

## **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 мужчин-1,7, женщин-3,2 года,
  - затраты на лечение – 1-2% расходов на здравоохранение.
-

## **Историческая справка.**

СГ применяются более 200 лет.

---

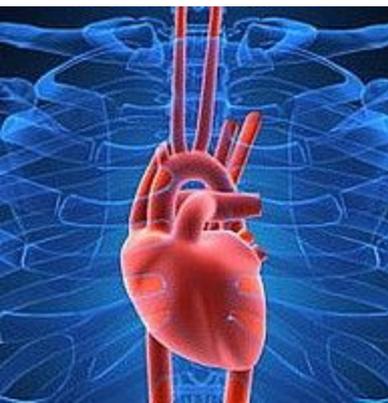
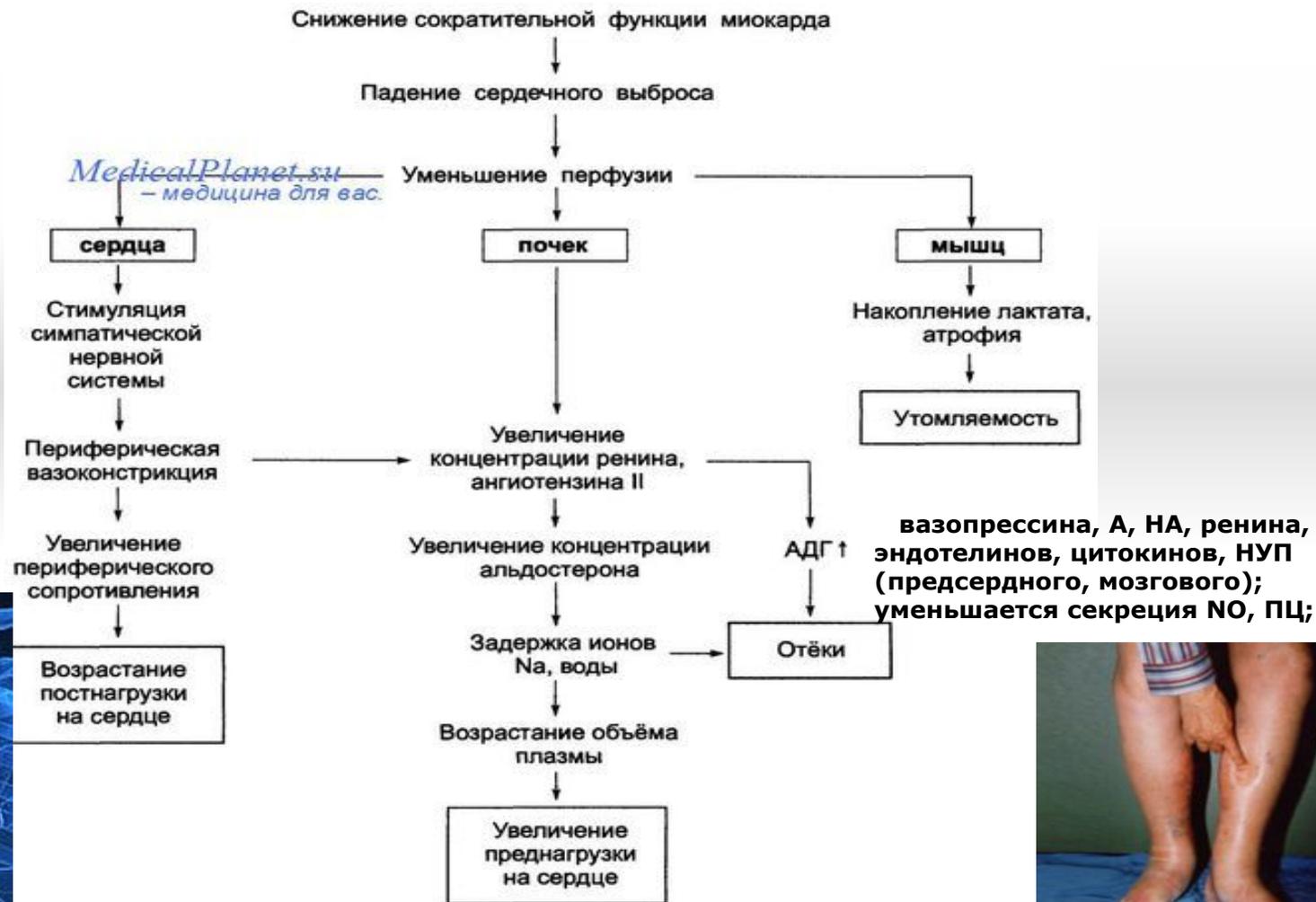
- **1785 г. Уильям Уотеринг** описал кардиотоническое и побочные действия наперстянки в монографии «Сообщение о наперстянке и некоторых сторонах ее действия...», описал правила сбора растений, приготовления лекарственных форм, дозы и схемы применения, признаки интоксикации, установил усиление ССС и вторичность 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, изучал действие горичвета, кендыря, морозника.
- **1951 г. – синтезирован первый сердечный гликозид**, в настоящее время все СГ выделены и синтезированы.

# У.УИТЕРИНГ (1741-1799)



**Внедрил в практическую  
медицину препараты  
наперстянки (1785).**

# Наиболее распространенная форма СН обусловлена систолической дисфункцией левого желудочка:



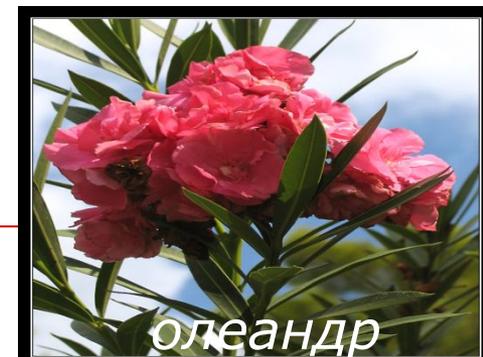


# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СН

Основные клинические проявления	Симптомы	Признаки
Периферические отеки	Одышка Слабость Утомляемость Анорексия	Периферические отеки, повышение венозного давления на яремных венах, отек легких, гепатомегалия, асцит, накопление жидкости в организме, кахексия
Отек легких	Выраженная одышка в покое	Крепитация или хрипы в легких, плевральный выпот, тахикардия, тахипноэ
Кардиогенный шок	Спутанность сознания Слабость Похолодание конечностей	Снижение периферического кровотока систолического артериального давления (САД) < 90 мм рт. ст. Анурия или олигоурия
Повышенное артериальное давление (АД)	Одышка	Обычно повышенное АД, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), сохраненная фракция выброса (ФВ)
Правожелудочковая СН	Одышка Утомляемость	Доказанная дисфункция правых отделов сердца Повышение давления на яремных венах, периферические отеки, гепатомегалия, гипофункция кишечника

## Классификация

- **Препараты наперстянки**
  - пурпурной: **дигитоксин**;
  - шерстистой: **дигоксин**, ланатозид (**целанид**, изоланид);
- **Препараты ландыша: коргликон**, настойка майского ландыша;
- **Препараты горицвета весеннего: адонизид**, настой травы горицвета весеннего;
- **Препараты строфанта Комбе: строфантин К**  
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 лягушки массой 35 граммов остановку сердца в стадию систолы в течение 1 часа.

