

Министерство здравоохранения
Республики Узбекистан

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ



Клиническая фармакология кардиотонических препаратов

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

ТАШКЕНТ 2022

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по
учебной работе

Ташкентской медицинской академии
Профессор Боймурадов Ш.А.



2022 год

**Клиническая фармакология
кардиотонических препаратов**

Учебно-методическое пособие

Для студентов лечебного и медико-педагогического
и народной медицины факультетов
медицинских ВУЗов

Ташкент 2022

Составители:

Ш.А. Саидова – К.м.н., ст. преподаватель кафедры клинической фармакологии
ТМА

А.В. Якубов - Д.м.н., профессор, заведующий кафедры клинической
фармакологии ТМА

Л.Ж. Мусаева - К.м.н., ст. преподаватель кафедры клинической фармакологии
ТМА

Д.Б. Пулатова - К.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ТМА

Н.И. Пулатова - Д.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ТМА

Ш.С. Арипджонова- К.м.н., ст. преподаватель кафедры клинической фарма-
кологии ТМА

Рецензенты:

Л.Т. Даминова – Д.м.н., профессор 2-кафедры предметов терапевтического
направления ТашГосСИ

С.М. Шукурджанова – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1

рассмотрено на заседании ЦМК ТМА, протокол № 1, от
28 сентября 2022 г.

утверждено на Ученом Совете ТМА, протокол № 3, от
28 октября 2022 г.

Ученый секретарь ТМА



Исмаилова Г.А.

Клиническая фармакология кардиотонических (повышающих тонус миокарда) препаратов.

Известно, что многие заболевания сердечно-сосудистой системы сопровождаются таким осложнением, как сердечная недостаточность. Причины сердечной недостаточности можно разделить на три:

1. Напряжение сердечной мышцы из-за гиперволемии.
2. Напряжение сердечной мышцы из-за повышенного давления в периферических сосудах.
3. Непосредственное поражение сердечной мышцы по причине нарушения обмена веществ.

Обычно причин сердечной недостаточности одна или несколько. Поэтому препараты, применяемые в лечении, состоят из нескольких групп. В настоящее время целями терапии сердечной недостаточности в основном являются:

1. Увеличение сократительной силы миокарда.
2. Выведение избытка соли и воды из организма.
3. Снижение периферического кровотока, приток крови из вен к сердцу.
4. Улучшение метаболизма в миокарде.

Повышать сократительную силу сердца могут препараты, относящиеся к разным фармакологическим группам, т. е. препараты, обладающие положительным инотропным действием. Эти препараты влияют на преднагрузку и постнагрузку. Сокращение кардиомиоцитов происходит при связывании ионов кальция с актин-тропонин-тропомиозиновым комплексом. Повышение сократительной способности миокарда связано с повышением концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах и повышением чувствительности сократительных белков к ионам кальция.

Классификация кардиотонических средств (с положительным инотропным действием):

1. Положительный инотропный эффект – связан с увеличением количества циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в кардиомиоцитах и усилением поступления кальция:
 - смешанные (β_1 -стимуляторы адренорецепторов) - добутамин, допамин.
 - ингибиторы активности фосфодиэстеразы - амринон, милринон, энокси-мон, веснаринон

2. Повышение чувствительности кардиомиоцит сокращающих белков к ионам кальция (сенситизаторы кальция) - левосимендан, пимобендан и прочие.

3. Положительный инотропный эффект связан с увеличением содержания ионов натрия в кардиомиоцитах:

- снижающие активность $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$ (сердечные гликозиды).

Эти препараты отличаются друг от друга не только своим химическим строением, но и механизмом действия.

Допамин является лекарственным средством выбора при лечении острой сердечной недостаточности, развившейся на фоне выраженной артериальной гипотензии, а также используется для кратковременного лечения тяжелой, рефрактерной хронической сердечной недостаточности. Эффекты допамина постепенны, в зависимости от вводимой дозы. В малых дозах (0,5-2 мкг/кг/мин) препарат действует на дофаминергические рецепторы, что приводит к расширению сосудов почек и кишечника. При введении в дозе 2-10 мкг/кг/мин развивается положительный инотропный эффект за счет стимуляции сердечных β_1 -адренорецепторов, повышения АД, повышения потребности миокарда в кислороде и увеличения коронарного кровотока. В дозах более 10 мкг/кг/мин допамин стимулирует α -адренорецепторы, что является отрицательным, ибо тогда суживаются сосуды, повышается АД, ухудшается микроциркуляция в тканях и органах, ухудшается работа сердца. приводит к увеличению объема периферических сосудов и АД. Поэтому ДА вводят в дозе со скоростью 3-5 мкг/кг/мин или в комбинации с нитропруссидом натрия, чтобы нейтрализовать возможное сужение артерий. Такая комбинация, кроме того, приводит и к большому увеличению почечного и коронарного кровотока, к ослаблению гипертензии в малом круге. ДА при острой СН увеличивает УОС и МОС, почти не изменяя ЧСС; снижает венозный возврат крови к сердцу и уменьшает преднагрузку; расширяя артериолы, уменьшает и постнагрузку. Поэтому ДА применяется, главным образом, при острой СН. Способ применения только в/в. Отдельным показанием к назначению допамина является наличие брадикардии и артериальной гипотензии у больных с выраженной декомпенсацией. 40 мг допамина (1 ампула) растворяют в 5% - 200 мл глюкозы или изотонического раствора и вводят внутривенно со скоростью 2-4-10 мкг/кг/мин. В одной капле приготовленного раствора содержится 10 мкг ЛС. Эффект

начинается сразу и заканчивается после через 40 минут после прекращения передачи. Дофамин можно вводить непрерывно или периодически в течение 2-3 дней.

Меры предосторожности - контроль содержания калия в крови. Уменьшение ОПСС при введении низких доз допамина ограничивает его применение у больных с аортальным стенозом, гипертрофической кардиомиопатией.

Добутамин (добутрекс)-селективный стимулятор β_1 -адренорецепторов. оказывает более слабое влияние на β_2 - и α -адренорецепторы, но не влияет на дофаминовые рецепторы. При сердечной недостаточности, особенно хронической, целесообразно применение добутамина в сравнении с дофамином, так как он снижает сопротивление периферическому кровотоку и приводит к увеличению сердечного выброса. ЛС назначают на короткий срок (2-4 дня) больным с выраженной сердечной недостаточностью, при отсутствии артериальной гипотензии, непереносимости СГ или при необходимости их совместного назначения. 250мг-20мл добутамин содержащего ЛС во флаконе растворяют в 5% - 500 мл раствора глюкозы (1 капля содержит 25мкг ЛС) и вводят внутривенно со скоростью 2,5 - 10 мкг/кг/мин. Добутамин может вызывать аритмии, гипотензию, стенокардию, тошноту, гипокалиемию и многое другое. ЛС не следует назначать при гипертрофическом субаортальном стенозе, нарушениях сердечного ритма, беременности и лактации.

Фармакокинетика и режим дозирования:

$T_{1/2}$ добутамина равен 2-4 мин. Препарат вводят в/в со скоростью 2,5-20 мкг/кг/ мин (при необходимости до 40 мкг/кг/мин). Устойчивая концентрация в плазме достигается в течение 10-15 мин. При введении препарата необходим контроль АД, ЧСС, ЭКГ. При необходимости производят катетеризацию лёгочной артерии с прямым измерением гемодинамических показателей.

Показания: острая (отек легких, кардиогенный шок) и тяжёлая хроническая сердечная недостаточность, в том числе в острой фазе инфаркта миокарда, при хирургическом вмешательстве, передозировке β -адреноблокаторов. Острый фармакологический тест с добутамином используют при диагностике ИБС.

Внутривенно ЛС вначале вводят 0,5-1 мкг/кг/мин, при необходимости дозу постепенно увеличивают до 6 мкг/кг/мин, побочные эффекты редки, пролонгированы, при применении в больших дозах инфузионно (более 72 часов) может наблюдаться тошнота,

тахикардия, тремор, аритмия. При длительном (более 3 сут) непрерывном введении добутамина к нему развивается толерантность.

Меры предосторожности: контроль содержания калия в крови. Добутамин не совместим с щелочными растворами.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Эта группа включает: **милринон, амринон, эноксимон и веснаринон**. Препараты ингибируют фосфодиэстеразу, тормозят разрушение цАМФ и усиливают сократимость миокарда. Кроме того, эти ЛС оказывают сосудорасширяющее действие и умеренно снижают АД.

Фармакокинетика и режим дозирования

$T_{1/2}$ **милринона** составляет 3 -5 ч. После болюсного введения 50 мкг на 1 кг массы тела осуществляют внутривенную инфузию со скоростью 0,375—0,750 мкг/кг до 48 ч. Милринон используют под контролем АД, ЧСС и ЭКГ. Поскольку при использовании амринона часто развивается тромбоцитопения, данный препарат используется очень редко.

Показания: ингибиторы фосфодиэстеразы показаны при отёке лёгких и декомпенсации ХСН (при отсутствии артериальной гипотензии). Считают, что при сердечной недостаточности в условиях пониженной чувствительности бетаадренорецепторов к эндогенным катехоламинам и симпатомиметикам лучше назначать ингибиторы фосфодиэстеразы (при отсутствии артериальной гипертензии).

Побочные эффекты: артериальная гипотензия, нарушения ритма сердца, нарушения функции почек, тромбоцитопения, а также головная боль, желудочно-кишечные расстройства.

Противопоказания: препараты нельзя назначать больным при наличии противопоказаний к повышению сердечного выброса: при обструктивной миопатии, поражении клапанов сердца, а также при гиповолемии (уменьшении объема циркулирующей крови), суправентрикулярной аритмии (нарушении ритма сердца), аневризме аорты, острой артериальной гипотензии, острой недостаточности почек, тромбоцитопении. Нет достаточного опыта применения у детей, а у взрослых - при остром инфаркте миокарда.

Амринона лактат (миомил) применяют при лечении больных с тяжелой рефрактерностью к ХСН, СГ, диуретикам и сосудорасширяющим средствам. 100 мг ЛС растворяют в 100-300мл

изотонического раствора и вводят внутривенно со скоростью 0,75мг/кг каждые 2-3 минуты с последующей поддерживающей терапией со скоростью 5-10мкг/кг/мин.

Эноксимон назначают внутрь в дозе 200-400мг/сут или 2-4мг/кг внутривенно. Эффект достигает максимума через 30 минут после внутривенного введения, через 2 часа после приема внутрь и сохраняется в течение 4 часов. При выраженной сердечной недостаточности, особенно на фоне артериальной гипотензии, считается показанием к назначению.

