**Лекция №** **1**

**Тема** «Сердечные гликозиды»

**План лекции:**

1) Понятия «сердечные гликозиды», «кардиотоники».

2) Источники получения сердечных гликозидов.

3) Классификация кардиотоников, согласно их фармакокинетических свойств.

4) Действие сердечных гликозидов на сердце.

5) Механизм действия сердечных гликозидов.

6) Фармакологические эффекты сердечных гликозидов.

7) Отравление гликозидами. Первая помощь.

Сердечные гликозиды это вещества растительного происхождения, которые оказывают высокоизбирательное, тонизирующее действие на сердце, поэтому их часто называют «кардиотоники». Используются для купирования острой и лечения хронической сердечной недостаточности. Впервые сердечные гликозиды были использованы в медицинской практике в 1785г английским ботаником и врачом Уизерингом, но и в настоящее время не потеряли своего значения и широко применяются. Известно более 15 растений, содержащих сердечные гликозиды, но основными производящими растениями являются: Наперстянка пурпурная Digitalis purpurae, ее основным сердечным гликозидом является **Дигитоксин;** Наперстянка шерстистая Digitalis lanata, является источником получения **Дигоксина и Целанида;** африканское растение Строфант Strophantus К-источник получения **Строфантин**а **К**; из листьев ландыша майского Convallaria majlis выделяют конваллятоксин и получают новогаленовый препарат **Коргликон**; Горицвет весеннийисточник получения новогаленового препарата **Адонизида.**

Активность сердечных гликозидов стандартизируется в соответствии с ГФ Х в лягушачьих ЛЕД и кошачьих КЕД ЕД. За стандарт берется наименьшая доза сердечного гликозида, вызывающая остановку сердца лягушки или кошки. Например: 1.0 дигитоксина содержит 8-10тысяч ЛЕД или 1911-2271 КЕД. 1.0 строфантина содержит 43-58 тысяч ЛЕД или 5800-7100 КЕД.

**Классификация согласно фармакокинетике:**

**1.Слабо кумулирующие, короткого действия, плохо всасывающиеся из ЖКТ:**

**Строфантин** 0.05%, 0.025% раствор в ампулах по 1, 2 мл. При в/в начинает действовать через 5-10 мин., максимальное действие развивается через 60-90 минут, эффект сохраняется 2-3 дня.

**Коргликон** раствор 0.06% в ампулах по1 мл., при в/в начинает действовать через 5-10 минут, максимальное действие развивается через 60-90 минут, эффект сохраняется 2-3.5 дня.

**2.Умеренно кумулирующие, средней продолжительности действия, средне всасывающиеся из ЖКТ:**

**Дигоксин** таблетки по 0.25 мг(0.00025) №50, раствор 0.0025% в ампулах по 1мл. При в/в начинает действовать через 15-40 минут, максимальное действие развивается через 1.5-6 часов, эффект сохраняется 5-6 дней. При приеме внутрь начинает действовать через 1.5-3 часа, максимальное действие развивается через 4-6 часов, эффект сохраняется 5-6 дней.

**Целанид «Изоланид»,** таблетки по 0.25 мг №50, раствор 0.05% по 10 мл для приема внутрь, раствор 0.02% в ампулах по 1 мл для в/в введения. При в/в начинает действовать через 10-30 минут, максимальное действие развивается через 1-3 часа, эффект сохраняется 5-7 дней. При приеме внутрь начинает действовать через 1-2 часа, максимальное действие развивается через 3-6 часов, эффект полностью исчезает на 5-7 день.

3.**Выраженно кумулирующие, длительного действия,** **быстро и полностью всасывается из ЖКТ:**

**Дигитоксин** таблетки по 0.1 мг (0.0001) №50, свечи по 0.15 мг (0.00015). Т0.5—5 дней. При приеме внутрь начинает действовать через 3-6 часов, максимальное действие развивается через 8-12 часов, эффект полностью исчезает на 14-21 день.

 **В медицинской практике так же используются препараты:**

**«Лантозид»** это жидкий экстракт из листьев наперстянки шерстистой, содержит сумму ее алкалоидов, капли 15 мл во флаконах оранжевого стекла. Принимают внутрь по 15-20 капель 2-3 раза в день, а также в микроклизмах по 20-30 капель в 20 мл изотонического натрия хлорида в амбулаторной практике для поддерживающей терапии при хронической недостаточности кровообращения 2 и 3 степени, сопровождающейся мерцанием предсердий. Обладает меньшим кумулятивным эффектом, чем гликозиды наперстянки пурпурной.

