

Клиническая фармакология

Под редакцией
академика РАН, профессора В.Г. Кукеса,
профессора Д.А. Сычева

Учебник

5-е издание,
исправленное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебника
для студентов учреждений высшего профессионального образования,
обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия»,
«Фармация» по дисциплине «Клиническая фармакология»

Регистрационный номер рецензии 134 от 23 апреля 2014 года
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

Глава 14

ИНОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Сократительная функция миокарда служит одним из ключевых звеньев системы кровообращения. Сократимость обусловлена взаимодействием сократительных белков миокарда и ионизированного кальция цитозоля. Выделяют следующие основные патофизиологические подходы усиления сократимости:

- повышение внутриклеточного содержания ионов кальция;
- повышение чувствительности сократительных белков к ионам кальция.

Повышение внутриклеточного ионизированного кальция может происходить вследствие (рис. 14.1):

- угнетения Na^+ , K^+ -АТФазы и замедление обмена ионов натрия и калия. К препаратам, действующим подобным образом, относятся сердечные гликозиды;
- повышения уровня цАМФ при β -адренергической стимуляции (добутамин, допамин) или ингибировании фосфодиэстеразы (милринон, амринон). цАМФ активирует протеинкиназы, фосфорилирующие белки, входящие в состав потенциал-зависимых кальциевых каналов, что приводит к увеличению поступления ионов кальция внутрь клетки.

Повышение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к ионизированному кальцию цитозоля происходит под влиянием сенситизаторов кальция — представителей новой группы инотропных ЛС (левосимендан).

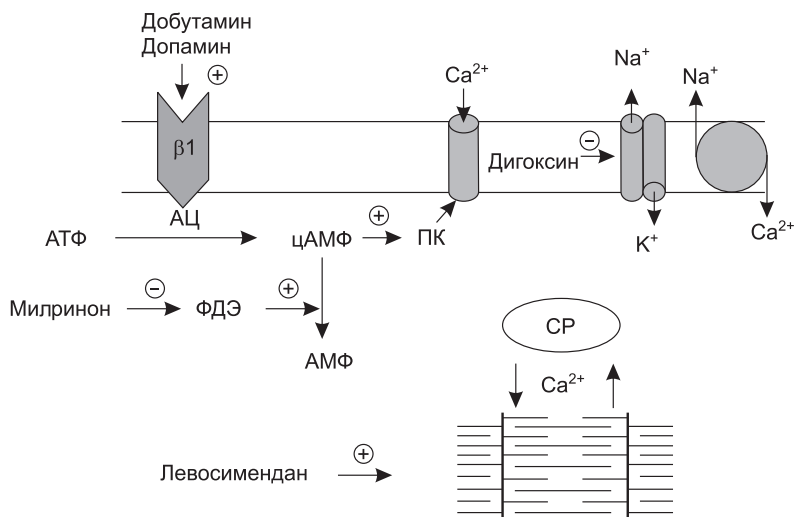


Рис. 14.1. Механизм действия препаратов с положительным инотропным эффектом: АЦ — аденилатциклаза; ПК — протеинкиназа; ФДЭ — фосфодиэстераза; СР — саркоплазматический ретикулум

14.1. Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды часто используют при сердечной недостаточности, что объясняется сочетанием трех основных фармакодинамических эффектов: отрицательного хронотропного, нейромодулирующего и положительного инотропного. За более чем 200-летний период применения интерес к этой группе препаратов угасал и снова возрождался. Ряд аспектов, связанных с их клиническим использованием, до сих пор не уточнены, поэтому изучение этих ЛС продолжается.

Классификация

Традиционно сердечные гликозиды подразделяют:

- на полярные (гидрофильные);
- неполярные (липофильные).

Полярные (гидрофильные) сердечные гликозиды хорошо растворяются в воде и плохо — в липидах, недостаточно адсорбируются в ЖКТ, мало связываются с белками плазмы крови, почти не подвергаются биотрансформации и выделяются в основном почками. К этой группе сердечных гликозидов относятся строфантин-К, ацетилстрофантин[®] и ландыша листьев гликозид (коргликон[®]).

Липофильные сердечные гликозиды характеризуются другими фармакокинетическими свойствами: лучше абсорбируются в ЖКТ, имеют высокий уровень связывания с белками плазмы крови, в большей степени биотрансформируются в печени.

По нарастанию липофильности сердечные гликозиды можно распределить следующим образом: ланатозид Ц, дигоксин, метилдигоксин, дигитоксин.