Побочные эффекты - аритмия, тошнота и рвота, тромбоцитопения, нарушение функции печени. В связи с большим количеством побочных эффектов парентеральные ЛС назначают на короткое время при рефрактерности к СГ и диуретикам.

Веснарилон - кардиотоническое средство. По фармакологическим свойствам и механизму действия близок к амринону и милринону.

Показания: Сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы: Перорально. Суточная доза 0,06–0,12 г.

Левосимендан - препарат связывается с тропонином С в присутствии Ca^{2+} , при этом происходит стабилизация структуры тропонина С, удлиняется время взаимодействия актина и миозина, образуются новые места для связи сократительных белков, сократимость кардиомиоцита повышается. Чувствительность кардиомиоцита к Ca^{2+} увеличивается лишь при повышенном содержании их в клетке. В больших дозах этот препарат может угнетать фосфодиэстеразу. Кроме того, левосимендан способствует открытию АТФ-зависимых калиевых каналов периферических сосудов, что приводит к их расширению.

Фармакокинетика и режим дозирования

В диапазоне терапевтических доз 50-200 мкг/кг/мин характеризуется линейной фармакокинетикой. C_{max} левосимендана в плазме крови достигается примерно через 2 дня после прекращения введения препарата. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) составляет 97-98%. Связывание с белками активного метаболита составляет 40%. Левосимендан практически полностью метаболизируется. $T_{1/2}$ около 1 ч. Выводится практически полностью в виде метаболитов: с мочой - 54%, с калом - 44%.

Показания: острая декомпенсация тяжелой хронической сердечной недостаточности (для кратковременной терапии при

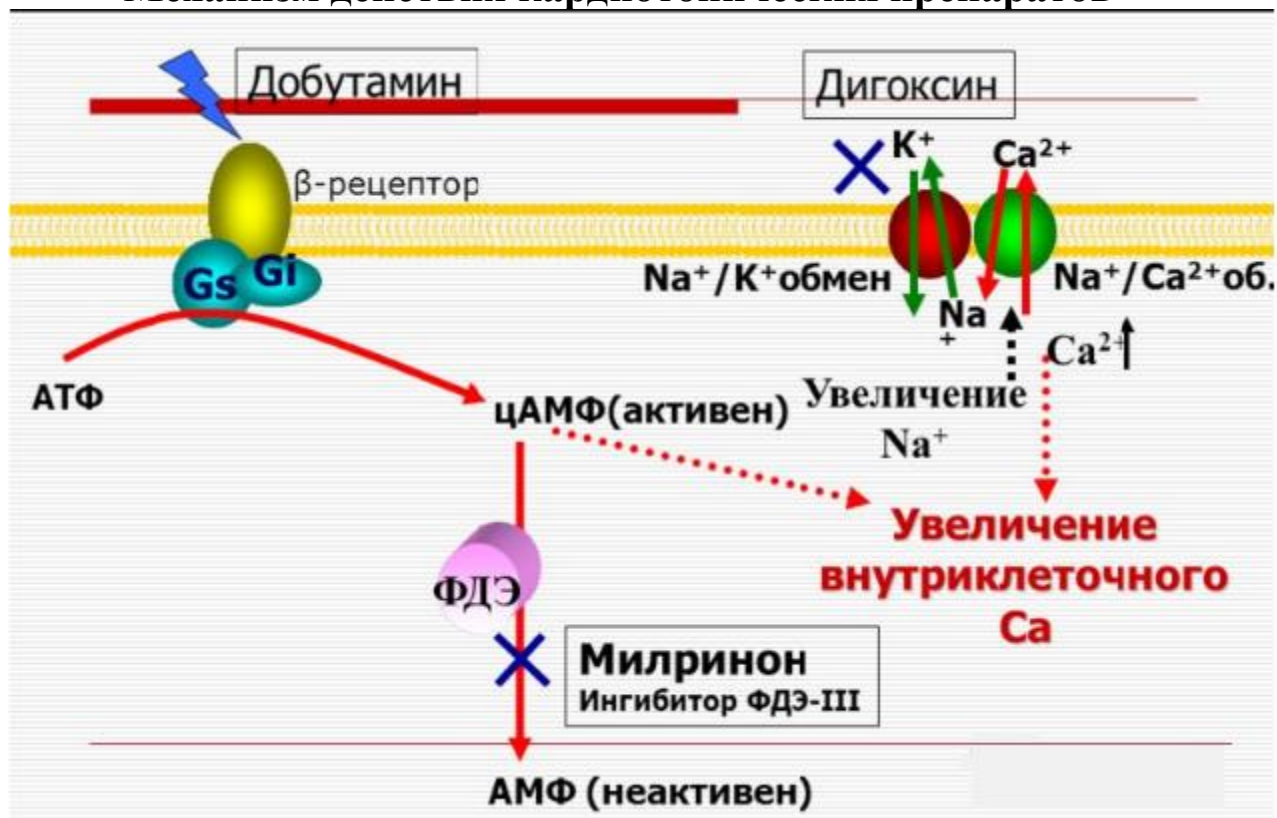
неэффективности стандартной терапии и необходимости поддержания сократительной функции миокарда).

Побочные эффекты: значительное снижение АД, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, тахикардия, желудочковая тахикардия, трепетание предсердий, ишемия миокарда, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, снижение гемоглобина, гематокрита, гипокалиемия.

Противопоказания: механическая обструкция, препятствующая заполнению желудочков или выбросу крови из желудочков; тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина $КК < 30$ мл/мин); тяжелые нарушения функции печени; артериальная гипотензия; тахикардия; трепетание-мерцание желудочков в анамнезе; неконтролируемая гипокалиемия; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к левосимендану.

Несмотря на весьма эффективные положительные инотропные эффекты в клинических испытаниях, ЛС этой группы не нашли широкого применения на практике. Было обнаружено, что эти ЛС вызывают опасные побочные эффекты - желудочковые аритмии и повышение потребности миокарда в кислороде. Сообщалось об увеличении числа фатальных осложнений при длительном применении у пациентов с ХСН.

Механизм действия кардиотонических препаратов



Большое значение с точки зрения кардиотонического действия имеют сердечные гликозиды. Сердечные гликозиды используются уже почти два столетия. Правильное применение сердечных гликозидов требует знания их фармакокинетики и фармакодинамики, взаимодействия с другими лекарственными средствами, побочных эффектов и их причин.

Сердечные гликозиды-сложные эфиры органических веществ растительного происхождения, обладающие специфическим кардиотоническим действием. СГ содержатся в разных видах растений: наперстянке, горицвете, ландыше, строфанте комбе и др. На сегодняшний день науке известно 400 видов сердечных гликозидов. Из них только 20 нашли применение, а врачу рекомендуют использовать 4 препарата. Это: дигитоксин, дигоксин, строфантин, коргликон. Наиболее оптимальным из них является дигоксин.

Существует несколько классификаций сердечных гликозидов. Из них большое практическое значение имеет их распределение по растворимости в воде и продолжительности действия.

По растворимости различают:

1. Полярные (строфантин, коргликон.)
2. Неполярные (дигитоксин)
3. Смешанные(дигоксин) и др.

Полярные (гидрофильные) сердечные гликозиды хорошо растворимы в воде. Плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта, поэтому его вводят парентерально. Связывается с белком до 40%, не метаболизируется, выводится почками. Элиминация 40% в день.

Неполярные (липофильные) гликозиды хорошо растворимы в жирах и практически нерастворимы в воде. Поэтому они легко всасываются в желудочно-кишечном тракте, на 98% с белками крови, полностью расщепляются в печени, выводятся с желчью и реабсорбируются, в очень небольших количествах выводятся почками, в неизменном виде. Выводятся в основном метаболиты. Элиминация составляет до 7% в сутки.

Дигоксин практически одинаково растворим в воде и жирах. Это позволяет вводить их как перорально, так и парентерально. Связь с белком 40-60%. 40-60% метаболизируется в печени. Выводится

почками в виде дигоксина и метаболитов. В сутки элиминируется 20%.

Гликозиды по продолжительности действия подразделяются на:

1. Короткого действия (2-3 дня, строфантин, коргликон)
2. Средней продолжительности действия (7-14 дней, дигоксин)
3. Длительнодействующие (14-21 день, дигитоксин, ацетилдигитоксин)

Фармакодинамика и механизм действия сердечных гликозидов.

1. Одним из основных фармакодинамических свойств сердечных гликозидов является увеличение силы сокращения и скорости сокращения сердечной мышцы. Это свойство гликозидов называется **положительным инотропным** эффектом. Широкое применение гликозидов при сердечной недостаточности обусловлено их этим же действием. Вследствие увеличения сократительной силы сердца у больных с СН увеличивается количество крови, перекачиваемой при однократном сокращении сердца, и количество крови, перекачиваемой при его сокращении в течение одной минуты, снижается конечно-систолический и конечно диастолический объёмы, увеличивается диурез, уменьшаются отеки, асцит, снижается венозное давление, уменьшаются цианоз и одышка, сокращаются размеры дилатированного сердце и печени, улучшается общее состояние больного. На здоровое сердце гликозиды не оказывают подобного действия. Самым большим преимуществом является то, что, в отличие от других кардиотонических препаратов, сердечные гликозиды увеличивают сократительную способность сердца без увеличения потребности миокарда в кислороде. Следует отметить, что положительный инотропный эффект может лежать и в основе противопоказания к назначению СГ, например, при субаортальном стенозе и стенозе митрального отверстия.

Основные механизмы положительного инотропного действия СГ:

Сердечные гликозиды связываются с SH-группой Na^+/K^+ -АТФ-азы, в результате чего повышается концентрация ионов Na^+ в кардиомиоцитах. Повышение клеточной концентрации Na^+ приводит к уменьшению выхода Ca^{2+} из кардиомиоцитов, также гликозиды ускоряют поступление ионов кальция в клетку при деполяризации (возбуждении) мембраны. Кроме того, повышенная активность саркоплазматического фермента АТФ-азы способствует поступлению кальция в клетку, высвобождая кальций, связанный с

саркоплазматическим ретикулумом, митохондриями и сарколеммой. Короче говоря, зарегистрированные эффекты гликозидов направлены на увеличение количества кальция в клетке, и важную роль в повышении этих эффектов играет ингибирование фермента $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$. Накопленные внутри клетки ионы кальция облегчают и ускоряют связывание актина с миозином. Кроме того, ионы кальция повышают активность фермента миозин-АТФазы, которая обеспечивает энергию для связывания миозина с актином. Точно так же кальций сам по себе обладает инотропным эффектом и действует синергично по отношению к сердечным гликозидам. Адекватность кальция в плазме повышается при легком прохождении вышеуказанных механизмов. Поэтому очень опасно вводить больному дополнительный кальций во время лечения сердечными гликозидами, так как увеличение внеклеточного кальция препятствует его выходу из клетки, в результате чего происходит остановка сердца во время систолы и диастолы не происходит.

