

Клиническая фармакология сердечных гликозидов

Авторы: А.Н. Беловол, д.м.н., профессор, член-корр. АМН Украины, И.И. Князькова, д.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Резюме

Дигоксин является одним из старейших лекарств, применяемых для лечения сердечной недостаточности (СН). Несмотря на более чем 200-летнюю историю применения, роль дигоксина и других сердечных гликозидов (СГ) при СН по-прежнему остается предметом постоянного обсуждения. Сторонники использования дигоксина утверждают, что его мягкие положительные инотропные свойства при приеме внутрь помогают предупредить декомпенсацию СН и улучшить симптомы низкого сердечного индекса. Оппоненты утверждают, что непрерывное положительное инотропное влияние терапии дигоксином фактически ускоряет гибель клеток миокарда.



А.Н. БЕЛОВОЛ,
д.м.н., профессор

Благоприятное влияние препаратов наперстянки было известно в течение столетий, однако они не были официально представлены в обществе вплоть до 1785 года, когда впервые W. Withering, английский ботаник и врач, описал применение наперстянки для лечения застойной СН и других заболеваний. В монографии также был представлен отчет об эффективности и токсичности листьев наперстянки *Digitalis purpurea* (рис. 1) [1]. Эффект дигиталиса у пациентов со слабым и нерегулярным пульсом и водянкой автор связал с мочегонным действием.



Наперстянка шерстистая

Рисунок 1. Вначале сердечные гликозиды, как правило, получали из растения наперстянки (*Digitalis purpurea*). Это высокое многолетнее растение с многочисленными цветами в форме трубочек, цветущее в летние месяцы

В XIX веке наперстянку называли успокоителем сердца и рвотным средством. В начале XX столетия описывался хороший эффект наперстянки при частом и нерегулярном ритме и слабый — при редком и регулярном. Иными словами, в XIX — начале XX вв. большое значение придавалось отрицательному хронотропному действию дигиталиса. Лишь в начале 1920-х годов впервые была обнаружена способность наперстянки усиливать сократимость сердечных волокон [2]. В 1960-е годы серия классических исследований группы E. Sonnenblick в полной мере установила положительный инотропный эффект дигиталиса. Однако тогда же было подтверждено и отрицательное хронотропное действие дигиталиса, описана его способность влиять на блуждающий нерв [3]. Последующие исследования доказали диссоциацию ино- и хронотропного эффектов СГ [4]. Вместе с тем в конце 1970-х годов использование дигоксина было поставлено под вопрос, поскольку в нескольких нерандомизированных исследованиях (в большинстве из которых не проводилась оценка функции левого желудочка) у больных с СН и синусовым ритмом не удалось получить клинических преимуществ. Кроме того, была отмечена высокая частота развития опасных побочных реакций (гликозидной интоксикации), которая ассоциировалась со столь же высокой смертностью — более 40 % [5]. Эти данные привели к снижению внимания к его применению и развитию новых направлений терапии, включавших мощные диуретики, вазодилататоры, а также новые инотропные лекарственные средства, разработанные в качестве альтернативы в условиях увеличивающейся популяции пациентов с СН. В 1990-е годы интерес был возобновлен. Продемонстрировано, что СГ способны блокировать периферические симпатические импульсы, что подтвердило нейро- модулирующие свойства этих препаратов [6]. Кроме того, было продемонстрировано:

- новые инотропные агенты ухудшают выживание;
- рандомизированные клинические исследования показали преимущества дигоксина в сочетании с диуретиками и ингибиторами АПФ;
- отмечено меньшее число случаев гликозидной интоксикации в результате более широкого признания лекарственного взаимодействия, снижения дозировки препарата и контроля за концентрацией дигоксина в сыворотке крови.