Из всей группы сердечных гликозидов в клинической практике сохраняют свое значение дигоксин, ланатозид Ц и строфантин-К. Дигитоксин редко применяется из-за длительного $T_{1/2}$. Фармакодинамические эффекты коргликона* наименее выраженные из всех ЛС этой группы. Применение строфантина-К ограничено стационарными условиями. Таким образом, в настоящее время наиболее широко используется дигоксин. Метилдигоксин отличается от дигоксина более полной абсорбцией, что, однако, существенно не влияет на основные фармакодинамические параметры, и этот препарат сейчас практически не используется.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Механизм действия сердечных гликозидов заключается в торможении Na^+ , K^+ -АТФазы, что приводит к увеличению содержания ионов натрия внутри клетки, которые обмениваются на ионы кальция. В результате этих изменений повышается внутриклеточная концентрация ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме. При возникновении потенциала действия больше ионов кальция выходит в цитозоль, взаимодействуя с тропонином С, приводя к диссоциации связи тропонин-тропомиозинового комплекса и актина. Конечным итогом действия сердечных гликозидов служит повышение количества активных участков актина, доступных для связи с другим сократительным белком — миозином, что сопровождается усилением сократимости кардиомиоцитов. С другой стороны, повышение ионов кальция в цитозоле и снижение ионов калия в определенных ситуациях вызывает развитие электрической нестабильности кардиомиоцитов, что проявляется различными аритмиями (положительный батмотропный эффект).

Положительный **инотропный эффект** заключается в увеличении силы и скорости сокращения миокарда. В результате увеличения контрактильности миокарда увеличивается ударный и минутный объем кровообращения. Снижаются конечно-систолический и конечно-диа-

столичный объем сердца, что приводит к сокращению размеров сердца и, таким образом, к снижению потребности миокарда в кислороде.

Отрицательный **дромотропный эффект** сердечных гликозидов проявляется в повышении рефрактерности атриовентрикулярного узла, поэтому количество импульсов, которые способны проходить через него за единицу времени, уменьшается. Благодаря данному эффекту сердечные гликозиды применяют в качестве одних из основных препаратов при мерцании / трепетании предсердий. При мерцании предсердий к атриовентрикулярному узлу поступает 400–800 импульсов в минуту. Вследствие рефрактерности атриовентрикулярный узел проводит в желудочки 130–200 импульсов в минуту (в зависимости от возраста и функционального состояния атриовентрикулярного узла этот диапазон может быть шире и достигать 50–300 импульсов в минуту). Сердечные гликозиды увеличивают рефрактерность и снижают «пропускную способность» атриовентрикулярного узла до 60–80 импульсов в минуту. При этом диастола удлиняется, в результате чего улучшается наполнение желудочков и, следовательно, увеличивается сердечный выброс.

У пациентов с АВ-блокадой назначение сердечных гликозидов может вызвать дальнейшее снижение АВ-проводимости, развитие приступа Морганьи–Адамса–Стокса. При мерцательной аритмии в сочетании с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта сердечные гликозиды, удлиняя атриовентрикулярную проводимость, уменьшают рефрактерный период добавочных путей проведения в обход атриовентрикулярного узла, что приводит к возрастанию проведения количества импульсов из предсердий на желудочки с увеличением числа желудочковых сокращений.

Отрицательный **хронотропный эффект** сердечных гликозидов характеризуется замедлением ЧСС из-за снижения автоматизма синусового узла. Это происходит в результате повышения тонуса блуждающего нерва в результате стимуляции барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса.

В последние годы большое значение придают **нейромодулирующему действию** сердечных гликозидов, развивающемуся при их приеме уже в низких дозах. При этом происходит угнетение активности САС, что проявляется снижением содержания норадреналина в плазме крови. Ингибирование Na^+ , K^+ -АТФазы в клетках эпителия почечных канальцев ведет к уменьшению реабсорбции ионов натрия и повышению концентрации данных ионов в дистальных канальцах, что сопровождается уменьшением секреции ренина.

Фармакокинетика

Абсорбция дигоксина во многом зависит от активности транспортного белка эритроцитов гликопротеина-Р, который «выбрасывает» препарат в просвет кишки. Метаболизм сердечных гликозидов в печени определяется полярностью соединений: чем выше липофильность, тем более выражен печеночный метаболизм (табл. 14.1). Вследствие этого биодоступность дигоксина составляет 50–80%, ланатозида Ц — 15–45%.

Таблица 14.1. Основные фармакокинетические параметры сердечных гликозидов

Препарат	T _{1/2} , ч	Связь с белком, %	Абсорбция, %	Действие	
				начало	максимум
Дигоксин					
– внутривенно	30–40	0	0	5–30 мин	1–4 ч
– внутрь	30–40	20–40	30–80	1,5–3 ч	4–6 ч
Ланатозид Ц	28–36	20–25	20–60	1,5–3 ч	4–6 ч
Строфантин-К	20–24	40	<5	5–10 мин	1,5–3 ч

Попадая в кровь, сердечные гликозиды в той или иной степени связываются с белками плазмы. Наибольшим средством обладают низкополярные сердечные гликозиды, а наименьшим — полярные.