2. Сердечные гликозиды уменьшают количество сердечных сокращений. Это называется **отрицательным хронотропным** действием гликозидов. Этот эффект гликозидов основан на прямом и рефлекторном угнетении возбудимости синусового узла. Рефлекторное снижение возбудимости происходит в основном за счет повышения тонуса блуждающего нерва. Когда сила сокращения высока, большое количество крови выбрасывается на периферию. В результате стенки сосудов напрягаются и стимулируются барорецепторы в дуге аорты и каротидном синусе. Это приводит к увеличению тонуса блуждающего нерва. Снижение давления в месте слияния правого желудочка и полый вены (за счет усиления сокращения левого желудочка миокарда, полного его опорожнения, снижения давления в легочной артерии и в правом желудочке приводит к снижению гемодинамического напряжения правой половины сердца) приводит к подавлению рефлекса Бейнбриджа. (**Рефлекс Бейнбриджа** это увеличение силы и частоты сердечных сокращений вследствие повышения центрального венозного давления). Рефлекторная активация симпатoadреналовой системы утрачивается в ответ на увеличение сердечного выброса, а опосредованно улучшается их трофика за счет уменьшения гипоксии в тканях. В ряде случаев уместно отрицательное хронотропное действие гликозидов. Например, если сердечная недостаточность сопровождается мерцательной аритмией, тахикардией, то применение

гликозидов приводит к уменьшению числа сердечных сокращений, осуществлению полной диастолы, улучшению электролитного и энергетического обмена в миокарде. Однако, в случаях брадикардии, при недостаточности аортального клапана (напряжение сердечной мышцы из-за чрезмерного объема) отрицательное хронотропное действие гликозидов ограничивает их применение.

Сердечные гликозиды замедляют проводимость сердечной мышцы. Это называется их **отрицательным дромотропным** эффектом. Возникновение дромотропных эффектов обусловлено удлинением рефрактерного периода в атриовентрикулярных и предсердно-желудочковом пучке. Из-за этого эффекта гликозиды применяют в клинике как антиаритмическое средство при лечении наджелудочковых пароксизмальных тахикардий. При мерцательной тахиаритмии СГ способствуют замедлению частоты желудочковых сокращений, удлиняют диастолу, вследствие чего улучшается внутрисердечная и опосредованно системная гемодинамика. Результатом улучшения внутрисердечной гемодинамики является уменьшение и исчезновение дефицита пульса. Однако в некоторых клинических случаях такое действие гликозидов может быть одним из противопоказаний к его применению. К ним относятся атриовентрикулярная блокада, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. У пациентов с нарушением проводимости желудочков сердечные гликозиды могут дополнительно ухудшать проводимость, что приводит к атриовентрикулярной блокаде и приступам Моргана-Адамса-Стокса. У больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта сердечные гликозиды ослабляют атриовентрикулярную проводимость, заставляя импульсы обходить атриовентрикулярный узел, что приводит к пароксизмальной тахикардии.

Вышеуказанные фармакодинамические эффекты гликозидов могут вызывать следующие изменения на ЭКГ: укорочение интервала QT (укорочение систолы), увеличение интервала PQ (умеренное замедление атриовентрикулярной проводимости), снижение амплитуды и появление корытообразного сегмента ST, смещение зубца T ниже изоэлектрической линии.

4. Сердечные гликозиды повышают возбудимость миокарда (способность отвечать на стимулы) и автоматизм проводящей системы сердца. Это называется их **положительным батмотропным** эффектом. В целом этот эффект играет отрицательную роль, так как повышает возбудимость отдельных зон миокарда, что приводит к

возникновению дополнительных (гетеротопных) очагов возбуждения в миокарде в виде желудочковых экстрасистолии по типу би и тригеминии. При этом надо помнить, что под действием сердечных гликозидов каждый ион кальция обменивается на два иона натрия, последние, благодаря работе калий-натриевого насоса, обмениваются на ионы калия. Сердечные гликозиды повышают содержание кальция в цитозоле, но и ведут к повышению цитозольного натрия и к снижению калия, что вызывает электрически нестабильное состояние миокардиоцитов. Возникновение желудочковых экстрасистол является первым признаком дигиталисной интоксикации. К счастью, батмотропный эффект гликозидов проявляется значительно позже других эффектов.

В дополнение к отмеченным выше фармакодинамическим эффектам существуют также экстракардиальные эффекты сердечных гликозидов.

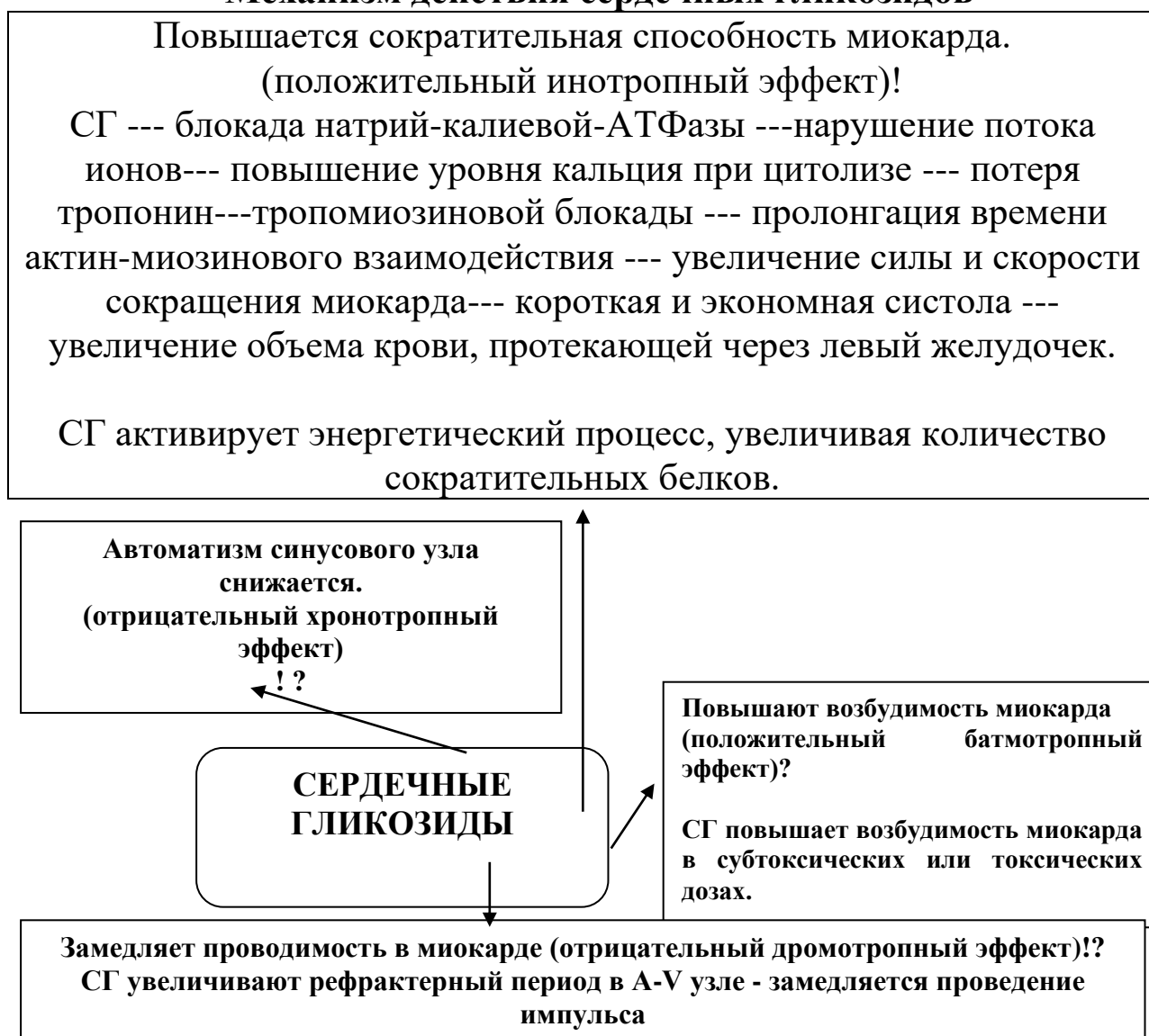
1. Гликозиды оказывают прямое **сосудосуживающее действие**, сужая артерии преимущественно в сердце, легких и брюшной полости, что приводит к возрастанию общего периферического сопротивления (ОПС). Однако эти эффекты гликозидов проявляется у здоровых людей. Однако у больных с сердечной недостаточностью ОПС настолько велико, что из-за малого минутного объема крови рефлекторно повышается тонус симпатической нервной системы и артерии в ответ сужаются. Сердечные гликозиды увеличивают минутный объем, устраняя излишнее влияние симпатической нервной системы на тонус сосудов. Это приводит к рефлекторной дилатации сосудов, Это как правило превалирует над прямым вазодилатирующим эффектом СГ, в результате чего у больных с СН общее периферическое сопротивление не повышается, а снижается. В некоторых клинических случаях когда гликозиды не в состоянии увеличивать сократительную силу сердца, проявляется прямой вазоконстриктивный эффект, что приводит к повышению нагрузки на сердце и ухудшению общей гемодинамики. Так бывает, например, при отеке легких, кардиогенном шоке, остром инфаркте миокарда. Поэтому в таких случаях СГ целесообразно назначать после купирования острого состояния рекомендуется начинать лечение другими препаратами и применять сердечные гликозиды после некоторого улучшения состояния больного.

2. Другим внесердечным действием гликозидов является **усиление диуреза**. Увеличение диуреза происходит за счет

улучшения общей гемодинамики и отчасти снижения реабсорбции в канальцах нефрона.