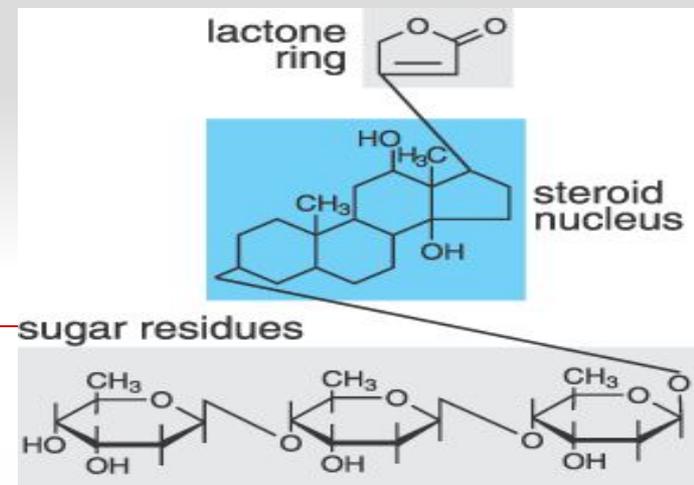


**Наперстянка пурпуровая**  
– *Digitalis purpurea* содержит

**первичные гликозиды наперстянки**  
– **дигитоксин и гитоксин**

# Химическая структура

СГ состоят из



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

# ФАРМАКОДИНАМИКА

Эффекты СГ делят на кардиальные и экстракардиальные.

## Кардиальные эффекты.

**1. Кардиотонический = (+) инотропный** (inos-волокно)  
**= систолический.**

- Систола сильнее, короче и экономичней,
- ↑ систолический V, полнота изгнания крови;
- ↓ остаточный объем;
- ↑ МОС, эффективность кровообращения и кровоснабжение всех органов и тканей;
- ликвидируется гипосистолия у больных с СН;

**Кардиотоническое действие СГ - доброкачественное**

- ↑ КПД; синтез АТФ, крeтинфосфата, гликогена;
- расходование энергетических субстратов (гликогена) и  $O_2$  ↑ в меньшей степени, а на 1 работы даже ↓;
- утилизация молочной и пировиноградной кислоты уменьшает ацидоз.
- На ЭКГ укорочение интервала Q-T.

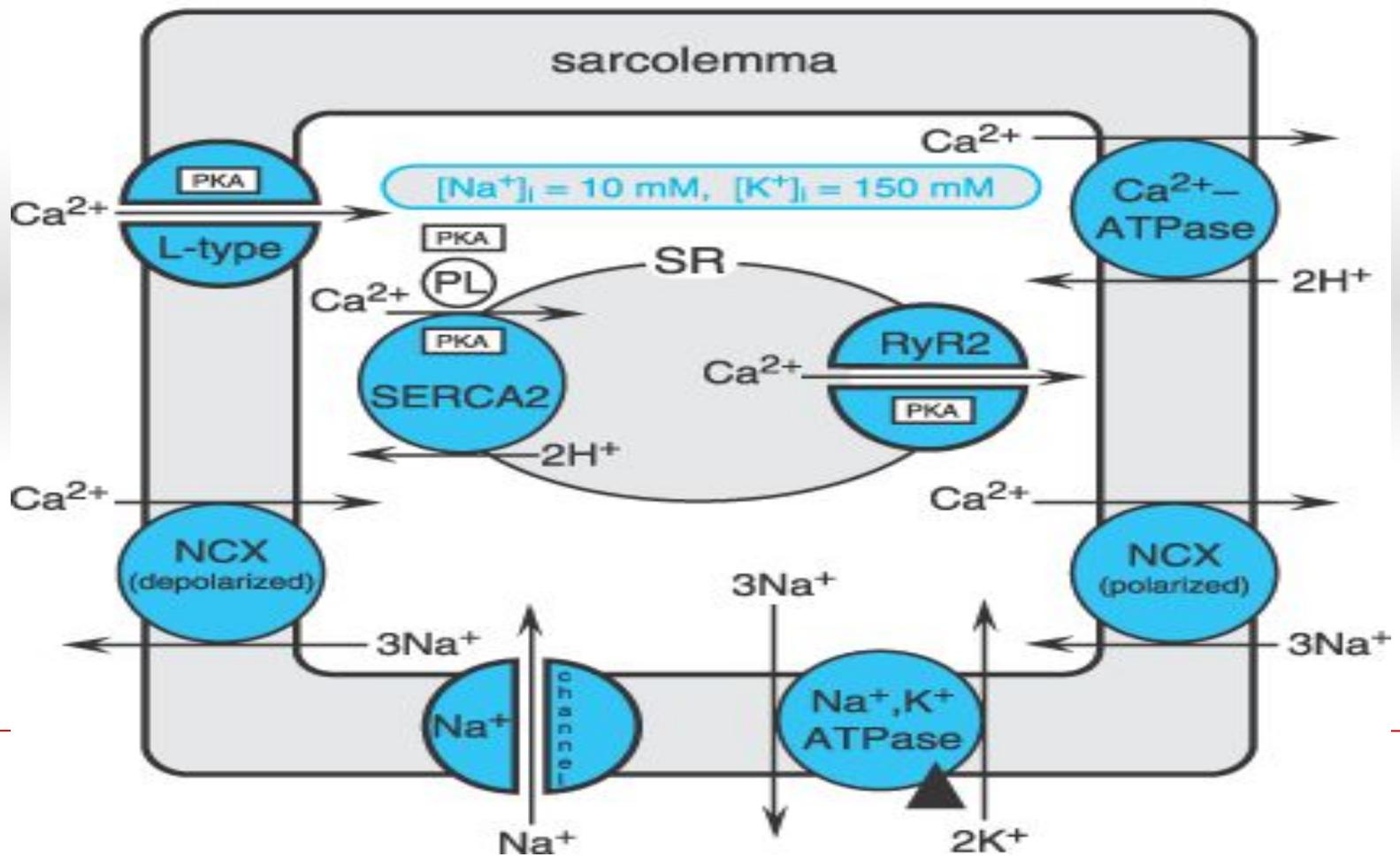
## **Механизм кардиотонического действия СГ:**