Сердечные гликозиды характеризуются большим объемом распределения, т.е. накапливаются в основном в тканях. Например, объем распределения дигоксина составляет около 7 л/кг. Это связано с тем, что препараты этой группы связываются с Na⁺, K⁺-АТФазой скелетной мускулатуры, поэтому в организме сердечные гликозиды содержатся в основном в скелетных мышцах. В жировую ткань сердечные гликозиды проникают плохо, поэтому у больных ожирением расчет дозы производят с учетом не реальной массы, а идеальной. С другой стороны, необходимо учитывать наличие кахексии при тяжелой сердечной недостаточности.

Примерно у 10% пациентов наблюдается интестинальный метаболизм, который заключается в переработке дигоксина в неактивный дигидродигоксин под влиянием кишечной микрофлоры. Это может быть причиной низкого уровня препарата в плазме крови.

Показания к применению и режим дозирования

Показания к применению сердечных гликозидов, в сущности, мало изменились за 200 лет их использования в клинической практике: это

сердечная недостаточность и мерцательная аритмия / трепетание предсердий. Иногда сердечные гликозиды применяют для профилактики реципрокной узловой АВ-тахикардии.

Развитие представлений о патогенезе сердечной недостаточности, создание новых лекарственных препаратов, внедрение в клиническую практику принципов терапии, построенной на доказательной медицине, основательно изменили фармакотерапию сердечных гликозидов.

Рассматривая показания к назначению сердечных гликозидов, в первую очередь можно выделить сердечную недостаточность с синусовым ритмом и мерцательной аритмией. На рубеже 1980–1990-х годов создание ингибиторов АПФ изменило подходы к лечению сердечной недостаточности, поскольку появилась возможность эффективно лечить пациентов с синусовым ритмом в тяжелом состоянии без назначения сердечных гликозидов.

Осторожность в отношении сердечных гликозидов определяли и результаты клинических испытаний препаратов с положительным инотропным действием, в которых было установлено повышение смертности при приеме внутрь веснарина, ксамотерола, милринона и ряда других инотропных препаратов.

При сердечной недостаточности с мерцательной аритмией сердечные гликозиды продолжали оставаться препаратами выбора, так как β -адреноблокаторы еще не вошли в клиническую практику, а блокаторы медленных кальциевых каналов недигидропиридинового ряда, во-первых, не вызывали столь же существенного урежения ЧСС, как сердечные гликозиды, а во-вторых, оказывали неблагоприятное влияние на прогноз заболевания.

В 1997 г. были опубликованы результаты крупного плацебо-контролируемого исследования (7000 пациентов с сердечной недостаточностью и синусовым ритмом), в которых было показано, что дигоксин не влияет на прогноз больных. Тем не менее, улучшая симптомы сердечной недостаточности, он сохраняет свое значение в некоторых случаях сердечной недостаточности с синусовым ритмом, например, у пациентов с симптомами тяжелой сердечной недостаточности, несмотря на назначение адекватных доз ингибиторов АПФ, диуретиков и β -адреноблокаторов.

В настоящее время β -адреноблокаторы начинают широко применять при мерцательной аритмии и сердечной недостаточности, т.е. в ситуации, при которой традиционно использовали сердечные гликозиды. Становится обычной практикой добавление к дигоксину в неболь-

ших дозах метопролол, карведилол или бисопролол с их последующим постепенным увеличением. По мере урежения ЧСС дозу дигоксина могут уменьшать (вплоть до полной отмены).

Из-за высокого объема распределения препарату требуется какое-то время, чтобы накопиться в тканях до установления C_{ss}. Для ускорения этого предусмотрен режим нагрузочной дозы (дигитализация) с переходом на поддерживающую дозу препарата. По классическим принципам клинической фармакологии дигитализация считалась обязательным этапом лечения сердечной недостаточности. Сейчас дигитализацию применяют редко, вследствие невозможности прогнозирования индивидуальной чувствительности пациента к сердечным гликозидам. Кроме того, новые подходы к лечению сердечной недостаточности, такие, как использование вазодилататоров (нитраты), нейрогуморальных антагонистов (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II), инотропных ЛС (добутамин и допамин), позволяющие добиться стабилизации состояния пациента без насыщения сердечных гликозидов. Также необходимо учитывать наличие различных факторов риска гликозидной интоксикации у пациента с сердечной недостаточностью (электролитные расстройства, нарушения кислотно-основного состояния, прием препаратов, повышающих уровень сердечных гликозидов в плазме крови). Дигитализацию иногда используют при тахисистолической форме мерцания / трепетания предсердий с отсутствием выраженных признаков сердечной недостаточности. Нагрузочную дозу дигоксина можно рассчитать по формуле:

$$\text{НД} = [(7,0 \text{ л/кг}) \times (\text{«идеальная масса тела»}) \times (1,5 \text{ мкг/л})] / 0,65,$$

где 7,0 л/кг — объем распределения дигоксина; «идеальная масса тела» рассчитывается по номограмме для больных ожирением (при кахексии учитывается реальная масса тела); 1,5 мкг/л — терапевтическая концентрация в плазме крови; 0,65 — биодоступность дигоксина.