3. Нейромодулирующее действие. Сердечные гликозиды обладают свойством угнетать симпатическую нервную систему даже при приеме в малых дозах. (За счет уменьшения количества норадреналина в крови.) Ингибирование $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы в эпителиальных клетках почечных канальцев снижает реабсорбцию натрия, поэтому происходит увеличение проникновения натрия в дистальные канальцы и секреция ренина снижается.

Механизм действия сердечных гликозидов



! - положительный эффект при клиническом применении

? - эффекты, которые могут привести к побочным эффектам.

Фармакокинетика сердечных гликозидов.

Всасывание сердечных гликозидов в желудочно-кишечном тракте.

Сердечные гликозиды всасываются в верхнем отделе тонкой кишки. Полное всасывание зависит от растворимости гликозидов в жирах и состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В ЖКТ дигитоксин всасывается на 90-100%, дигоксин на 60-85%, строфантин и коргликон на 3-5%. Всасывание гликозидов также зависит от формы их выпуска: более мелкие порошки всасываются быстрее, а более крупные порошки и таблетки - медленнее. Абсорбция дигитоксина практически не зависит от наличия различных заболеваний ЖКТ. Абсорбция дигоксина зависит от кислотности желудочного сока, состояния дефекации, состояния кишечной стенки, в зависимости от применения в комбинации с другими лекарственными средствами. Дигоксин расщепляется в очень малых количествах при нормальной кислотности желудочного сока, в то время как большая часть дигоксина расщепляется в условиях повышенной кислотности и при приеме после еды. Следовательно, лучше принимать перед едой. Снижение моторики ЖКТ приводит к максимальному всасыванию гликозидов, а его ускорение - к снижению всасывания. При первой и второй стадиях сердечной недостаточности всасывание гликозидов почти не нарушено, а при третьей стадии всасывание снижено в результате нарушения мезентериального кровообращения и отека кишечной стенки.

Другим способом введения гликозидов в организм является введение их в вену (струйно в течение 5 и более минут или капельно), при внутримышечном введении вызывает сильную боль и может вызвать некроз тканей. Гликозиды перед введением разводят в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы.

Связывание гликозидов с белками крови.

Значение связи СГ с белками ХСН определяется тем, что кардиотонической активностью обладает только свободная фракция препарата. Связанный с белками плазмы не метаболизируется в печени и не элиминируется почками.

Гликозиды в разной степени связываются с белками: дигитоксин на 95-98%, дигоксин 20-40%, полярные гликозиды связываются очень слабо (табл. 2).

Чем меньше гликозид связывается с белками плазмы, тем быстрее, перераспределяясь, он насыщает миокард и оказывает

терапевтическое действие. При внутривенном введении строфантина и коргликона терапевтический эффект начинается через 2-10 мин, достигая максимума через 15 мин-3 ч. (Таблица 1). При внутривенном введении дигоксина эти показатели составляют 5-30 мин и 45 мин-4 ч соответственно. При приеме дигоксина внутрь терапевтический эффект начинается через 2-3 ч, а максимальная продолжительность действия составляет 4-6 ч. Эффект длится 7-14 дней. При приеме дигитоксина внутрь эффект начинается через 2-5 часов, достигая максимума через 7-12 часов и продолжается 2-3 недели.

В зависимости от связывания гликозидов с белком также можно говорить об их периоде полувыведения ($T_{1/2}$). Строфантин $T_{1/2}$ - 2-3 часа, коргликон - 26 часов, дигоксин - 36-38 часов, дигитоксин - 6-8 дней.

Таблица 1

Фармакодинамические параметры сердечных гликозидов.

Препарат	Способ введения	Начало действия	Максимальный эффект	Продолжительность действия
Дигитоксин	р/о	2-5 часа	7-12 часа	2-3 нед
Дигоксин	р/о, в/в	2-3 часа 5-30 мин	4-5 часа 45 мин-4 часа	7-14 дней
Строфантин	в/в	2-10 сек	15 мин-3 часа	3-5 дней
Коргликон	в/в	5-10 сек	30 мин-2 часа	3-5 дней

Таблица 2

Фармакокинетические параметры сердечных гликозидов.

Препарат	Всасывание в ЖКТ %	Связывание с белками %	Концентрация в плазме нг/мл	$T_{1/2}$	Насыщающая доза, мг
Дигитоксин	90-100	95-98	14-16	6-8 дней	1,5-2
Дигоксин	60-85	20-40	0,8-2,0	36-38	1,75-2
Строфантин	3-5			23 час	0,6
Коргликон	2-5			26 час	0,6

Концентрация, распределение, метаболизм сердечных гликозидов в крови и выведение

Дигитоксин. Терапевтическая концентрация в крови 14-26 нг\мл, токсическая концентрация - 34нг\мл. Этот препарат имеет свойство накапливаться. Квота элиминация составляет 7%. При передозировке токсические эффекты сохраняются в течение 3-14 дней. Дигитоксин выводится в кишечник через желчный пузырь и реабсорбируется, а в почках фильтруется в нефроне, выводится с канальцевой секрецией и снова реабсорбируется. Дигитоксин в основном расщепляется в печени. В результате распада образуются неактивные метаболиты, которые выводятся почками. Поэтому опасно применять дигитоксин при нарушениях функции печени особенно обезвреживающей, что может привести к кумуляции препарата. При почечной недостаточности фармакокинетика дигитоксина практически не меняется, поэтому его целесообразно применять у подобных больных.

Дигоксин. Терапевтическая концентрация в крови 0,8-2 нг/мл, (0,8-2мкг/л), токсическая концентрация 2,4 нг/мл. Однако во многих случаях концентрация препарата в крови недостаточно свидетельствует о его терапевтическом или токсическом действии. Одна из основных причин этого заключается в том, что пациенты имеют разный уровень чувствительности к дигоксину. Дигоксин метаболизируется в очень небольших количествах в печени. 80% препарата выводится в неизменном виде с мочой, а остальная часть выводится через желчный пузырь. 30% дигоксина проходит через кишечно-печеночный кровоток подобно дигитоксину. Дигоксин выводится почками путем фильтрации и секреции. Поэтому нарушение функции почек может привести к дигиталисной интоксикации. Поэтому в таких случаях необходимо уменьшить дозу препарата (в зависимости от клиренса креатинина) или заменить его дигитоксином.

Строфантин. Полярный гликозид вводят только внутривенно. Не метаболизируется. Выводится в неизменном виде: 70-90% выводится с желчью и калом, остальная часть выводится с мочой. Строфантин может накапливаться в организме только в случаях нарушения выделительной функции печени и почек. Следует также отметить, что строфантин нельзя вводить в течение 12-24 ч после введения дигоксина или в течение 7-14 дней после введения дигитоксина, иначе может возникнуть дигиталисная интоксикация.

Рекомендуется вводить строфантин 2 раза в день. Имеются сведения, что строфантин, введенный вечером, оказывает более сильное действие, чем при приеме в другое время суток. Он оказывает меньшее влияние на атриовентрикулярную проводимость сердца и частоту сердечных сокращений (ЧСС), чем другие СГ.

Корглюкон по действию близок к строфантину, действие начинается быстро, действие более продолжительное, чем у строфантина. Диапазон терапевтических доз шире, чем у строфантина. Но по кардиотоническому эффекту он в 3 раза слабее строфантина: для получения эквивалентного терапевтического эффекта необходимо применять 0,5 мг строфантина и 1,8 мг корглюкона. Эффективность ЛС выше среди других СГ при применении у пациентов с правожелудочковой недостаточностью. Рекомендуется вводить препарат 2 раза в сутки для поддержания терапевтической концентрации в крови. Чаще назначают при ишемической болезни сердца и пожилым людям.

Показание по применению сердечных гликозидов.

1. Мерцательная аритмия. В данной ситуации СГ снижают количество и скорость сокращений желудочков, устраняя дефицит пульса. Рекомендуется поддержание пульса на уровне 60-80 ударов в минуту в покое и не более 100 ударов в минуту при умеренной и легкой физической нагрузке.

2. ХСН степени IIa и IIb степени (лево- или правожелудочковая недостаточность) СГ могут быть особенно эффективны при лечении СН, возникающей в результате гипертонии, порока сердца, атеросклеротического кардиосклероза.

3. В некоторых случаях для профилактики реципрокной АВ узловой тахикардии.

Дозировка сердечных гликозидов.

Прием сердечных гликозидов состоит в основном из двух этапов.

Первый этап. Он заключается в насыщении организма гликозидами. Другими словами, первая стадия – это время, за которое вся терапевтическая доза доставляется в организм.

Второй этап. Он заключается во введении поддерживающей дозы для поддержания терапевтической концентрации гликозидов в крови.

Насыщение (дигитализация) больного гликозидами может осуществляться с разной скоростью. В основном это зависит от

тяжести и степени сердечной недостаточности. Существует 3 темпа дигитализации.

1. Быстрый темп дигитализаций. В этом случае всю терапевтическую дозу вводят троекратно в течение одного дня. Первая доза составляет 1/2 всей дозы, а следующая доза - 1/4 дозы с 8-часовыми интервалами. Этот метод используется только для апробации СГ в условиях стационара, потому что передозировка в этом случае опасна.

2. Средний (или умеренный) темп дигитализаций При этом всю терапевтическую дозу вводят в течение 3-5 дней. В первые сутки вводят 1/2 всей дозы, а в последующие сутки 1/4, этот метод дигитализации применяют при хронической сердечной недостаточности с тахикардией, наджелудочковыми аритмиями.

3. Медленный темп дигитализация. Насыщение дигиталисом проводят в течение 7–10 дней. Этот метод используется при нормальной частоте сердечных сокращений или при брадикардии.

В период дигитализации дозу следует регулярно корректировать с учетом индивидуальной чувствительности пациента. В основе рационального лечения лежит возможность насыщения сердечными гликозидами в зависимости от индивидуальной потребности.

На втором этапе лечения СГ- поддерживающем – больному назначают малые дозы СГ, достаточные для поддержания уже достигнутой компенсации. При этом поддерживающую дозу (ПД) рассчитывают в процентах от насыщающей терапевтической дозы (НД) с учетом коэффициента элиминации (процент от введенной дозы, на которой она уменьшается за сутки).

Коэффициент элиминации составляет 7% у дигитоксина, 20% у дигоксина и 40% у строфантина. ПД рассчитывается по следующей формуле.

$$\text{ПД} = \text{НД} \times \text{коэффициент элиминация} : 100\%$$

Например, если к моменту развития полного терапевтического эффекта дигитоксина в организме находится 2 мг препарата, достаточно ежедневно вводить 7% от 2 мг. $2 \text{ мг} \times 7\% : 100\% = 0,14 \text{ мг}$ (ПД), то есть 0,14 мг препарата

Если НД не достигнуто за сутки, то при её подсчете необходимо учитывать элиминацию вещества за каждые сутки периода насыщения;

Насыщение дигоксином в умеренном темпе:

Одна таблетка дигоксина 0,25 мг. Назначают по 1 таблетке 3 раза в день.