---

**Транспорт ионов и реполяризация (восстановление потенциала покоя) в кардиомиоцитах осуществляется при участии Na,K-АТФ-азы, которая**

- удаляет из клетки 3 Na<sup>+</sup>, вошедшие при деполяризации, и возвращает в клетку 2 K<sup>+</sup>,**
  - действует против градиента концентрации с затратой энергии.**
-

$[Na^+]_o = 140 \text{ mM}$ ,  $[K^+]_o = 4 \text{ mM}$



**СГ ингибируют Na,K-АТФ-азу на внешней стороне сарколеммы, нарушая транспорт ионов и реполяризацию (СГ взаимодействуют SH-группой лактонного кольца с α-субъединицей фосфорилированной формы Na,K-АТФ-азы)**

**не происходит накачивание  
в клетку  $K^+$  и удаления  $Na^+$  из кардиомиоцита**

**↑ концентрация  $Na^+$  в клетке ( $Na^+$  поступает в клетку по градиенту концентрации во время деполяризации)**

**компенсаторно включается Na-Ca помпа  
(3  $Na^+$  откачивается в обмен на 1  $Ca^{2+}$ )**

**+**

**↑ мобилизация внутриклеточного  $Ca^{2+}$   
из саркоплазматического ретикулума, мембран митохондрий**

**↑ концентрация функционально активного  $Ca^{2+}$  в кардиоцитах:**

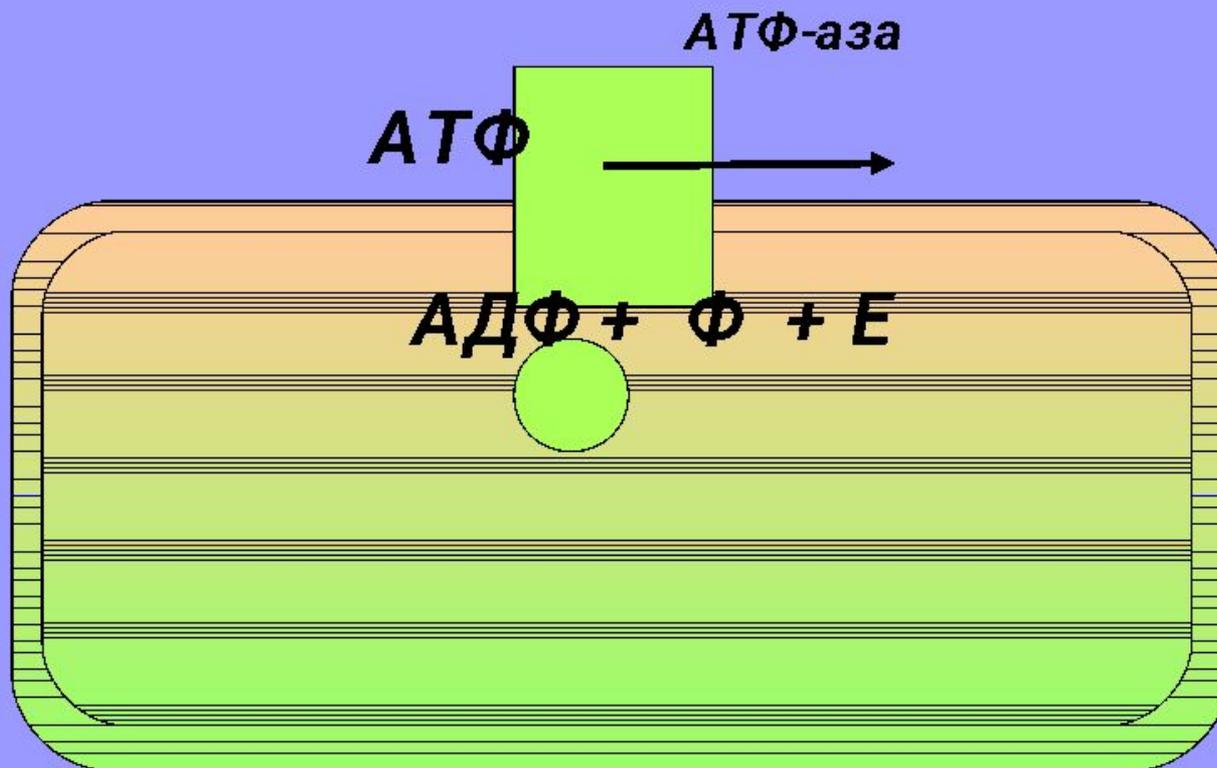
- $Ca^{2+}$  нейтрализует тропонин-тропомиозиновый комплекс, который связывает актин, устранение тормозного действия тропонина увеличивает образование акто-миозинового комплекса.
- $Ca^{2+}$  активирует миозиновую АТФ-азу, поставляющую энергию для взаимодействия актина и миозина.

---

## ***NB!!!***

- ***Ca<sup>2+</sup> следует рассматривать как синергист СГ, при ↓ Ca<sup>2+</sup> эффективность СГ ↓,***
  - ***↑ Ca<sup>2+</sup> – ↑ токсические эффекты СГ.***
  - ***K – при интоксикации СГ выступает как антагонист и снижает эффекты СГ.***
-

$\text{Na}^+ / \text{K}^+$  - насос.



## 2. Диастолический эффект=(-)хронотропное действие

- углубление и удлинение диастолы;
  - уменьшение тахикардии;
- 

- на ЭКГ - ↑ интервала P-R.

### Механизм диастолического действия:

- **рефлекторное следствие систолического эффекта:** ↑ ударной волны ведет к ↑ раздражения барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса и рефлекторному ↑ центра n. vagi, ведущему к ↓ ЧСС, ↓ рефлекс Бейнбриджа;
- **кардио-кардиальный рефлекс** в результате ↑ выделения АХ и возбуждения ХР в миокарде ↑ парасимпатические влияния;
- **прямо стимулируют центр блуждающего нерва;**
- в результате **улучшения кровообращения** — ↓ гипоксия, тонус СНС и ЧСС;
- **улучшение энергообмена** нормализует работу ионных насосов и удаление  $Ca^{2+}$  из цитоплазмы во внеклеточное пространство, СПР и митохондрии, ликвидирует неполное расслабление (гиподиастолию) и неоправданный расход энергии.