Для внутривенного пути насыщения дигоксином применяют ту же формулу, за исключением биодоступности. Дигитализацию с назначением нагрузочной дозы называют быстрой.

Режим дозирования ланатозида Ц детально не разработан, поскольку его применяют значительно реже, чем дигоксин. Расчет данных параметров строфантина-К нецелесообразен, так как этот препарат используется кратковременно и не имеет пероральной формы. Поддерживающая доза дигоксина составляет 0,0625–0,5 мг/сут, в зависимости от возраста пациента, функционирования почек, ЧСС, сопутствующе-

го лечения, индивидуальной переносимости препарата. Основные фармакокинетические принципы позволяют рассчитать поддерживающую дозу дигоксина. Сначала рассчитывается клиренс дигоксина.

$$Cl_{\text{дигоксин}} = 1,02 \times (Cl_{\text{креатинин}}) + 57 \text{ мл/мин},$$

где $Cl_{\text{дигоксин}}$ — клиренс дигоксина; $1,02 (Cl_{\text{креатинин}})$ — ренальный клиренс дигоксина, который рассчитывают исходя из клиренса креатинина; 57 мл/мин — билиарный клиренс дигоксина.

При сердечной недостаточности эта формула принимает следующий вид (с учетом сниженного почечного и печеночного кровоснабжения):

$$Cl_{\text{дигоксин}} = 0,88 \times (Cl_{\text{креатинин}}) + 23 \text{ мл/мин}.$$

Указанная формула получена при обработке фармакокинетических параметров, полученных у большого количества больных с сердечной недостаточностью, принимавших дигоксин. Значение, выраженное в мл/мин, переводят в л/сут.

Клиренс креатинина можно рассчитать по формуле Кокрофта—Голля:

$$Cl_{\text{креатинин}} = (140 - \text{возраст}) \times (\text{масса тела, кг}) / (\text{креатинин плазмы}) \times 72.$$

Для женщин полученное значение умножают на 0,85.

Таким образом, можно рассчитать поддерживающую дозу дигоксина:

$$ПД = (Cl_{\text{дигоксин}}) (C_{\text{плазмы}}) (\tau) / F,$$

где ПД — поддерживающая доза; $C_{\text{плазмы}}$ — желаемая концентрация дигоксина в плазме крови (1–2 мкг/л); τ — интервал дозирования (1 сут); F — биодоступность (0,65).

В настоящее время дигоксин начинают применять с поддерживающей дозы, при этом C_{ss} достигается за 4–6 $T_{1/2}$; такой темп насыщения называют медленной дигитализацией.

Терапевтический лекарственный мониторинг

Определение дигоксина в плазме крови — стандартный метод мониторингования эффективности и безопасности препарата. Терапевтический диапазон лежит в пределах 0,8–2,0 мкг/л, для пациентов с ХСН — 0,5–1,0 мкг/л (0,6–1,3 кмоль/л). Известно, что основные фармакодинамические эффекты препарата (положительный инотропный и отрицательный хронотропный) относятся к дозозависимым, поэтому,

согласно основополагающим принципам клинической фармакологии, обычная практика ведения пациента с сердечной недостаточностью включает назначение максимально переносимых доз препарата для получения наибольшего терапевтического эффекта. Однако после оценки результатов нескольких крупных исследований данный подход был пересмотрен:

- стало известно, что терапевтическая и токсическая концентрации дигоксина в плазме крови нередко «перекрываются»;
- показано, что отмена дигоксина ведет к ухудшению симптомов сердечной недостаточности, однако это не связано с тем, какая концентрация препарата в плазме крови была до отмены — низкая или высокая;
- доказано, что нейромодулирующее действие дигоксина (снижение содержания ренина и норадреналина в крови) проявляется уже при низком уровне дигоксина в плазме крови (1–1,5 нг/мл), причем с увеличением концентрации дигоксина этот эффект не нарастает;
- наиболее высокая смертность среди пациентов с сердечной недостаточностью и синусовым ритмом была отмечена в группе пациентов, содержание дигоксина в плазме крови которых была более 2 нг/мл.

Таким образом, в настоящее время основная тенденция клинического применения сердечных гликозидов — отказ от максимально переносимых доз.