Дни	Средний темп насыщения дигоксином при проведении дигитализации.
1 день	1 таб (0,25мг) x 3р/д = 0,75мг-0,15мг=0,6 мг
2 день	1 таб (0,25мг) x 3р/д = 0,75мг+0,6мг=1,35мг-0,27мг=1,08мг
3 день	1 таб (0,25мг) x 3р/д = 0,75мг+1,08мг=1,83мг-0,36мг=1,47мг
4 день	1 таб (0,25мг) x 3р/д = 0,75мг+1,47мг=2,22мг-0,44мг=1,78 мг
5 день	таб (0,25мг) x 3р/д =1,78мг+0,75мг=2,53мг-0,5мг=2,03мг Нагрузочная доза (НД)= 2,0 мг
6 день	переход на поддерживающую дозу (ПД). ПД =НД (мг) x квота элиминации (%) / 100 %. ПД - 0,4мг

Фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) сердечных гликозидов при различных физиологических и патологических состояниях.

Особенности в зависимости от пола и возраста.

По некоторым данным, мужчины более чувствительны к сердечным гликозидам, чем женщины. В пожилом и старческом возрасте значительно увеличивается чувствительность к сердечным гликозидам.

Если средняя концентрация индуцируемого дигоксина составляет 1,26 нг/мл у взрослых, то у новорожденных она составляет 2 нг/мл, а у пожилых - 0,9. Поэтому пожилой возраст является одним из факторов, предрасполагающих к дигиталисной интоксикации. Поэтому при лечении пожилых пациентов гликозидами следует подходить индивидуально, уменьшая дозу препарата сразу после получения терапевтического эффекта. В основном пациентам в возрасте от 65 до 75 лет назначают 1/3 НД. Пациентам старше 75 лет ПД назначают с самого начала терапии. Основными причинами повышенной чувствительности к гликозидам у пожилых пациентов являются снижение метаболизма в печени и снижение фильтрационной функции почек.

Период беременности и лактации.

Дигоксин легко проходит через плаценту: концентрация в крови одинакова у матери и ребенка. Поэтому его назначают беременным женщинам для лечения сердечных аритмий плода. Дигоксин выделяется в небольших количествах с грудным молоком. Дигитоксин переходит к плоду через плаценту в очень малых количествах.

Особенности при почечной недостаточности.

Снижение функции почек является одной из основных причин дигиталисной интоксикации. Когда количество мочевины в крови превышает 40мг/100мл (норма 20мг/100мл), побочные эффекты гликозидов усиливаются в 2,5 раза. Выведение гликозидов и их метаболитов с мочой нарушается при почечной недостаточности. Это приводит к почечному клиренсу и удлинению периода полуэлиминации. Поэтому действие дигоксина и строфантина при почечной недостаточности (ПН) усиливается, повышается токсичность. Установлено, что основной причиной дигиталисной интоксикации в 65-75% случаев является ПН. В терминальной стадии ПН период полувыведения дигоксина и строфантина удлиняется в 3-4 раза. Выведение дигоксина изменяется прямо пропорционально клиренсу креатинина. При клиренсе креатинина 100мл/мин ежедневно выводится 20% дигоксина, а при клиренсе креатинина 10мл/мин только 14%. В таких случаях ПД рассчитывается по следующей формуле; $ПД = ИНД \times (14 + \text{клиренс креатинина} : 5)$ мг/сут.

Среднюю ПД можно определить путем такого приблизительного подсчета: при клиренсе креатинина (кл.кр.) 50-60мл/мин-1/2 нормальной ПД дигитоксина, при кл.кр. менее 10 мг/мин (тяжелая степень ПН) – 1/4 и менее от нормальной ПД. Особо следует остерегаться назначения строфантина ввиду его незначительной широты терапевтического действия. Некоторое значение имеет и то, что при ПН уменьшается связывание дигоксина с белками крови, повышается чувствительность миокарда к препарату, увеличивается его концентрация в миокарде. Кроме того, при ПН часто наблюдается гиперкалиемия, что приводит к снижению терапевтического эффекта препарата и повышению токсичности. Наиболее важным из гликозидов, которые могут быть использованы при ПН, является дигитоксин. Поскольку он меньшей степени выводится почками, в основном расщепляется в печени.

Особенности при заболеваниях печени.

Угнетения и замедления метаболизма СГ при различных заболеваниях печени, а также нарушения их экскреции печеночными клетками приводит к усилению действия и токсичности тех препаратов, которые метаболизируются в печени и выделяются с желчью. Например, с дигитоксином, метаболизм которого при печеночной недостаточности приводит к 5-кратному снижению. Поэтому при нарушениях функции печени препаратом выбора является дигоксин.

Особенности при тяжелой сердечной недостаточности.

С увеличением тяжести СН возрастает резистентность миокарда к сердечным гликозидам, а терапевтический диапазон гликозидов снижается. Конечно, это увеличивает вероятность побочных эффектов. Например, выраженный терапевтический эффект дигоксина отмечается при ХСН ФК IIА возникает при диапазоне концентрации препарата в крови 0,8-2,3 мг/мл, а при ХСН ФК III этот диапазон составляет 1,01-1,85 мг/мл. Кроме того, терапевтический эффект от лечения СГ зависит от функционального состояния миокарда, который может характеризовать конечный диастолический объем сердца. При высоком конечном диастолическом объеме (от 250 мл) терапевтический эффект дигоксина низкий, хотя концентрация достаточная. Поэтому при высоком конечном диастолическом объеме сердца необходимо в первую очередь облегчить работу левого желудочка, в результате чего терапия дигиталисом становится эффективной. При правожелудочковой недостаточности значительно снижается всасывание дигоксина и дигитоксина в желудочно-кишечном тракте.

Доза дигоксина при сердечной недостаточности была рекомендована Европейским обществом кардиологов:

- * при нормальном уровне креатинина - 0,25-0,375 мг/сут.
- * у пациентов пожилого возраста: 0,0625-0,125 мг/сут, реже 0,25 мг/сут.
- * При почечной недостаточности дозу дигоксина снижают в зависимости от величины клиренса креатинина.

Длительное применение сердечных гликозидов может привести к их накоплению и дальнейшей передозировке, особенно у женщин. Это состояние может быть вызвано следующими факторами:

1. Гипокалиемия возникает при применении диуретиков и глюкокортикостероидов при ХСН, что в свою очередь повышает

вероятность дигиталисной интоксикации. Если эффективная доза дигоксина у взрослых составляет 1,6 нг/мл, то в случаях гипокалиемии уже 1,1 нг/мл вызывает токсические эффекты.

2. Может наблюдаться и при гипокалиемии, несмотря на нормальный уровень калия в крови. Гипокалиемия может наблюдаться при миокардитах, ИБС, ХСН, поэтому в таких случаях рекомендуется назначать дополнительные препараты калия.

3. При почечной и печеночной недостаточности нарушается элиминация и биотрансформация сердечных гликозидов, в этом случае возникающая гиперкалиемия оказывает серьезное влияние на сократительную и возбудительную функции сердца. Поэтому добавки калия следует использовать только в случаях подтвержденной гипокалиемии и гипонатриемии.

4. Гипофункция щитовидной железы за счет снижения метаболизма СГ создаёт условия для увеличения концентрации препарата.

Дозу гидрофильного СГ для лиц с ожирением рассчитывают по мышечной массе тела, а дозу жирорастворимой СГ рассчитывают по общей массе тела.

5. При заболевании легких повышается чувствительность организма к СГ за счет усиления гипоксии.

6. По мере развития воспалительного процесса в кишечнике всасывание СГ из кишечника усиливается.

Бывают случаи, когда **нецелесообразно назначать** сердечные гликозиды:

- митральный стеноз без мерцательной аритмии
- амилоидоз миокарда
- констриктивный перикардит
- гипертрофия левого желудочка без дилатации
- анемия
- тиреотоксикоз
- бери-бери
- легкое-сердце

Противопоказания к назначению сердечных гликозидов:

- дигиталисная интоксикация
- синдром слабости синусового узла
- атриовентрикулярная блокада I-II степени
- нарушения желудочкового ритма
- аортальный идиопатический субаортальный стеноз

- синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
- синусовая брадикардия – 55уд/мин и ниже

Взаимодействие сердечных гликозидов с другими лекарственными средствами.

Взаимодействия сердечных гликозидов с другими лекарственными средствами могут носить физико-химический, фармакокинетический, фармакодинамический характер. Клиническое описание взаимодействий сердечных гликозидов приведено в таблице 3.

3-таблица.

Взаимодействие Ю.Г.с с другими лекарственными средствами.

