическое действие;

6. **Сенситизаторы кальция – пимобендан, левосимендан.** Повышают сродство тропанина к ионам кальция облегчают взаимодействия актина и миозина, ингибируют фосфодиэстеразу. Оказывают кардиостимулирующее действие, вызывает гемодинамическую разгрузку миокарда, улучшают коронарный кровоток. Снижают прогрессирование СН у больных с инфарктом миокарда, снижают летальность. Вызывает гипотензию, аритмик тахикардию.

7. **Антагонисты цитокинов – веснаринон, пентоксифиллин, этарнесепт** - подавляют продукцию фактора некроза опухоли – α (при СН концентрация ФНО увеличивается в 12 раз, ЦК обладают «-» инотропным действием нарушают эндотелийзависимое расширение сосудов, вызывают оксидативный стресс, апоптоз кардиомиоцитов; способствуют открытию потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов, пролонгируют потенция действия в кардиомиоцитах, ингибируют фосфодиэстеразу. Усиливают ССС, уменьшают тахикардию и летальность при СН.

БЛАГОДАРЮ за ВНИМАНИЕ!!!