## ***Клиническое значение***

---

- **↑ время для отдыха и восстановления энергетических ресурсов;**
- **↑ время для наполнения камер сердца, что повышает эффективность кровообращения;**
- **↑ кровоснабжение миокарда в диастолу и компенсирует ↑ потребления миокардом O<sub>2</sub>;**

**В большей степени (-) хронотропный эффект выражен у дигоксина и дигитоксина.**

- ***При постепенном увеличении дозы вначале появляются систолический и диастолический эффекты.***

### **3. Отрицательный дромотропный эффект =**

**↓ проводимости**

**СГ ↑ эффективный рефрактерный период** по всей проводящей системы, кроме пучка Гиса за счет

---

- **прямого влияния на проводящую систему миокарда**
- **↑ тонуса n.vagi (прямого и косвенного).**

#### **Клиническое значение:**

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

**б) неблагоприятное значение. Может привести к развитию неполного и полного АВ-блока.**

---

**4. Повышение возбудимости = (+) батмотропный эффект (NB!!! в высоких дозах ↓ возбудимости).**

## **Механизм**

Ингибирование Na/K-АТФазы ↓ разницу концентраций ионов внутри и вне клетки и ведет к ↓ потенциала действия. Деполяризация мембраны происходит легче (↑ возбудимость).

Способствует появлению очагов спонтанной деполяризации, возникновению предсердных и желудочковых аритмий, экстрасистолии и даже фибрилляции желудочков.

**5. Снижение автоматизма связано с прямым действием на миокард.**

**NB!!! в высоких дозах автоматизм повышается – способствует возникновению эктопических очагов возбуждения и развитию аритмии.**

**Экстракардиальные эффекты СГ** - связаны с кардиальными эффектами и являются их следствием.

- ↑ **сердечный выброс**, МОС, линейную и объемную скорость кровотока
  - **Нормализация АД.**
  - ↓ **Венозное давление, венозный застой** -> разгрузка венозной части большого круга кровообращения -> ↓ преднагрузку, растяжение сердца в диастолу и напряжение, необходимое мышце сердца для выталкивания крови из полостей.
  - **Увеличивают диурез**
  - ↑ клубочковой фильтрации за счет ↑ гемодинамики в почках
  - ↓ канальцевой реабсорбции (подавляют секрецию альдостерона и вазопрессина), удаляют избыток натрия, сохраняя калий.
  - **Уменьшают ОЦК.**
-

- **Уменьшение отеков**
  - **Уменьшение застоя в v. Porta, улучшение кровотока в ЖКТ**, повышают аппетит и перистальтику, исчезают запоры, повышается секреция и всасывание.
  - **Седативное действие**
  - **Уменьшение одышки и высокого ПСС и постнагрузки**, в артериальной крови  $\uparrow$  O<sub>2</sub> и  $\downarrow$  CO<sub>2</sub>,  $\downarrow$  тонус ДЦ и СДЦ.
  - **Улучшение газообмена в легких и уменьшение риска отека легких**, увеличение кровотока в большом круге способствует разгрузке малого круга.
-

---

**???** *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

---

## **СГ 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 (ПТД).**
-

## **Показания к применению:**

---

- **хроническая форма систолической СН в сочетании с фибрилляцией предсердий при** нарушении сократительной функции миокарда или перегрузки сердца объемом.  
*Препараты выбора дигоксин, дигитоксин, целанид.*
- **нарушения ритма предсердного происхождения** (суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия предсердного происхождения, мерцательная тахиаритмия).
- **острая СН** (в некоторых странах не используют, при в/в введении повышается тонус коронарных и системных сосудов, а инотропный эффект наступает через 30 мин-1,5 часа).  
*Препараты выбора строфантин, коргликон, дигоксин.*
- **профилактика СН у больных с компенсированной СН** перед операциями, родами (признается не всеми).

***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:**

---

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

## Противопоказания к применению.

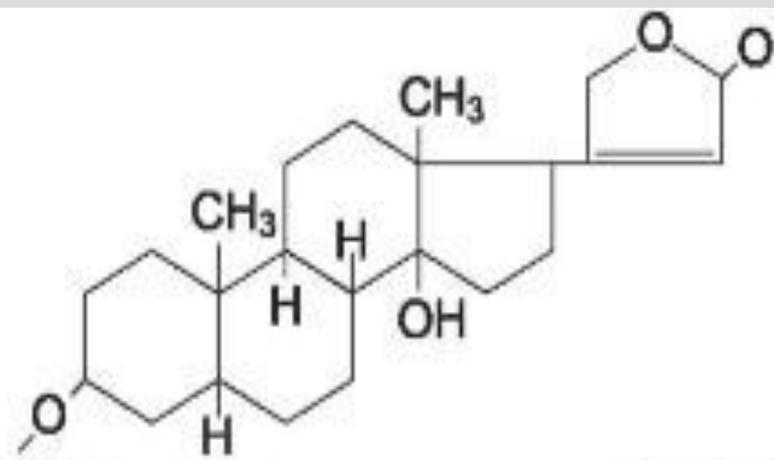
---

### ***Абсолютные:***

- передозировка СГ;
- гипертрофическая кардиомиопатия.

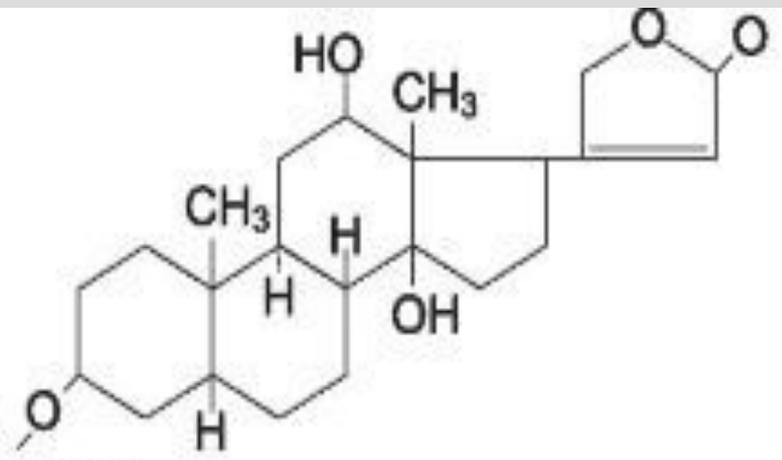
### ***Относительные:***

- АВ-блокада (неполная),
  - желудочковая экстрасистолия,
  - брадикардия (меньше 60 ударов в минуту),
  - предрасположенность к дигиталисной интоксикации при значительных гипоК-емии, гипоMg-емии, гиперCa-емии,
  - нарушение функции печени и почек,
  - инфаркт миокарда с осторожностью
-