Нежелательные лекарственные реакции

Частота гликозидной интоксикации составляет 10–20%, что обусловлено малой широтой терапевтического действия сердечных гликозидов (токсические дозы препаратов превышают оптимальные терапевтические не более чем в 1,8–2 раза). Сердечные гликозиды обладают выраженной способностью к кумуляции; индивидуальная толерантность к сердечным гликозидам у больных колеблется в очень широких пределах. Наименьшая толерантность наблюдается, как правило, у более тяжелых больных.

Факторы, способствующие развитию гликозидной интоксикации

- Пожилой возраст.
- Поздняя стадия ХСН.
- Выраженная дилатация отделов сердца.
- ОИМ.

- Выраженная ишемия миокарда.
- Воспалительные поражения миокарда.
- Гипоксия любой этиологии.
- Гипокалиемия и гипомагниемия.
- Гиперкальциемия.
- Нарушение функций щитовидной железы.
- Повышенная активность симпатико-адреналовой системы.
- Дыхательная недостаточность.
- Почечная и печеночная недостаточность.
- Нарушения кислотно-основного состояния (алкалоз).
- Гипопротеинемия.
- Электроимпульсная терапия.
- Генетический полиморфизм гликопротеина-Р.

Клинические проявления дигиталисной интоксикации

- **ССС:** желудочковая экстрасистолия (часто бигеминия, политопная желудочковая экстрасистолия), узловая тахикардия, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, трепетание и мерцание предсердий, АВ-блокада
- **ЖКТ:** анорексия, тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли, некроз кишечника.
- **Органы зрения:** окрашивание видимых предметов в желто-зеленый цвет, мелькание мушек перед глазами, снижение остроты зрения, восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде.
- **Нервная система:** нарушения сна, головные боли, головокружения, невриты, парестезии.
- **Гематологические нарушения:** тромбоцитопеническая пурпура, носовые кровотечения, петехии.

Для подозрения на интоксикацию достаточно одного симптома со стороны любого органа или системы. Как правило, самый ранний признак — анорексия и (или) тошнота.

Объем лечебных действий при гликозидной интоксикации обусловлен в первую очередь кардиальными проявлениями, т.е. аритмиями. При подозрении на интоксикацию следует отменить сердечные гликозиды, провести ЭКГ, сделать анализ крови на калий и дигоксин в плазме крови. При показаниях к назначению антиаритмических препаратов в случае желудочковых аритмий вводят препараты Ib-подгруппы (лидокаин или мексилетин), так как они не влияют на проводимость миокарда предсердий и атриовентрикулярного узла.

Антиаритмические препараты применяют только внутривенно, что позволяет быстро подобрать дозу в зависимости от эффекта; внутрь

антиаритмические препараты противопоказаны. При наличии показаний к лечению наджелудочковых нарушений ритма можно использовать β -адреноблокаторы или блокаторы медленных кальциевых каналов, но только при условии контроля за АВ-проводимостью. При выраженной брадикардии, синоатриальной или АВ-блокаде вводят м-холиноблокаторы. β -Адреностимуляторы применять опасно ввиду возможного усиления аритмогенного действия сердечных гликозидов. В случае неэффективности лечения решают вопрос о временной электрокардиостимуляции. При сопутствующей гипокалиемии внутривенно назначают препараты калия. ЛС, содержащие калий, также показаны при нормальном содержании данного элемента в крови, если у пациента отмечают аритмии. Следует помнить, что калий замедляет атриовентрикулярную проводимость, поэтому при нарушениях проведения по атриовентрикулярному узлу (блокады I–II степени) в случае гликозидной интоксикации калий следует вводить с осторожностью.

Наиболее результативный, но дорогостоящий метод лечения — введение антител к дигоксину. Положительный эффект (купирование аритмий) развивается в течение 30–60 мин. Традиционные антидоты (динатрия эдетат, унитиол*) при интоксикации сердечных гликозидов с позиций доказательной медицины оценены не были.

Противопоказания к назначению

Абсолютное противопоказание к применению сердечных гликозидов — гликозидная интоксикация.

Относительные противопоказания: синдром слабости синусового узла и АВ-блокада I–II степени (опасность усугубления дисфункции синусового узла и дальнейшего замедления проводимости по атриовентрикулярному узлу), желудочковые нарушения ритма (опасность усиления аритмий), мерцательная аритмия в сочетании с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта, синусовая брадикардия.

Нецелесообразно использовать сердечные гликозиды при сердечной недостаточности без нарушения систолической функции левого желудочка (гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный стеноз, митральный стеноз с синусовым ритмом, констриктивный перикардит).

Оценка эффективности и безопасности

Оценка эффективности

При оценке эффективности сердечных гликозидов следует различать стабильную и декомпенсированную сердечную недостаточность.

При декомпенсации предусматривается комплексный подход фармакотерапии, заключающийся в изменении режима дозирования (или назначении) всех основных групп препаратов (диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нитраты). Сердечные гликозиды входят в состав такого подхода, поэтому результаты лечения зависят от рационального применения всех препаратов. Например, трудно добиться урежения ЧСС при мерцательной аритмии в условиях недостаточной дозы диуретиков.