**Адонизид** это новогаленовый препарат из травы горицвета весеннего, **капли** по 15 мл. Назначают при хронической недостаточности кровообращения 1 и 2 степени и вегетативных неврозах. Принимают по 20-40капель за 30 минут перед едой, 2-3 раза в день, **детям** с рождения до 6 месяцев по1 капле, с 6 месяцев до 1 года по 2 капли, с 3-4 лет по 5 капель, с 5-6 лет по 6 капель, с 7-9 лет по 8 капель, 10-14 лет 10-15 капель **2 раза в день.**

**Адонис-бром** таблетки, покрытые оболочкой, содержат экстракт горицвета сухой 0.125г +калия бромид 0.25г, №50. Назначают по 1 таблетке 3 раза в день, как успокаивающее средство при кардионеврозах и легкой недостаточности кровообращения.

**Кардиовален** это комплексный препарат, содержит экстракт желтушника серого 17.0+адонизид 30.0+настойку валерианы 46.9+экстр боярышника жидкого 2.0+камфоры 0.4+натрия бромида 2.0 на 95% спирте**.** Каплипо 15,20, 25 мл,принимают по15-20 капель 1-2 раза в день при ревматических пороках сердца, кардиосклерозе с сердечной недостаточностью, нарушениях кровообращения 1 и 2 степени, при стенокардии, вегетоневрозах.

**Настойка ландыша** по 15 мл, принимают по 15-20 капель взрослым и детям по 1-12 капель согласно возрасту 2-3 раза в день, при легкой хронической сердечной недостаточности, вегетоневрозах в сочетании с седативными средствами. Так же входит в состав капель «Валокормид» (смесь настоек валерианы, ландыша, красавки+натрия бромид+ментол на дистиллированной воде) это успокаивающее и спазмолитическое средство при вегетоневрозах с брадикардией, и в составе капель Зеленина.

**Синтетические не гликозидные и не адренергические кардиотоники:**

**Амрион** 0.5% раствор по 20мл, только для в/в введения. Это первый синтетический кардиотоник, используется для кратковременной терапии застойной сердечной недостаточности, только в стационарах, в/м не вводят так как раздражает ткани. Вызывает много побочных эффектов: гипотензию, аритмии, нарушение функции почек, головную боль, тромбоцитопению, желудочно-кишечные расстройства, повышение температуры.

**Действие сердечных гликозидов на сердце:**

**1.«+»инотропное действие (систолическое):** укорачивание и усиление систолы, повышение МОК (минутный оббьем кровообращения) и УО (ударного обьема), что приводит к уменьшению количества остаточной крови в полостях сердца.

**2**.**«+»тонотропное действие**: повышение тонуса миокарда, уменьшение размеров «расширенного» сердца, что тоже обеспечивает более полное изгнание крови из желудочков.

**3.**«-»**хронотропное действие (диастолическое):** урежение частоты сердечных сокращений,удлинение диастолы, что увеличивает время отдыха и питания сердца.

**4**.**«-»дромотропное действие:**замедление проводимостинервных импульсов в проводящей системе сердца, главным образом, в атриовентрикулярном узле.

**5.«+»батмотропное действие:**повышение возбудимости волокон Пуркинье в ответ на нервные и гуморальные влияния, что приводит к возникновению желудочковых аритмий, что является **опасным побочным эффектом.**

Первые 3 действия составляют основу терапевтического эффекта сердечных гликозидов, определяющим является «+» инотропное действие. По химическому строению сердечные гликозиды это эфиры стероидных агликонов, имеющих один остаток растительного сахара (гликон). Посредством агликона сердечные гликозиды связываются со специальными рецепторами в мембране миофибрил сердца, гликон способствует всасыванию, прохождению сердечных гликозидов через биологические барьеры и в толщу липидной мембраны кардиомиоцитов. **Механизм действия** сердечных гликозидов описывает «унитарная гипотеза»:сердечная недостаточность это ослабление сократительной способности миокарда, понижение сердечного выброса. Проявляется гипоксией тканей, одышкой, отеками, непереносимостью физических нагрузок. При сердечной недостаточности нарушено соотношение возбуждение/сокращение: поступление ионов кальция из околоклеточного (экстрацеллюлярного пространства) внутрь кардиомиоцита в фазу возбуждения мембраны через «медленные» кальциевые каналы идет в замедленном темпе и требуется больше времени, что бы накопилась максимально необходимая концентрация ионов кальция для энергичного и согласованного сокращения миокарда, поэтому систола вялая, неполная, растянута по времени, не своевременная.

**При сердечной недостаточности развивается компенсаторная, рефлекторная тахикардия, которая возникает для поддержания МОК, однако по мере терапии сердечными гликозидами она устраняется.**

Рецептором является Na/К-АТФаза мембраны, которая осуществляет выведение ионов Na из клетки в фазу расслабления. Сердечные гликозиды, связываясь с Nа/К-АТФазой частично ее блокируют, в результате чего внутри клетки, в цитозоле, создается «фоновый» избыток Nа против обычного, а содержание К снижается. На таком фоне уменьшается выведение ионов Са через Nа/Са механизм в фазу расслабления, т.е. накопление ионов Са в фазу диастолы. В фазу возбуждения достаточная концентрация ионов Са обеспечивает повышение силы сердечных сокращений, нормализуется скорость и согласованность этих сокращений, это «+» инотропный эффект, так же повышается тонус миокарда, это «+» тонотропный эффект.