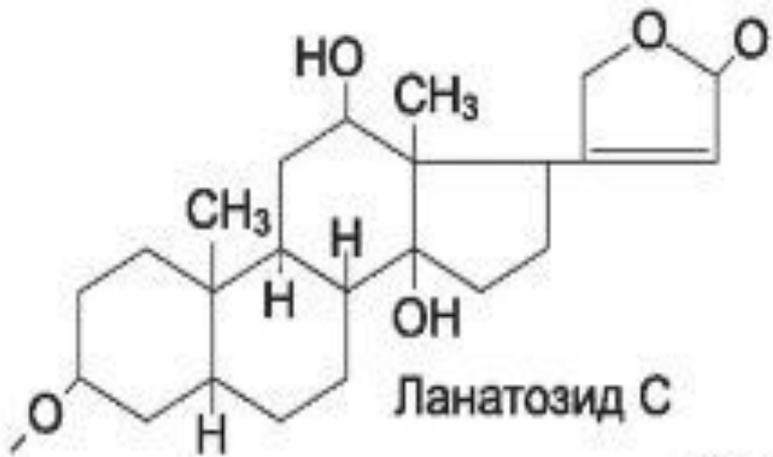
(D-дигитоксоза-H<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

Дигитоксин



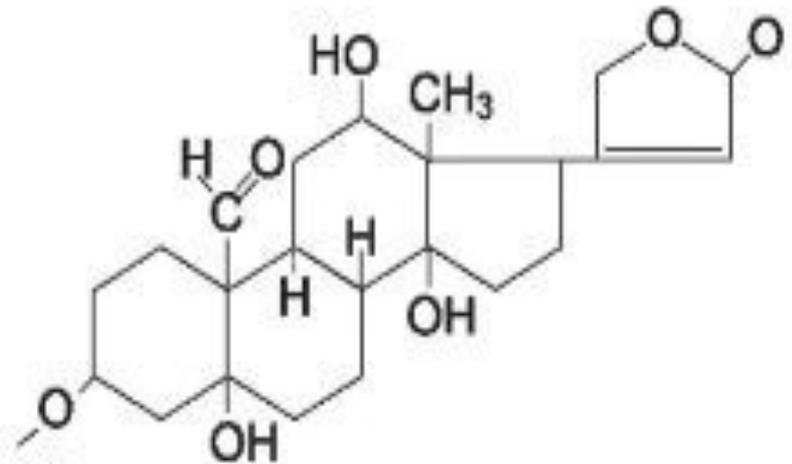
(D-дигитоксоза)<sub>3</sub>

Дигоксин



Ланатозид С

2 молекулы дигитоксозы  
 + 1 молекула ацетилдигитоксозы  
 + 1 молекула глюкозы



Строфантин К

D-глюкоза  
 +D-цимароза  
 (К-строфантин β) или  
 α D-глюкоза  
 +D-цимароза  
 (К-строфантозид)

**Фармакокинетика СГ** - зависит от сахаристой части.

СГ можно разделить на

**Высокополярные = гидрофильные** СГ (строфантин, коргликон - содержат 5 гидроксильных групп 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,
- **вводят только внутривенно медленно! в течение 5 минут в 20 мл раствора 5% глюкозы или 0,9% хлорида натрия.** При быстром введении спазм периферических и коронарных сосудов, увеличение пред- и постнагрузки на декомпенсированный миокард. 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 на 5-10%, мало кумулируют,
- **имеют короткий  $T_{1/2}$ , полностью элиминируют за 2-3 дня,**

## **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 и лекарствами (антацидами), инактивируется микрофлорой, назначают через 1,5 ч после еды.
  - метаболизируются в печени, при болезнях печени требует ↓D,
  - интенсивно связываются с белками плазмы на 95-97%,
  - имеют длительный  $T_{1/2}$ , полностью элиминируют за 14-21 день,
  - подвергаются материальной кумуляции,
  - КЭ - 7-10 %.

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

- Снижение полярности приводит к увеличению липофильности.
  - СГ подвергаются энтерогепатической циркуляции.
-

---

Величину суточной экскреции характеризует **квота элиминации** – количество СГ, выводимых из организма за сутки в % от вводимой дозы.

КЭ строфантина – 40-60%

КЭ дигоксина – 20-35%.

КЭ дигитоксина – 7-10 %.

---

## 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.	20-40%*	30-80	0,5-1час	4 – 6 час	++
Строфантин	1 сут.	40%*	меньше 5	2,5 мин	1,5-3час	±

\* - Активна свободная фракция

## **Тактика дозирования сердечных гликозидов.**

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

- СГ имеют низкий ТИ и узкую ШТД (ПТД составляет 60% дозы токсической).
- Индивидуальная чувствительность к СГ находится в широких пределах.

### **Чувствительность к СГ зависит от**

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

Поэтому есть опасность передозировки, с другой стороны введение ~~низких доз~~ сводит к минимуму терапевтическое действие

## Принципы назначения СГ

Дозирование СГ происходит 2 этапа:

### **1 фаза (дигитализация) – фаза насыщения**

---

организма препаратом, в нем создается терапевтическая концентрация СГ, о чем **судят по эффектам**.

Критерием **завершения фазы насыщения** является **уменьшение признаков СН и наступление лечебного эффекта**.

Препарат вводят ориентируясь на усредненную дозу насыщения.

### **Темпы насыщения:**

- **быстрое** - 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).

Выбор темпа насыщения зависит от состояния больного.

---

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

---

**Поддерживающая доза – 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.**

**NB!** В настоящее время в связи с применением в комплексной терапии ХСН наряду с дигоксином ИАПФ, бета-адреноблокаторов, мочегонных, необходимость насыщения больного СГ (особенно быстрой) остались в прошлом. Принципом лечения дигоксином сегодня является применение малых доз препарата - до 0,25 мг/сут. (концентрация в плазме до 1,2 нг/мл). Превышение этих доз увеличивает риск аритмий и внезапной смерти больных. Концентрация в плазме экспоненциально увеличивается к восьмому дню от начала терапии, поэтому таким больным в идеале показано выполнение суточного мониторирования ЭКГ с целью контроля за нарушениями ритма.

**Токсические эффекты СГ** - 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 (51-90%):**

- тахикардия, уменьшение сократимости миокарда;
- появление эктопических очагов возбуждения, желудочковая экстрасистолия;
- АВ – блокада;
- снижение коронарного кровотока;
- анорексия (накопление НА в пищевом центре гипоталамуса), тошнота, рвота (избыток Д. в триггерной зоне рвотного центра), боли в животе в результате повышение тонуса блуждающего нерва (75-90%);
- глазные симптомы (окрашивание предметов в желтый и зеленый цвет, ореолы вокруг источников света, мелькание «мушек», снижение остроты зрения, макро-, 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, что нарушает удаление из клетки Na и возврат K в клетку, ведет к гипоК-гистии и гиперК-емии, снижению поляризации, деполяризации и сократимости миофибрилл;

---

- при гипокалигистии снижается синтез макроэргов, гликогена и белка, развивается ацидоз в миокарде;

- 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

(К – антагонист, Са - синергист токсического действия СГ).