№	Дополнительные препараты	Описание взаимодействия.
1.	Гидрокарбонат натрия	Несовместимы в одном шприце, инактивация СГ
2.	Аскорбиновая кислота.	инактивация СГ.
3.	Гипертонический раствор глюкозы	Несовместимы в одном шприце, иначе гипертонический раствор глюкозы окисляет и частично инактивирует сердечные гликозы, повышая осмотическое давление плазмы, затрудняет поступление в ткани СГ.
4.	Слабительные.	ускоряет перистальтику кишечника, уменьшает всасывание Ю.Г.
5.	Холестирамин	Образуются невсасывающихся комплексов.
6.	Антациды, содержащие ионы алюминия и магния.	Нарушается всасывание СГ вследствие их связывания алюминием и магнием.
7.	Церукал.	Всасывание СГ снижено.
8.	Препараты, содержащие ионы кальция.	Лечебное и токсическое действие СГ может усиливаться, приводя вплоть до остановки сердца, ионы кальция потенцирует эффекты СГ
9.	Калий хлорид, панангин.	Антагонисты СГ, снижают токсическое действие на миокард.
10.	Поляризирующая смесь.	Целесообразно сочетать при гипокалиемии.
11.	натрия цитрат	Уменьшение токсического действия СГ

		на миокард. вследствие уменьшения количества ионизированного кальция.
12.	ЭДТА, унитиол, трилон-Б	Снижение концентрации ионизированного кальция за счет его связывания. Унитиол -донотор сульфгидрильных групп, антагонист СГ на уровне транспортных ферментных систем миокарда.
13.	Адреномиметики (адреналин, норадреналин, эфедрин, изадрин).	Возникает риск развития аритмии, увеличивается потребность миокарда в кислороде, повышается сосудистое сопротивление и др эффекты.
14.	Антихолинэстеразные средства (прозерин и др).	Ваготропный эффект СГ усиливается за счет ингибирования холинэстеразы.
15.	Атропина сульфат.	Уменьшение ваготропного эффекта вследствие м-холинолитического действия атропина.
16.	Эуфиллин .	Усиливает действие СГ, аритмии, эуфиллин увеличивает потребность миокарда в кислороде, стимулирует проводящую систему сердца, способствует появлению гетеротропных очагов в миокарде.
17.	Дифенин.	Лечебное и токсическое действие СГ ослаблено, вследствие повышения активности транспортной АТФ-азы
18.	Фенобарбитал, рифампицин, бутадиион и др.	Уменьшение эффекта гликозидов, вследствие индуцирования микросомальных ферментов печени, расщепляющих гликозиды; отмена индукторов может спровоцировать симптомы гликозидной интоксикации.
19.	Салуретики (фуросемид, гипотиазид и др.)	В результате гипокалиемии лечебное и токсическое действие СГ усиливается
20.	Кортикостероиды.	В результате гипокалиемии усиливается терапевтическое и токсическое действие

		Ю.Г.
21.	Стероиды и нестероидные анаболики (неробол, калия оротат).	Эффект СГ усиливается, анаболические стероиды стимулируют процессы белкового синтеза и усиливает сократительную функцию миокарда.
22.	Витамин В ₁ , кокарбоксилаза.	Повышается эффективность СГ, эти препараты нормализуют количество пирувата и молочной кислоты в крови.
23.	Витамин В ₁₂ , В ₆ , фолиевая кислота.	Участие в синтезе нуклеиновой кислоты создаёт благоприятный фон для терапевтического эффекта СГ.
24.	Витамин Е.	Повышает терапевтический эффект СГ и снижает токсическое действие.
25.	Аминазин.	Его адренолитическое действие снижает лечебный эффект СГ, так как уменьшает поглощение миокардом СГ
26.	Сульфат магния.	Эффект СГ снижается за счет уменьшения высвобождения ацетилхолина из депо.
27.	Антикоагулянты.	Механизм снижения эффекта антикоагулянтов неизвестен.
28.	Тетрациклин.	Абсорбция дигоксина резко нарушена из-за прямого токсического действия антибиотиков на слизистую оболочку кишечника, с инфильтрации и утолщением микроворсинок.
29.	Верапамил.	Усиливает кардиотонический эффект СГ, способствует дигиталисной интоксикации в результате вытеснения СГ из связи с белками и уменьшения почечной и внепочечной элиминаций.
30.	Амиадорон	Повышает концентрацию дигоксина в плазме крови.
31.	Препараты валерианы.	Снижает концентрацию строфантина.
32.	Антагонисты кальция, симпатолитики, клонидин, В-	Усиливает аритмогенные эффекты СГ

	адреномиметики.	
33.	Аминогликозиды.	Токсическое действие строфантина усиливается
34	В-адреноблокаторы, резерпин, хинидин, верапамил.	Брадикардия может усиливаться.
35	Инг АПФ	Усиливается терапевтический эффект каждого препарата

Побочное действие сердечных гликозидов, его профилактика и лечение.

Основным побочным действием СГ является эффект так называемой «дигиталисной интоксикации» под названием «ДИ». Встречается в среднем в 10-20% случаев или у каждого пятого больного. «ДИ» представляет собой совокупность клинико-лабораторных показаний, свидетельствующих о несоответствующих или иными словами возникающих из них побочных явлениях на момент приема СГ. Симптомы интоксикации могут проявиться еще до клинического эффекта. Возникновение «ДИ» вынуждает врача отменить СГ. То есть лишать больного подчас жизненно необходимого для него кардиотонического средства, что представляет серьезную угрозу для жизни больного, а в 10-21% случаев приводит к летальному исходу, поэтому ее профилактика и своевременное лечение является актуальным вопросом для врача. Существует ряд факторов, предрасполагающих к дигиталисной интоксикации. Их необходимо знать и учитывать: пожилой возраст; детский возраст; почечная недостаточность; печеночная недостаточность; гипокалиемия, гипокалийгистия; гипомагниемия; гиперкальциемия. нарушение кислотно-щелочного равновесия; гипопротеинемия; миокардит; явная стадия ишемии миокарда; острая фаза инфаркта миокарда; дисфункция щитовидной железы; гипоксия, ацидоз; Повышение активности симпатико-адренергической системы и повышение уровня катехоламинов в сердечной мышце; легочная недостаточность, легочное сердце; воспаление миокарда; тяжелая дилатация миокарда; гипопротеинемия; электроимпульсная дефибрилляция; генетический полиморфизм гликопротеина Р.

Исследования последних лет показали, что важную роль в развитии дигиталисной интоксикации играют адренергические механизмы, а именно усиление активности симпатико-

адренергической системы и повышение содержания катехоламинов в сердечной мышце. Дело в том, что СГ. высвободить катехоламины из лабильных фракций, обладает способностью блокировать «обратный, захват» и накапливать катехоламины в адренергических синапсах. Катехоламины стимулируют бета-АР миокарда, активируя аденилатциклазу, что усиливает превращение АТФ в цАМФ. СГ активируют аденилатциклазу не только через адренергические механизмы, но и напрямую. цАМФ повышает кальциевую проницаемость клеточных мембран и их органелл. Количество лабильного и активного кальция внутри клеток увеличивается. В то же время цАМФ ингибирует $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазу}$, изменяя внутриклеточный баланс одновалентных катионов и повышая возбудимость миокарда. По этой причине бета-адреноблокаторы и симпатолитики значительно повышают толерантность миокарда к кардиотоническому действию СГ и снижают риск ДИ. В то же время бета-адреноблокаторы не снижают инотропный эффект СГ. Из вышеизложенного можно сделать вывод, что бета-адреноблокаторы играют важную роль в профилактике ДИ.

Известно, что наличие воспалительного процесса в миокарде является фактором риска возникновения ДИ. Это связано с тем, что гистамин и серотонин являются медиаторами воспаления, усиливающими кардиотоксичность СГ. Поэтому применение антигистаминных препаратов и НПВС при миокардите является еще одним способом профилактики дигиталисной интоксикации. Кроме того, следует отметить что медиаторы воспаления, а также тканевые антигены, образующиеся при распаде миокарда, нарушают проницаемость клеточной мембраны. По этой причине применение антиаритмических препаратов (лидокаин, тримекаин, дифенин), обладающих мембраностабилизирующим действием, значительно повышает толерантность организма к кардиотоническим эффектам СГ.

Гипокалиемия и, в частности, гипокалийгистию, несомненно, признают фактором риска ДИ. Это связано с тем, что гипокалийгистия снижает потенциал покоя клеточных мембран, т. е. стимулирует аритмогенные эффекты СГ и повышает их «эктопическую готовность» при возбудимости. По этой причине применение препаратов калия значительно повышает толерантность к СГ, но не изменяет их кардиотонические эффекты. Риск ДИ повышается при ишемии миокарда, гипоксии, ацидозе. При ишемии миокарда

снижается активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - насоса. В частности, снижение pO_2 при остром отеке легких, ацидоз и гипоксия также снижают активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - насоса.

Фармакологически обоснованная профилактика ДИ интоксикации обычно осуществляется с учетом четкого фактора риска ДИ, вытекающего из анализа патогенеза конкретного заболевания. Например, при острой ишемии миокарда вследствие постоянного воздействия нескольких факторов чувствительность к строфантину остаётся повышенным в течение нескольких дней. Таким образом, в первые часы окклюзии повышается чувствительность коронарных артерий к СГ за счет адренергического действия с последующим усилением экскреции медиаторов воспаления и всасывания электролитов в ишемизированном миокарде. Соответственно, для профилактики ДИ при острой ишемии миокарда положительный результат дает сначала применение бета-адреноблокаторов, затем антигистаминных препаратов и мембраностабилизаторов, а также с течением времени применение препаратов калия. Таким образом, регулирование изменения чувствительности к СГ с помощью препаратов позволяет широко и без риска их использовать, не снижая дозу СГ, тем самым снижая лечебный эффект.

Дигиталисная интоксикация (ДИ)

Механизм дигиталисной интоксикации основан на угнетении мембранной АТФазы, которая осуществляющей активный транспорт калия в клетку и выводит натрия из клетки. В результате повышается возбудимость клеток проводящих систем и миокарда, снижается их поляризация, происходит снижение метаболизма, что приводит к внутриклеточному ацидозу. Если кальций считается синергистом в своем токсическом воздействии на мембранную АТФаз, то калий является антагонистом.

Выделяют следующие основные проявления ДИ:

* Кардиальные симптомы: (встречается в 30-40% случаев.) резкая брадикардия, с последующим переходом в тахиситолию желудочковые экстрасистолы (преимущественно аллоритмия-бигеминия, политопные желудочковые экстрасистолы), узловая тахикардия, синоатриальная блокада, сердечная тахикардия, фибрилляция предсердий, АВ-блокада, обострение симптомов сердечной недостаточности.

* Диспептические явления: (встречается в 70-100% случаев) тошнота, потеря аппетита (ранние симптомы), рвота, диарея, боль в животе.

* Нарушения зрения: ксантопсия (желтовато-зеленый цвет предметов), снижение остроты зрения, скатомы

* Неврологические симптомы: нарушение сна, агрессия, головная боль, головокружение, слабость, беспокойство, чувство страха, ночные кошмары и галлюцинации наблюдаемые чаще у пожилых.

* Симптомы со стороны эндокринной системы: гинекомастия, импотенция.

* Аллергические симптомы.

* Другие симптомы: тромбоцитопеническая пурпура, носовые кровотечения, петехии.

Диагноз дигиталисной интоксикации ставят на основании клинических и электрокардиографических данных.

Изменения на ЭКГ при дигиталисной интоксикации: резкая брадикардия, переходящая затем в тахисистолию, АВ-блокада, увеличение продолжительности систолы, отрицательность зубца Т, снижение сегмента ST до корытообразного, желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии и тригеминии.