С другой стороны, неверно объяснять усиление сократимости сердца только назначением сердечных гликозидов, так как пациент получает препараты, влияющие на преднагрузку и постнагрузку и по закону Франка–Старлинга изменяющие инотропную функцию сердца. По этим причинам оценка эффективности сердечных гликозидов при декомпенсации отражает результаты применения всего комплекса лечебных мероприятий (при условии, что уровень дигоксина находится в пределах терапевтического диапазона). При стабильной сердечной недостаточности, когда врач добавляет сердечные гликозиды к применяемой схеме лечения, динамика одышки, проходимого расстояния (по данным 6-минутного теста с ходьбой), ЧСС отражает действие только сердечных гликозидов (если при этом сопутствующее лечение не менялось).

Оценка безопасности

Оценка безопасности включает меры по предупреждению и обнаружению проявлений гликозидной интоксикации. Интоксикация сердечных гликозидов — исторически сложившийся термин, отражающий совокупность нежелательных клинико-инструментальных явлений, возникающих при приеме сердечных гликозидов. Следует отметить, что симптомы интоксикации могут возникнуть до наступления какого-либо клинического эффекта. Раньше такие случаи отличали от собственно интоксикации и называли «непереносимостью сердечных гликозидов». В настоящее время понятие «непереносимость» входит в понятие «гликозидной интоксикации».

Основные меры предупреждения интоксикации:

- опрос пациента для выявления симптомов интоксикации;
- контроль пульса и ЧСС;
- анализ ЭКГ;
- контроль содержания калия в крови;
- наблюдение за функцией почек (креатинин и азот мочевины);

- коррекция дозы сопутствующих препаратов, способных на нежелательное взаимодействие с сердечными гликозидами;
- контроль уровня дигоксина в плазме крови.

Стоит отметить, что изменения на электрокардиограмме, возникающие в процессе лечения сердечными гликозидами («корытообразная» депрессия сегмента *ST*, укорочение интервала *Q–T*, изменения зубца *T*), не коррелируют с концентрацией сердечных гликозидов в плазме крови и, рассматриваемые изолированно, не могут считаться признаками насыщения сердечных гликозидов или проявлением интоксикации.

Взаимодействие

Дигоксин взаимодействует с целым рядом ЛС (см. приложение 3).

Фармакодинамическое взаимодействие необходимо учитывать при назначении дигоксина фактически со всеми антиаритмическими ЛС (за исключением класса Ib). В этом случае возможно угнетение проведения по предсердиям и атриовентрикулярному узлу.

14.2. Агонисты адrenoрецепторов

К ЛС этой подгруппы относятся добутамин, допамин, эпинефрин и норэпинефрин. Положительный инотропный эффект связан со стимуляцией β_1 -адренорецепторов сердца, активацией системы G-протеинов, которые взаимодействуют с аденилатциклазой, что приводит к увеличению продукции цАМФ и повышению содержания кальция в цитозоле с развитием положительного инотропного эффекта.

Агонисты адренорецепторов обладают также вазоконстрикторным действием, благодаря которому данные препараты используются при острой и ХСН, в том числе и рефрактерной к диуретикам, сердечным гликозидам и вазодилататорам. Положительное инотропное действие — это следствие стимуляции β_1 -адренорецепторов, но в зависимости от дополнительных свойств и используемых доз препараты по-разному влияют на тонус периферических сосудов, почечный кровоток и АД (табл. 14.2).

Таблица 14.2. Кардиальные и внекардиальные эффекты основных агонистов адренорецепторов

Препарат	Добутамин	Допамин	Норэпинефрин	Эпинефрин
Влияние на рецепторы	α , β_1 , β_2	D1, D2, α , β_1	α , β_1	β_1 , β_2 , α
Инотропный эффект	++	++	+	++

Окончание табл. 14.2

Препарат	Добутамин	Допамин	Норэпинефрин	Эпинефрин
Вазодилатация	+	++ (в низких дозах)	—	+
Вазоконстрикция	+	+	++	+
Почечные сосуды	—	++	+	—
Аритмогенный эффект	+/+++	-/+ (в высоких дозах)	+	+++
Использование при сердечной недостаточности	++	+	+	—

Добутамин

Добутамин — это синтетический адреномиметик, имеющий два изомера. Стимуляция β -адренорецепторов связана с (+)-изомером, α -рецепторов — с (–)-изомером. Однако α -адренергические эффекты практически не выражены из-за способности (+)-изомера блокировать α -рецепторы. При внутривенном введении отмечается дозозависимое увеличение сердечного выброса вследствие повышения сократимости миокарда, снижения преднагрузки и постнагрузки. В средних дозах добутамин слабо влияет на АД: вероятно, периферическая вазоконстрикция, обусловленная α -блокадой, нивелируется β_2 -опосредованной вазодилатацией. Сопротивление сосудов в малом круге кровообращения снижается. В связи с коротким $T_{1/2}$ добутамин надо вводить непрерывно. Активность добутамина может быть снижена, если больной принимал β -адреноблокаторы. В этом случае возможно проявление скрытого α -адренергического эффекта (сужение периферических сосудов и повышение АД). Наоборот, блокада α -рецепторов может способствовать большей выраженности β_1 - и β_2 -стимулирующих эффектов (тахикардия и расширение периферических сосудов).