---

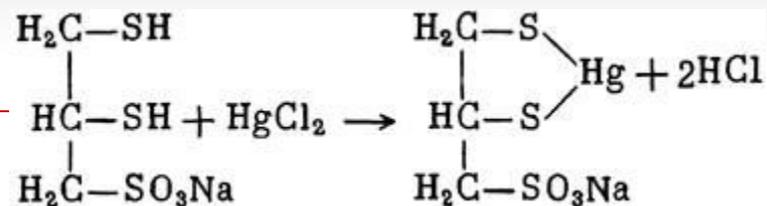
- **отмена препарата;**
  - **ускорение удаления препарата** из организма с помощью 50-100 г **активированного угля, 4-8 г холестерамина** - связывают СГ в ЖКТ и уменьшают энтерогепатическую циркуляцию, в том числе и при введении СГ в вену;
  - **ликвидация гипокалигемии и уменьшение связывания СГ** 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, но 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.**
-

## **Унитиол** - Димеркаптопропансульфонат натрия

(Natrii dimercaptopropansulfonas)

Комплексообразующее средство.



**Фармакологическое действие** - дезинтоксикационное.

Активные сульфгидрильные группы унитиола, взаимодействуя с тиоловыми ядами (соединения мышьяка, соли тяжелых металлов) и образуя с ними нетоксичные водорастворимые соединения, восстанавливают функции ферментных систем организма, нарушенные ядом. Увеличивает выведение некоторых катионов (особенно меди и цинка) из металлосодержащих ферментов клеток.

### **Показания к применению**

интоксикация мышьяком, ртутью, висмутом, хромом, сердечными гликозидами; гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вестфаля-Вильсона-Коновалова); хронический алкоголизм (в составе комплексной терапии); алкогольный делирий.

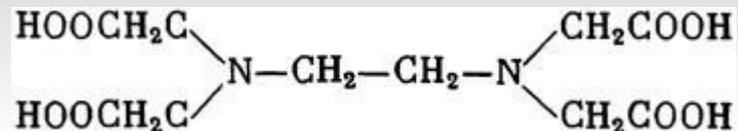
### **Способ применения и дозы**

Преимущественно в/м или п/к. При интоксикации мышьяком, соединениями ртути — 250–500 мг (5–10 мл водного раствора 50 мг/мл), из расчета 0,05 г/10 кг, в первые сутки — 3–4 раза, во вторые сутки — 2–3 раза, в последующие — 1–2 раза. Лечение проводят до исчезновения признаков интоксикации.

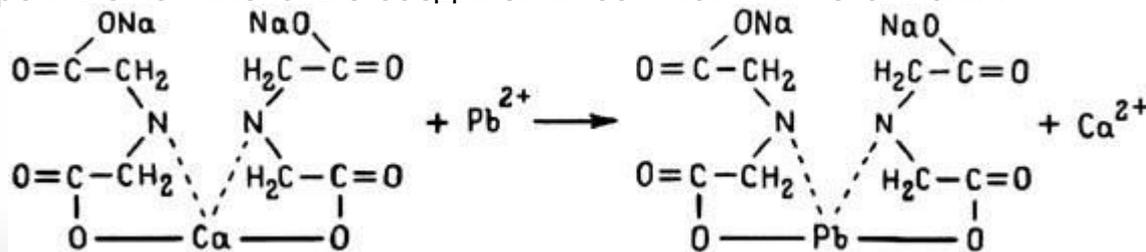
При дигиталисной интоксикации в первые 2 дня вводят 250–500 мг (5–10 мл водного раствора 50 мг/мл) 3–4 раза в сутки, затем 1–2 раза в сутки до прекращения кардиотоксического действия

При хроническом алкоголизме назначают 150–250 мг (3–5 мл раствора 50 мг/мл) 2–3 раза в неделю. Для купирования делирия — однократно 200–250 мг (4–5 мл раствора 50 мг/мл).

## ЭДТА — аминок-поликарбонвая (четырёхосновная) кислота



образовывает прочные комплексные соединения со многими металлами.



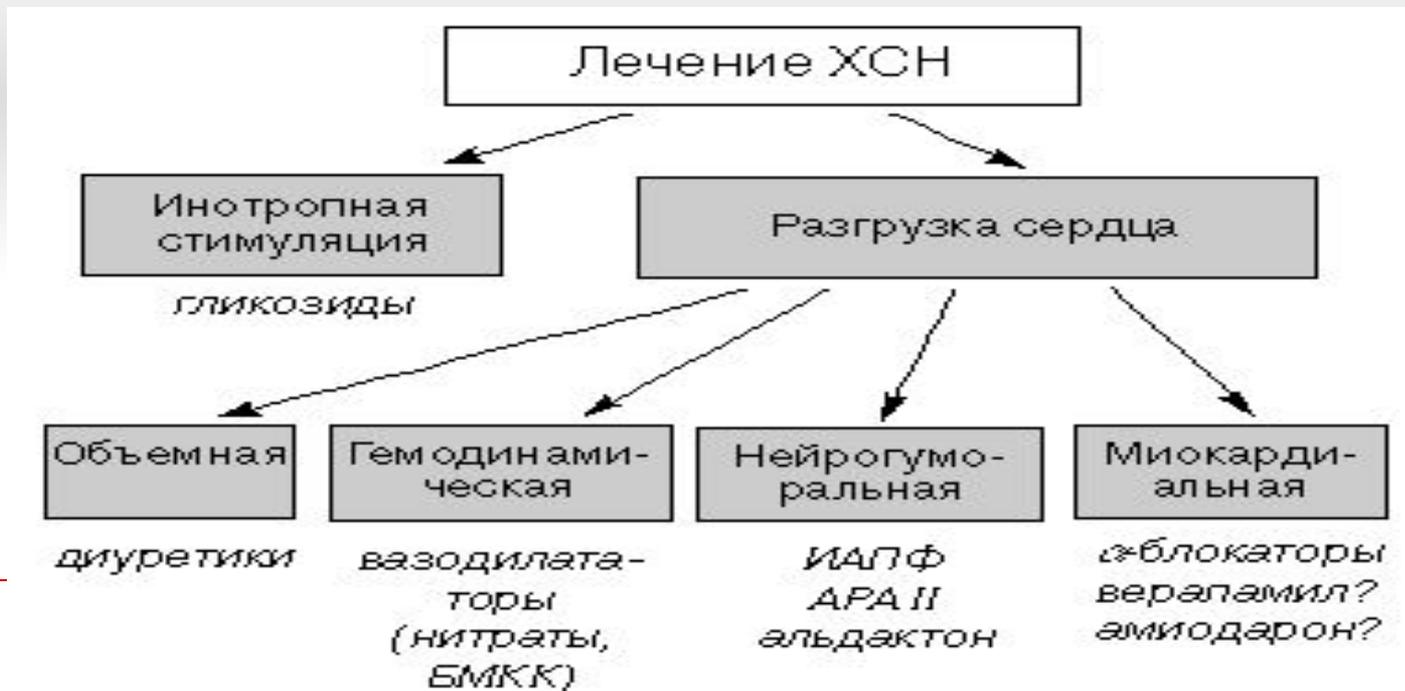
Взаимодействие  $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$  (тетрацин) с ионами свинца, в образовавшемся хелатном комплексе, как и в исходной соли  $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$ , металл (в данном случае  $\text{Pb}$ ) связан не только валентными связями с карбоксильными группами, но и координационно — с атомами азота. Связь эта является прочной, она лишает яд присущей ему токсичности. Является незаменимым антидотом свинца. Идентично тетрацин обменивает ион кальция на ионы других двухвалентных металлов: ртути, кобальта, кадмия, бария. Используют в виде 5%-ного или 10%-ного раствора, основой которого является физиологический раствор хлорида натрия или глюкозы, максимальная эффективная доза составляет 2 г препарата в сутки, используют и для промывания желудка отравленных с целью связывания яда, еще не всосавшегося в кровь. Очень эффективно применение  $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$  посредством аэроингаляция, когда антидот быстро всасывается и долго циркулирует в крови. В процессе комплексотерапии возможно и некоторое усиление симптомов интоксикации, по-видимому, из-за увеличения обратного всасывания металла из пищеварительного тракта, куда он переходит через желчь и стенку кишечника из плазмы.