К препаратам, **повышающим токсичность СГ**, относятся: Глюкокортикостероиды; Верапамил; Теофиллин; Петлевые диуретики; Препараты кальция; Антиаритмические средства (хинидин); Аминогликозиды (для строфантина); Атропин; Ингибиторы метаболизма в печени

Лечение дигиталисной интоксикации

При дигиталисной интоксикации помимо отмены гликозидов следует стремиться к более быстрому их выведению из организма и снижению токсического действия препарата на миокард.

- Наиболее эффективным препаратом при лечении ДИ, специфическим антидотом гликозидов являются антитела к дигоксину, FAV-фрагмент (дигинбид). 1 флакон - 40 мг дигинбида нейтрализует 0,6 мг дигоксина.

- Вазелиновое масло останавливает кишечную абсорбцию и реабсорбцию жирорастворимых гликозидов независимо от того, как они были введены в организм.

- Холестирамин образует также ряд комплексных соединений с гликозидами, снижающими всасывание СГ.

- Активированный уголь затрудняет всасывание СГ.

Таким образом, эти препараты влияют на фармакокинетику СГ при лечении ДИ.

- Для снижения концентрации кальция к 5% раствору глюкозы добавляют трилон Б /диатриат соли этиленаминтетрауксусной кислоты, ЭДТА (этилендиаминтетраоцетоальдегид) из расчета 70 мг/кг.

- Донор унитиол-SH-группы может конкурировать с СГ на уровне транспортных ферментных систем миокарда. Вводят внутримышечно 2 раза в сутки из расчета 1 мл 5% раствора на каждые 10 кг массы тела.

- Внутривенное введение препаратов калия (хлорид калия, панангин, поляризующая смесь) рекомендуется не только при гипокалиемии, но и при нормальных показателях калия в сыворотке, поскольку уровень калия в сыворотке не всегда отражает его количество в организме. Обычно вводят 4-8 г калия в сутки. Препараты калия следует применять с осторожностью при I-II степени АВ-блокады, поскольку они оказывают синергетическое действие на АВ-узел и снижают проводимость. Препараты калия также нарушают функцию почек при исходной гиперкалиемии. Вышеуказанные препараты влияют на фармакодинамику при лечении ДИ.

При развитии аритмии вследствие применения СГ, назначают антиаритмические препараты группы 1б (лидокаин, мексилетин, дифенин), так как препараты этой группы не влияют на проводящую систему. Дифенин также улучшает проведение импульсов от АВ-узла, воздействуя на 3-ю фазу трансмембранного потенциала движения, уменьшая высвобождение калия из клеток миокарда. Лидокаин можно вводить внутривенно несколько раз по 100-150мг, затем внутривенно капельно со скоростью 1-2 мг в минуту. Дифенин назначают по 0,1 мг 3 раза в сутки или вводят внутривенно из расчета 5 мг массы тела. Конечно, для получения быстрого эффекта антиаритмические препараты следует вводить внутривенно. Эта группа препаратов угнетает эктопический импульс, поэтому ее назначают при желудочковых аритмиях.

В-адреноблокаторы применяют при суправентрикулярных аритмиях. В основном назначают пропранолол (1мг вводят очень медленно внутривенно в течение 5 минут, всего не более 5мг. Пероральное применение - по 10-20 мг каждые 6 часов. При назначении бета-блокаторов следует следить за тем, чтобы не было

развития АВ-блокады. Следует проводить ЭКГ-мониторирование, контроль ЧСС и АД. Также бета-блокаторы используются для противодействия действию эндогенных катехоламинов при желудочковой тахикардии и фибрилляции.

При противопоказаниях (выраженной брадикардии, АВ-блокадах) назначают М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин). В случае если противопоказаны М-холиноблокаторы - β_1 , β_2 -стимуляторы (изопреналин).

При приступе Морганьи-Адамса-Стокса с полной АВ-блокадой проводят электрокардиостимуляцию.

Итак, вкратце вышеизложенное:

Препараты, влияющие на фармакодинамику при лечении ДИ:

Унитиол; ЭТДА; Дифенин; Соли калия.

Препараты, влияющие на фармакокинетику при лечении ДИ:

Активированный уголь; Холестирамин; Вазелиновое масло

Методы контроля эффективности и безопасности сердечных гликозидов.

Основное значение имеет клинический метод оценки эффективности лечения сердечными гликозидами, который включает в себя прежде всего оценку динамики ЧСС, выраженности цианоза и одышки, величины диуреза, размера печени, периферических отеков и общего состояния пациента. Уменьшение числа сердечных сокращений является достаточно убедительным, простым и основным методом оценки.

Оптимальная считается доза СГ, позволяющая добиться устойчиво снизить ЧСС и частоту сердечных сокращений до 60-70 ударов в минуту без признаков дигиталисной интоксикации. Для того чтобы получить более точную ориентацию в зависимости от количества ударов сердца, необходимо соблюдать следующие правила:

1. Перед началом лечения проводят ЭКГ исследование и определяют аускультативно частоту сердечных сокращений в минуту, подсчет повторяют ещё дважды с интервалом 5-6 минут и высчитывают средний показатель трех измерений.

2. Больной должен спокойно лежать в горизонтальном положении до определения числа и частоты сердечных сокращений и введения начальной дозы препарата.

3. Количество сердечных сокращений после введения препарата подсчитывают на пике действия ЮГ - как описано выше, а затем подсчитывают перед каждым приемом.

4. При снижении ЧСС до 60-70 ударов в минуту или достижении дозы близкой к средней насыщающей, проводят повторное ЭКГ исследование.

5. Если признаков гликозидной интоксикации нет, то ее контролируют по вышеуказанному принципу, ежедневно ЭКГ.

6. Во время лечения поддерживающими дозами врач ежедневно контролирует количество и частоту сердечных сокращений, 2-3 раза с интервалами в 4-5 дней проводит ЭКГ. При необходимости проводится коррекция поддерживающей дозы.

Кроме контроля за динамикой ЧСС, показателями оптимального насыщения могут служить клинические проявления инотропного действия СГ: усиление диуреза, уменьшение отеков и асцита, уменьшение выраженности цианоза и одышки, сокращение размеров застойной печени, и наконец, улучшение общего состояния больного - все указывает на пользу лечения.

ЭхоКС, определение концентрации СГ в плазме крови также является эффективным методом при мониторинге эффективности и безопасности ЮГ.

Практический навык

Проведение умеренного темпа дигитализации дигоксином.

Цель: Достижение терапевтической концентрации дигоксина в крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

Последовательность действий:

1. На ЭКГ убедиться в отсутствии АВ-блокады II-III степени и желудочковых нарушений ритма.
2. Назначить дигоксин по 0,25 мг 3 раза в сутки (доза насыщения в крови 2 мг достигается к концу 5 суток).
3. В течение 5 дней приема дигоксина следить за субъективными ощущениями больного, наблюдать за ЧСС, пульсом и интервалом PQ на ЭКГ.
4. С 6 дня перевести на поддерживающую дозу (по 0,125 мг 3 раза в сутки)

5. В течение всего периода поддерживающей терапии следить за субъективными ощущениями больного, регулярно наблюдать за ЧСС и пульсом

Тестовые задания для самоконтроля

1. Какой из указанных сердечных гликозидов относится к полярным:
 1. дигитоксин
 2. ацетилдигитоксин
 3. строфантин
 4. дигоксин
 5. целанид
2. Какой из указанных сердечных гликозидов практически значимо связывается с белками плазмы крови:
 1. целанид
 2. коргликон
 3. дигитоксин
 4. строфантин
 5. ацетилстрофантин
3. Кинетика какого из указанных сердечных гликозидов практически не меняется у больных с почечной недостаточностью:
 1. целанид
 2. дигитоксин
 3. строфантин
 4. коргликон
 5. ацетилстрофантин
4. Назначение сердечных гликозидов противопоказано при:
 1. желудочковая пароксизмальная тахикардия
 2. пароксизм мерцания предсердий
 3. тахисистолическая форма мерцательной аритмии
 4. хроническая сердечная недостаточность
 5. профилактика АВ реципрокной тахикардии
5. Противопоказания к назначению сердечных гликозидов все, кроме:
 1. синдром слабости синусового узла
 2. синдром WPW
 3. выраженная синусовая брадикардия
 4. АВ блокада I-II степени
 5. Мерцательная аритмия

6. Какой из указанных побочных эффектов не характерен для дигиталис-ной интоксикации:
1. урежение частоты сердечных сокращений
 2. желудочковая экстрасистолия
 3. снижение артериального давления
 4. диспепсические расстройства
 5. AV блокада
7. На фоне приема дигоксина, у больного появилась частая желудочковая экстрасистолия. Из антиаритмических препаратов показан:
1. хинидин
 2. дифенин
 3. новокаинамид
 4. финоптин
 5. верапамил
8. Укажите 2 показания к назначению гликозидов:
1. легочное сердце
 2. мерцательная аритмия
 3. желудочковые экстрасистолии
 4. ХСН IIА и IIБ стадии
9. Больной с патологией печени нуждается в дигиталисной терапии, какие СГ можно применять в данном случае:
1. строфантин
 2. дигоксин
 3. коргликон
 4. дигитоксин
10. У больного аллоритмия (по типу бигеминии) от передозировки строфантина, какой антиаритмик можно использовать в данном случае:
1. лидокаин
 2. хинидин
 3. дифенилгидантоин
 4. верапамил
11. Какие препараты в сочетании с сердечными гликозидами не приводят к дигиталисной интоксикации:
1. адреналин
 2. верапамил
 3. кокарбоксилаза
 4. фолиевая кислота

12. Какие клинические симптомы усугубляют дигиталисную интоксикацию:

1. гипокалиемия, гипокалигистия
2. гипохлоремия
3. азотемия
4. гипоксия

13. Больной с патологией почек нуждается в дигиталисной терапии, какие СГ можно применять в данном случае:

1. коргликон
2. дигоксин
3. дигитоксин
4. строфантин

14. Укажите препараты, используемые при лечении дигиталисной интоксикации, влияющих на фармакодинамику:

1. ЭДТА
2. церукал
3. дифенин
4. соли калия
5. холестирамин
6. активированный уголь

15. Какие лекарственные препараты усиливают инотропное действие гликозидов:

1. адреналин
2. верапамил
3. эуфиллин
4. урегит
5. фенитоин
6. анаприллин

16. Укажите основные фармакокинетические параметры строфантина:

1. продолжительность действия 3-5 суток
2. метаболизм в печени до 40-60%
3. вводится парентерально и внутрь
4. вводится только в/в
5. насыщающая доза 0,6 мг
6. продолжительность действия 7-14 суток
7. не метаболизируется
8. полностью метаболизируется

17. Укажите основные фармакокинетические параметры дигитоксина:

1. вводится парентерально и внутрь
2. связь с белком 98%
3. поддерживающая доза 0,4мг
4. вводится только внутрь
5. продолжительность действия до 21 суток
6. связь с белком 40-60%
7. насыщающая доза 2 мг
8. вводится только в/в

18. Назовите кардиальные эффекты сердечных гликозидов:

- 1) положительный дромотропный
- 2) положительный инотропный
- 3) отрицательный хронотропный
- 4) отрицательный батмотропный
- 5) положительный батмотропный
- 6) отрицательный дромотропный
- 7) отрицательный инотропный
- 8) положительный хронотропный

19. Какие состояния предрасполагают к дигиталисной интоксикации:

- 1) гипокалемия, гипокалигемия
- 2) патология печени
- 3) тиреотоксикоз
- 4) гипотиреоз
- 5) пожилой возраст
- 6) легочное сердце
- 7) недостаточность кровообращения
- 8) язва желудка

20. Укажите противопоказания к назначению сердечных гликозидов:

- 1) синдром WPW
- 2) мерцательная аритмия
- 3) хроническая сердечная недостаточность
- 4) желудочковые нарушения ритма
- 5) идиопатический субаортальный стеноз
- 6) анемия
- 7) патология почек
- 8) AV блокада 2-3 степени

21. Какие проявления дигиталисной интоксикации вы знаете?