**Фармакологические эффекты сердечных гликозидов:**

1.Укорачивается систола, повышается сила сердечных сокращений, ударный оббьем и минутный объем кровообращения, значительно понижается количество остаточной крови в полостях желудочков.

2.Удлиняется диастола, урежается частота сердечных сокращений, это «-» хронотропный эффект, т. к. сердечные гликозиды рефлекторно активируют тормозное вагусное влияние на синусный узел, наблюдается снижение проводимости в атриовентрикулярном узле, что ведет к понижению частоты сердечных сокращений. Причем сердечные гликозиды наперстянок проникают через ГЭБ, там активируют центры вагуса, что тоже усиливает тормозное вагусное влияние на синусный узел, поэтому «–» хронотропный эффект у них выражен сильнее, чем у сердечных гликозидов ландыша и строфанта.

**Т.к. удлиняется диастола, это создает благоприятные условия для отдыха и питания сердца, под действием сердечных гликозидов улучшается кровоток тканей, устраняется гипоксия, одышка, застойные явления, увеличивается диурез, понижается ОЦК, устраняются все проявления сердечной недостаточности.**

Все сердечные гликозиды обладают свойством кумуляции, что приводит к интоксикации. Лечение начинают в стационаре, где индивидуально подбирают препарат, дозу и режим приема. Сердечные гликозиды при необходимости комбинируют с диуретикамии, бета-адреноблокаторами и другими средствами. Поддерживающую терапию продолжают амбулаторно, длительно, годами, при этом обязателен периодический контроль за результатами лечения, чтобы своевременно установить первые признаки кумуляции. Переход с одного препарата на другой нежелателен, т.к лечение носит накопительный характер, состоит из **2 фаз:**

**1.фаза насыщения**, «дигитализации», когда создается максимальная терапевтическая концентрация гликозидов в миокарде. Эта фаза проводится только в стационаре. Для каждого препарата существуют свои максимально допустимые дозы на фазу насыщения, граничащие с передозировкой.

**2.Фаза, поддерживающая**, заключается в удержание достигнутого кардиотонического эффекта, достигается ежедневным регулярным приемом индивидуально подобранной дозы препарата.

Препараты наперстянок Дигоксин, Дигитоксин, Целанид используются для лечения хронической сердечной недостаточности. Препараты строфанта Строфантин и ландыша Коргликон вводят внутривенно при острой сердечной недостаточности. **Показания:** острая и хроническая сердечная недостаточность; наджелудочковые аритмии (мерцательная, трепетание предсердий), наджелудочковая тахикардия.

**При лечении гликозидами рекомендуется соблюдать калийсберегающую диету (сухофрукты, картофель, особенно печеный) или принимать препараты калия «Панангин», «Аспаркам».**

**Побочные эффекты:** интоксикация в следствии кумуляции возникает у 90-95% больных; желудочковая аритмия, экстрасистолы, что связано с повышением возбудимости волокон Пуркинье («+»батмотропное действие) и появлением в желудочках самостоятельных очагов возбуждения, которые генерируют электрические импульсы, вызывающие внеочередные сокращения миокарда; тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, нарушение цветного зрения(у 40-50% больных), утомляемость, слабость, головная боль, аллергические реакции, психическое возбуждение, галлюцинации. **Помощь:** для снятия гликозидной интоксикации необходимо либо понизить концентрацию ионов кальция, либо повысить концентрацию ионов калия, для чего применяют: 1)внутрь калия хлорид 5% раствор, калий вытесняет гликозиды из их связи с рецепторами); в/в медленно капельно «Панангин»;2)Трилон Б раствор вводят в/в капельно 200 мл, особенно при почечной недостаточности, когда противопоказаны препараты калия. Он образует комплексные хелатные, не диссоциирующие соединения с ионами кальция; Натрия цитрат раствор 2%-100мл вводят в/в капельно, он тоже связывает ионы кальция. 3)Противоаритмические средства: Лидокаин, Дифенин, Анаприлин, Этмозин. 4)Атропин чтобы ослабить брадикардию.

5)При передозировке Дигоксина и Дигитоксина назначают иммуноглобулин (связывает гликозиды). **Противопоказания:** интоксикация от ранее применяемых гликозидов, при почечной недостаточности дозу в 2 раза снижают.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.Назовите основные источники получения препаратов группы «Сердечные гликозиды».

2.Каким термином можно назвать сердечные гликозиды, исходя из их основного фармакологического действия?

3.Чем отличаются препараты «Коргликон» и «Дигитоксин»?

4.Назовите побочный эффект, характерный для всей группы препаратов?

5.Перечислите меры помощи при отравлении сердечными гликозидами?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1. [Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2. [Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3. [Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме: «Сердечные гликозиды».