***NB!!!*** Более половины больных с умеренной СН с синусовым ритмом не нуждаются в терапии СГ!

---

**Лечение СН проводят с помощью**

- бета-адреноблокаторов;
- диуретиков;
- средств, уменьшающих активность РААС.



## Улучшение качества жизни:

- ❖ устранение или уменьшение симптомов СН
- ❖ повышение бытовой и социальной активности
- ❖ уменьшение числа госпитализаций

## Продление жизни

Блокирование механизмов прогрессирования ХСН

Улучшение гемодинамики:  
↑ ФВ ЛЖ, ↑ МОС, ↓ ПСС\*

диуретики

сердечные гликозиды

периф. вазодилататоры

Нейро-гуморальные антагонисты

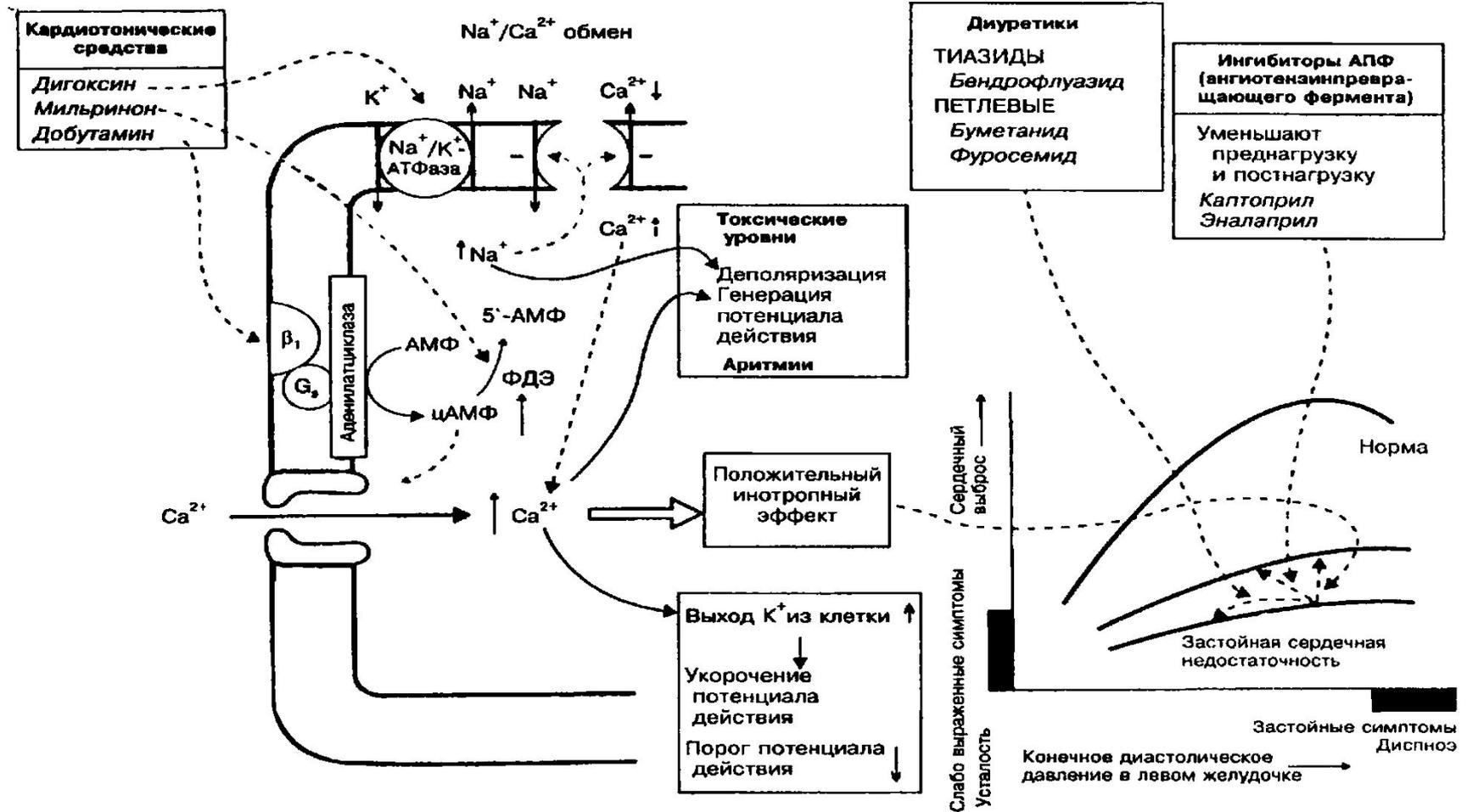
ингибиторы АПФ

бета-блокаторы

антагонисты рецепторов ангиотензина II

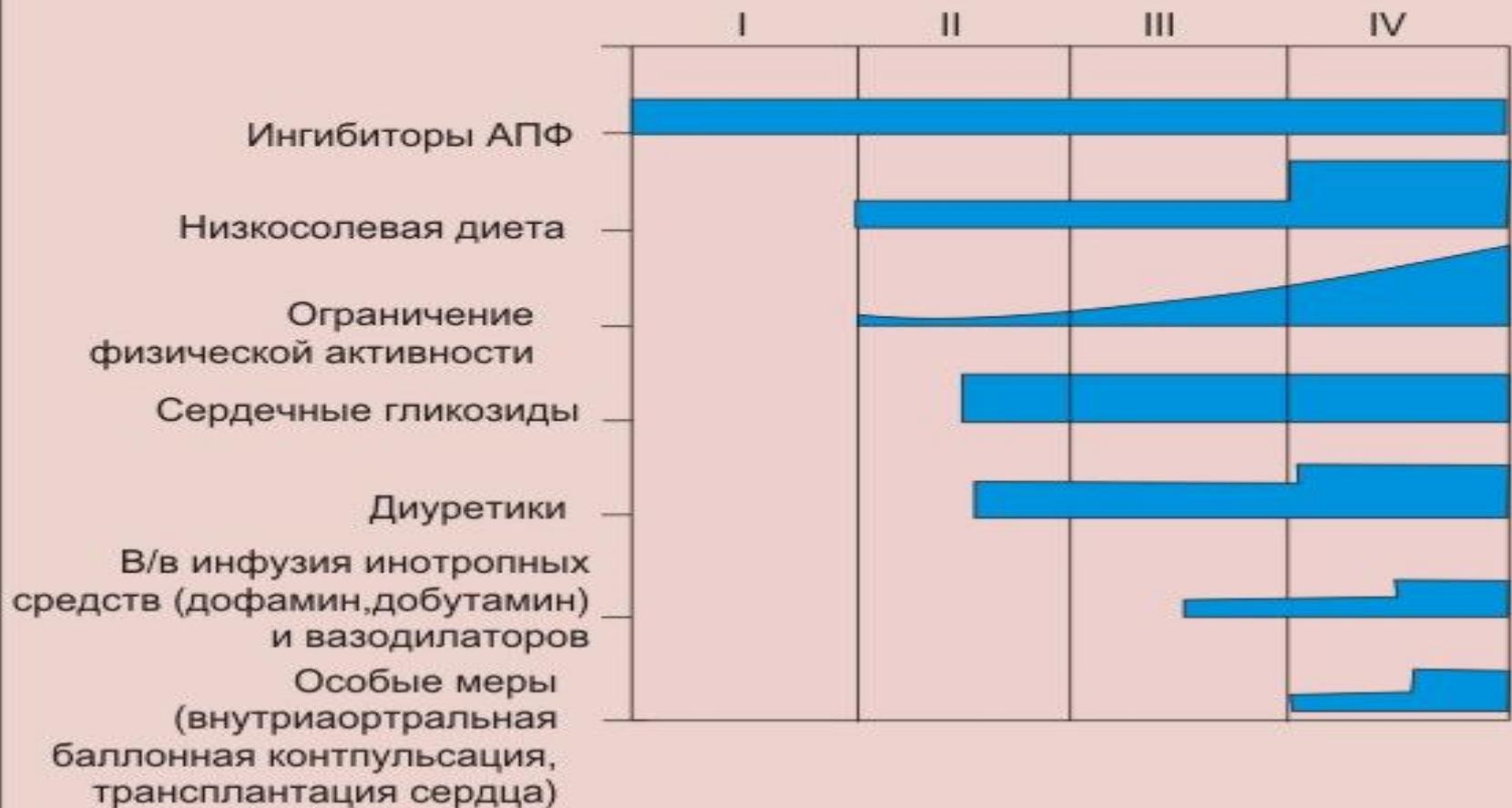
\* ПСС - периферическое сосудистое сопротивление

# Лекарственные средства, применяемые при сердечной недостаточности





Функциональный класс  
(по классификации  
Нью-Йоркской  
кардиологической ассоциации)



# Сравнительная характеристика кардиотонических средств

**1. СГ** – доброкачественные кардиостимулирующие средства;

## **2. Адреномиметические средства**

- **адреналин** (применяют интракардиально при остановке сердца), эфедрин (не применяют при СН)

- **изадрин** (применяют при АВ-блокаде).

Увеличивают ССС, ЧСС, АВП, потребление миокардом кислорода (злокачественные кардиотоники),

- противопоказаны при ИБС и ХСН.

**преналтерол, ксамотерол** стимулирует преимущественно  $\beta_1$ -АР сердца;

### **Дофамин, добутамин**

- в ТД стимулирует преимущественно  $\beta_1$ -АР сердца, при увеличении дозы действие распространяется на  $\beta_2$ , а затем и  $\alpha$ -АР.