- 1) фотосенсибилизация
- 2) желудочковые экстрасистолии
- 3) бронхоспазм
- 4) анорексия, тошнота, рвота
- 5) ксантопсия и скатомы
- 6) острый психоз, депрессия
- 7) ортостатический коллапс
- 8) гиперплазия десен

Ситуационные задачи

ЗАДАЧА №1

Больной И., 48 лет, поступил в клинику с диагнозом: ИБС. Трансмуральный инфаркт миокарда левого желудочка. Осл: ХСН IIА, ФК II, кардиогенный шок.

На ЭКГ: помимо признаков инфаркта миокарда, неполная АВ блокада, частые желудочковые экстрасистолии.

1. Можно ли больному назначить сердечные гликозиды?
2. Какой фармакодинамический эффект сердечных гликозидов является противопоказанием к назначению при АВ блокаде?
3. Какой фармакодинамический эффект сердечных гликозидов является противопоказанием к назначению при желудочковых экстрасистолиях?
4. Какой фармакодинамический эффект сердечных гликозидов является противопоказанием к назначению при трансмуральном инфаркте миокарда (если нет АВ- блокады и желудочковых экстрасистолий)?
5. Какой лекарственный препарат обладающий положительным инотропным эффектом и повышающий АД вы бы назначили данному больному?

ЗАДАЧА №2

Больной С., 25 лет, поступил в клинику с диагнозом:

Ревматическая болезнь сердца. Митральный порок сердца с преобладанием недостаточности. Осложнение: ХСН IIБ, ФКIII.

Мерцательная аритмия тахисистолическая форма. Функция печени нормальная. Обнаружено нарушение функции почек, мочевины 15 ммоль/л, креатинин 1,9 ммоль/л.

1. Есть ли в показания к назначению сердечных гликозидов? Обоснуйте свой ответ.
2. Какие сердечные гликозиды оптимальны и безопасны в данном случае?
3. Назовите дозу насыщения и поддерживающую дозу выбранного Вами препарата.
4. Методы контроля эффективности и безопасности терапии сердечными гликозидами?

ЗАДАЧА №3

Больная 30 лет. Два года получала лечение по поводу хронического холецистита, холестатического гепатита с нарушением функции печени. Через неделю после перенесенного гриппа появились боли в области сердца, одышка, сердцебиение, отеки голени. На ЭКГ выявлена блокада левой ножки пучка Гиса. Начато лечение нимесилом, ампициллином, супрастином. В связи с нарастанием выше указанных жалоб были назначены сердечные гликозиды.

1. Какой диагноз был поставлен и какое осложнение развилось у данной больной?
2. Обосновано ли назначение сердечных гликозидов у больной?
3. Какой препарат из сердечных гликозидов предпочтительно назначить в данном случае?
4. Какие имеются противопоказания к данному препарату?
5. Дальнейшая тактика врача?

ЗАДАЧА № 4

Больной А., 80 лет, поступил в клинику с диагнозом: Атеросклероз III, атеросклероз аорты, мозговых сосудов, диффузный кардиосклероз, мерцательная аритмия тахисистолическая форма, НК II A ст.

Больному был назначен дигоксин 0,25 мг 3 раза в сутки.

1. Обосновано ли назначение дигоксина у больного?
2. Правильно ли выбрана доза препарата?
3. Какой режим дозирования необходим больному?
4. Что нужно учитывать при назначении дигоксина больному?
5. Наиболее объективный критерий эффективности и безопасности проводимой терапии?

ЗАДАЧА № 5

Больной И., 40 лет года рождения, с диагнозом: Ревматическая болезнь сердца, рецидивирующий ревмокардит, митральный порок сердца с преобладанием недостаточности, ХСН II А ст, ФК III был назначен дигоксин в умеренном темпе дигитализации. Больной регулярно производилось снятие ЭКГ /2 раза в день/. На 3 день приема на ЭКГ – удлинение PQ, корытообразный ST.

1. Что необходимо предпринять в данном случае?
2. Индивидуальная насыщающая доза в данном случае:
3. Индивидуальная поддерживающая доза:
4. Укажите наиболее оптимальный критерий эффективности и безопасности терапии:
5. Какая комбинация лекарственных средств наиболее перспективна в лечении сердечной недостаточности?

ЗАДАЧА № 6

Больная К., 43 лет, поступила в клинику с жалобами на тошноту, рвоту, анорексию, ксантопсию, бессоницу, «перебои сердца». В анамнезе: с 17 лет - Ревматизм, с частыми обострениями процесса, митральный порок сердца, мерцательная аритмия тахисистолическая форма, НК IIА ст. В течение 2-х недель, по назначению участкового врача принимала дигоксин 0,25 мг 3 раза в сутки, бициллин-3, ортофен, триампур.

1. Обосновано ли назначение гликозидов у больной?
2. С чем связано общее ухудшение состояния больной?
3. Правильно ли проводилась дигитализация?
4. Укажите факторы приведшие к возникновению дигиталисной интоксикации:
5. Ваша дальнейшая тактика:

ЗАДАЧА № 7

В терапевтическое отделение поступил больной 65 лет с жалобами на одышку, рвоту, тошноту, потерю аппетита, учащение приступов болей в сердце, усиление отеков нижних конечностей, увеличение живота, бессоницу, головные боли, снижение остроты

зрения. В 50 и 55 лет перенес ИМ, с 60 лет - мерцательная аритмия, последние 3 мес. постоянно принимает дигоксин, последний мес. – 3-4 табл. в сут. (0,75-1 мг). При осмотре состояние тяжелое, одышка до 32 в мин, выраженная отечность нижних конечностей. Левая граница сердца увеличена на 1,5 см, тоны глухие, полифония I тона, мерцательная аритмия, акцент II тона на аорте, ЧСС 120 в мин, Пульс – 80 в мин, аритмичный, АД 180/80 мм рт.ст. Печень по Курлову (16x14x10 см), край закругленный, поверхность гладкая. На ЭКГ политопная желудочковая экстрасистолия, депрессия сегмента STV V3 – V6 .

1. Поставьте диагноз?
2. Как расценить состояние больной?
3. Какие из антиаритмиков используются для лечения нарушений ритма вследствие гликозидной интоксикации?
4. Какие группы препаратов используются для лечения сердечной недостаточности?
5. Назовите побочные эффекты сердечных гликозидов?

ЗАДАЧА № 8

Больная 68 лет поступила с жалобами на одышку, отеки на ногах, боли в правом подреберье, тошноту, отсутствие аппетита. 7 лет назад перенесла ИМ. Об-но: кожа бледная, акроцианоз. В легких хрипы. I тон у верхушки полифоничен, акцент II тона над аортой, систолический шум. Пульс-90 в мин., аритмичен, ЧСС-120 в мин., АД-130/90 мм рт.ст., Живот увеличен в размерах за счет асцита. Печень – 18x13x10 см, селезенка не увеличена. Отеки на ногах. Суточный диурез – 500 мл. Назначено лечение: дигоксин 0,75 мг/сут, гипотиазид 100 мг в первый день и 200 мг во второй день, панангин, фолиевая кислота. Однако на 3-й день лечения отеки практически не уменьшились, диурез увеличился незначительно (550 мл), печень прежних размеров, сохраняется тошнота, анорексия.

1. Сформулируйте диагноз?
2. Какое осложнение у больной?
3. Чем объяснить отсутствие почечного эффекта диуретика?
4. Правильно ли назначен дигоксин?
5. Укажите режим дозирования у данной больной?

Литература:

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М., 2018. 936 б.
2. Клиник фармакология Мавлянов И.Р. Т.: 2012 740 б.
3. Mamadov Yu.M. Klinik farmakologiya. T., 2010. 696
4. Клиническая фармакология. Избранные лекции. С.В. Оковитый, В.В. Гайвороновская, А.Н. Куликов, С.Н. Шуленин ГЭОТАР-Медиа, 2009.
5. Кардиология в схемах и таблицах, перевод с англ. М., 2003.
6. Усманов Р.И., Зуева Е.Б. Современные рекомендуемые правила лечения терапевтических больных. 2012, Т..
7. Якубов А.В. Клинико-фармакологические подходы к выбору и режиму дозирования лекарственных средств, применяемых при лечении недостаточности кровообращения, 2005.
8. Саидова Ш.А., Якубов А.В, Пулатова Н.И. «Клиническая фармакология кардиотонических лекарственных средств» 2017г
9. Lingrel J.B. The physiological significance of the cardiotonic steroid\ ouabain-binding site of the Na,K-ATPase. Annu. Rev. Physiol. 2010.72:395-412.
10. Roberts D.M., Buckley N.A. Pharmacokinetic considerations in the clinical toxicology: clinical applications. Clin. Pharmacokinet. 2007;46:897-939.
11. Pap C. Zacher G., Karteszi M. Prognosis in acute digitalis poisoning. Drv. Hetil 2005;146:507.
12. Интернет-источники: www.tma.uz, www.ziyonet.uz, medinfa.ru, www.scardio.ru, www.heart.org.