При длительной непрерывной терапии (более 72 ч) развивается привыкание.

Показания

Острая (отек легких, кардиогенный шок) и тяжелая ХСН, сердечная недостаточность в условиях острой фазы инфаркта миокарда или кардиохирургического лечения, передозировка β -адреноблокаторов.

Острый фармакологический тест с добутамином применяется в диагностике ИБС, при этом оценивается локальная сократимость левого желудочка с помощью эхокардиографии или радионуклидной вентрикулографии.

Нежелательные лекарственные реакции

Нарушение ритма сердца, стенокардия.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату.

Меры предосторожности

Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови. Следует помнить о несовместимости добутамина с щелочными растворами.

Фармакокинетика и режим дозирования

$T_{1/2}$ составляет 2–4 мин. Добутамин вводят внутривенно со скоростью 2,5–20 мкг/кг в минуту, по показаниям скорость введения может быть увеличена до 40 мкг/кг в минуту. Устойчивая концентрация в плазме крови достигается в течение 10–15 мин после корректировки дозы. Введение добутамина проводят под контролем АД, ЧСС и ЭКГ. При наличии показаний осуществляют катетеризацию легочной артерии с прямым измерением гемодинамических показателей.

Допамин

Эндогенный катехоламин, предшественник норадреналина. Допамин действует опосредованно через освобождение норадреналина из нервных окончаний. Фармакодинамические эффекты связаны со ступенчатой активацией D_1 - и D_2 -рецепторов к дофамину (при дозе менее 2 мкг на 1 кг массы тела в минуту), β -адренорецепторов (при дозе 2–10 мкг на 1 кг массы тела в минуту) и α -адренорецепторов (при дозе более 10 мкг на 1 кг массы тела в минуту). Стимуляция дофаминовых рецепторов ведет к увеличению не только почечного, но и мезентериального и мозгового кровотока, при этом ОПСС снижается. В дозах выше 15 мкг/кг в минуту (у некоторых больных — 5 мкг на 1 кг массы тела в минуту) препарат действует фактически как норэпинефрин, продолжительное введение допамина даже с оптимальной скоростью вызывает постепенное накопление норадреналина, что неизбежно приводит к возрастанию ЧСС и ОПСС.

Показания

Артериальная гипотензия при кардиогенном и септическом шоке, сердечной недостаточности (инфаркт миокарда, после хирургических операций), а также при ОПН.

Нежелательные лекарственные реакции

Допамин может вызывать нарушения ритма сердца, стенокардию.

Противопоказания

Допамин противопоказан при феохромоцитоме, желудочковых нарушениях ритма.

Меры предосторожности

Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови. Снижение ОПСС, которое может происходить при назначении допамина в низких дозах, ограничивает применение препарата у больных с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия). Риск развития жизнеопасных аритмий дозозависим.

Фармакокинетика и режим дозирования

$T_{1/2}$ составляет 2 мин. Введение допамина начинают с 0,5–1 мгк/кг в минуту с дальнейшим повышением до требуемых значений АД. Дозу препарата титруют в зависимости от АД, ЧСС и величины диуреза. Если цель назначения состоит в увеличении диуреза, то максимальная доза составляет 2–2,5 мгк/кг в минуту. Как правило, оптимальные гемодинамические показатели достигаются при скорости инфузии от 5 до 10 мгк/кг в минуту. Более высокие дозы вызывают снижение почечного кровотока и периферическую вазоконстрикцию. В дозе выше 15 мгк/кг в минуту препарат действует фактически как норадреналин, продолжительное введение допамина даже с оптимальной скоростью вызывает постепенное накопление норадреналина, что неизбежно приводит к возрастанию ЧСС и ОПСС. Необходимо стремиться использовать минимально активные дозы допамина, учитывая, что наибольшее увеличение почечного кровотока соответствует скорости инфузии 6–7 мгк/кг в минуту.

Эпинефрин

Эпинефрин представляет собой α -, β_1 - и β_2 -адреномиметик.