- Оказывает кардиостимулирующее действие,

- вызывает гемодинамическую разгрузку миокарда,

- в высоких дозах ~~повышение ОПСС, аритмия, тахикардия.~~

- Вводят внутривенно при кардиогенном шоке.

### **3. Ингибиторы фосфодиэстеразы:**

- **ксантины (эуфиллин, кофеин)** - злокачественные кардиостимуляторы, ↑ потребность в O<sub>2</sub>, истощают энергетические ресурсы, при СН не используют;
- **производные бипиридина: амринон, милринон;**
- **производные имидазола: эноксимон, пироксимон;**
- Обладают (+) инотропным действием, ↑ концентрацию цАМФ и Ca<sup>2+</sup> в кардиомиоцитах.
- В высоких дозах увеличивает энергозатраты, вызывает аритмии, тромбоцитопению, диспепсические явления, гипотензию, повышает летальность.
- Применяют в малых дозах случае низкой эффективности комбинированной терапии СГ, диуретиками, ИАПФ.

**4. Камфора, сульфокамфокаин** –аналептики, 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 тропонина к  $Ca^{2+}$ , 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, аритмию, тахикардию.

## **7. Антагонисты цитокинов – веснаринон, пентоксифиллин, этарнесепт**

- подавляют продукцию фактора некроза опухоли –  $\alpha$  (при СН концентрация ФНО увеличивается в 12 раз),
- подавляют продукцию ЦК (ЦК обладают «-» инотропным действием, нарушают эндотелийзависимое расширение сосудов, вызывают оксидативный стресс, апоптоз кардиомиоцитов),
- способствуют открытию потенциалзависимых Na и Ca каналов,
- пролонгируют потенциал действия в кардиомиоцитах,
- ингибируют фосфодиэстеразу.
- Усиливают ССС, уменьшают тахикардию и летальность при СН.

---

**БЛАГОДАРЮ за  
ВНИМАНИЕ!!!**

---