Показания

Положительные хронотропный и инотропный эффекты в клинической практике не используют. Основная цель при назначении эпинеф-

рина — периферическая вазоконстрикция. С этой целью его применяют при сердечно-легочной реанимации (остановка сердца), для увеличения тонуса коронарных и церебральных сосудов и анафилактической реакции, для повышения АД и уменьшения отека слизистых оболочек. В условиях анафилаксии может быть полезен при бронхоспазме. Передозировка β -адреноблокаторов не служит показанием к назначению эпинефрина, так как в этом случае преобладает α -стимулирующий эффект, приводящий к резкому повышению АД.

Нежелательные лекарственные реакции

Эпинефрин может вызывать тахикардию, аритмию, головную боль, возбуждение, боль в груди, отек легких.

Противопоказания

Эпинефрин противопоказан при беременности.

Фармакокинетика и режим дозирования

$T_{1/2}$ эпинефрина составляет 2 мин. Его назначают подкожно, внутримышечно, внутривенно и эндотрахеально в дозе 0,5–1 мг. При необходимости дозу повторяют каждые 3–5 мин под контролем ЧСС, АД, ЭКГ.

Норэпинефрин

Норэпинефрин — это α -, β_1 -адреномиметик, в меньшей степени влияющий на β_2 -адренорецепторы. Норэпинефрин — это активный вазоконстриктор, оказывающий слабое воздействие на сердечный выброс. Препарат стимулирует преимущественно α -адренорецепторы и тем самым способен снижать мезентериальный и ренальный кровоток, вплоть до ОПН. При назначении норэпинефрина также существует вероятность уменьшения ЧСС вследствие стимуляции каротидных барорецепторов.

Показания

Способность значительного сужения сосудов используется при септическом шоке, а при кардиогенном шоке применяют при сохраняющейся артериальной гипотензии на фоне введения других инотропных препаратов.

Нежелательные лекарственные реакции

Норэпинефрин может вызывать тахикардию, аритмию, головную боль, возбуждение.

Противопоказания

Норэпинефрин противопоказан при беременности.

Фармакокинетика и режим дозирования

$T_{1/2}$ норэпинефрина около 3 мин. Это лекарственное средство назначают внутривенно в дозе 8–12 мкг/мин. Инфузию препарата всегда производят в центральные вены из-за опасности развития некрозов поверхностных тканей при длительном введении.

14.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы

Ингибиторы фосфодиэстеразы включают амринон, милринон и эноксимон. Эти ЛС ингибируют фосфодиэстеразу, тормозят разрушение цАМФ и усиливают сократимость миокарда, а кроме того, оказывают сосудорасширяющее действие и умеренно снижают АД. Комбинация положительного инотропного и вазодилатирующего эффекта обуславливает другое название данного класса ЛС: **инодилататоры**.

Показание

Ингибиторы фосфодиэстеразы показаны при отеке легких и декомпенсации ХСН. Считается, что при сердечной недостаточности в условиях пониженной чувствительности β -адренорецепторов к эндогенным катехоламинам и симпатомиметикам лучше назначать ингибиторы фосфодиэстеразы (при отсутствии артериальной гипотензии).

Противопоказания

Ингибиторы фосфодиэстеразы противопоказаны при аортальном стенозе и гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выносящего тракта.

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. Клиническую эффективность эноксимона продолжают изучать.

Нежелательные лекарственные реакции

Ингибиторы фосфодиэстеразы могут вызывать артериальную гипотензию, нарушение ритма сердца.

14.4. Препараты, повышающие чувствительность сократительных белков к кальцию («кальциевые сенситизаторы»)

К данной группе ЛС относится левосимендан. Препарат связывается с тропонином С в присутствии ионов кальция, при этом происходит стабилизация структуры тропонина С, удлиняется время взаимодействия актина и миозина, поэтому образуются новые места для связи сократительных белков, и сократимость кардиомиоцита повышается. Важно, что трансмембранный градиент ионов кальция не меняется, поэтому риск аритмий не увеличивается. Следует отметить, что связь левосимендана и тропонина С зависит от исходной внутриклеточной концентрации ионов кальция, и чувствительность миоцита увеличивается только при повышенном содержании кальция. В диастолу происходит обратный захват кальция саркоплазматическим ретикуломом, концентрация кальция снижается, связь левосимендана и тропонина С прекращается, и процесс релаксации не нарушается.

В больших дозах левосимендан может угнетать фосфодиэстеразу. Кроме того, он способствует открыванию АТФ-зависимых калиевых каналов периферических сосудов, что приводит к вазодилатации.

Левосимендан вводят внутривенно. Показаниями к его применению служат декомпенсация ХСН и сердечная недостаточность при инфаркте миокарда.

Контрольные вопросы и задания

1. Какой механизм действия у дигоксина?
2. Какие показания для назначения дигоксина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью?
3. Опишите симптомы гликозидной интоксикации.
4. С какими лекарственными средствами клинически значимо может взаимодействовать дигоксин?