Хотя существуют значительные различия в фармакокинетике среди более чем 200 известных соединений, фармакологические эффекты СГ принципиально подобны. Лекарственные средства были получены из растений рода *Digitalis* и *Strophanthus*. Из семян *Strophanthus gratus* выделяют строфантин (убаин) — гидрофильный, сравнительно быстродействующий СГ. Из листьев *Digitalis*

purpurea получают дигитоксин, а из *Digitalis lanata* — дигоксин в виде ланатозида С и десланозида. По химической структуре дигитоксин отличается от дигоксина лишь отсутствием гидроксильной группы в положении 12, из-за чего он менее водорастворим, и это отражается на его фармакокинетике. В настоящее время дигоксин является наиболее широко назначаемым СГ благодаря своим удобным фармакокинетическим характеристикам, альтернативным способам введения, а также широко распространенным методам измерения концентрации в сыворотке крови. Кроме того, дигоксин является единственным препаратом СГ, который был оценен в плацебо-контролируемых исследованиях у больных с хронической СН.

Все сердечные гликозиды имеют сходное строение и стероидное ядро с ненасыщенным лактонным кольцом в положении 17 и одним или более углеводным остатком в положении 3.

Без углеводных остатков стероидное ядро с ненасыщенным лактонным кольцом молекулы называют генин, или агликон. Основные фармакодинамические эффекты обусловлены стероидной структурой молекулы, а свойства сахаристой части определяют многие фармакокинетические характеристики СГ, такие как скорость и полнота всасывания, прочность связи с белками, особенности метаболизма. В соответствии с фармакокинетическими свойствами все СГ делят на три группы: группа жирорастворимых лекарственных средств, препараты с умеренной растворимостью в жирах и водорастворимые средства. Представителями первой группы являются дигитоксин и бета-ацетилдигитоксин. Ко второй группе относятся дигоксин, ланатозид С, метилдигоксин и мепросцилларин, к третьей — строфантин К, убаин и гликозид ландыша.

Механизм действия

Подавление Na^+ , K^+ -АТФазы

Все СГ активно, высокоизбирательно и обратимо подавляют мембранную Na^+ , K^+ -АТФазу, соединяясь с определенным участком внеклеточного домена ее α -субъединицы [7]. Присоединяясь к Na^+ , K^+ -АТФазе преимущественно после того, как фосфорилируется β -аспартат, входящий в состав цитоплазматического домена α -субъединицы, сердечные гликозиды стабилизируют Na^+ , K^+ -АТФазу в этой так называемой E2P-конформации. Внеклеточный K^+ способствует дефосфорилированию указанного домена (это начальный этап активного транспорта K^+ в клетку), из-за чего снижается сродство последнего к СГ. Отчасти поэтому некоторые их токсические эффекты нивелируются при повышении внеклеточного уровня K^+ .

Положительный инотропный эффект

Во время деполяризации, предшествующей каждому сокращению, в кардиомиоцит входят Na^+ и Ca^{2+} .

Ca^{2+} входит в клетку через каналы L-типа, вызывая выделение Ca^{2+} из внутриклеточного депо — саркоплазматического ретикула. Чем больше Ca^{2+} в цитоплазме, тем сильнее сокращение. Во время реполяризации и расслабления кардиомиоцитов Ca^{2+} закачивается обратно в саркоплазматический ретикулум Ca^{2+} -АТФазой, а также выводится из клетки Na^+ / Ca^{2+} -обменником и Ca^{2+} -АТФазой сарколеммы [8].

Важно, что способность Na^+ / Ca^{2+} -обменника выводить Ca^{2+} зависит от концентрации Na^+ в клетке [9]. СГ, подавляя мембранную Na^+ , K^+ -АТФазу, нарушают активное выведение Na^+ и приводят к его накоплению в цитоплазме. Как следствие, снижается трансмембранный электрохимический градиент для Na^+ , от которого зависит выведение Ca^{2+} в фазу реполяризации [10]. Поэтому в саркоплазматический ретикулум закачивается больше Ca^{2+} и при последующей деполяризации его уровень в цитоплазме будет еще выше — в результате повышается сократимость миокарда [11].

Влияние на автоматизм и проводимость

Влияние СГ на проводимость в предсердиях и желудочках, а также на автоматизм различных водителей ритма неодинаково; оно складывается из прямых и непрямых (опосредованных нервной системой) эффектов. В пределах терапевтического диапазона (1–2 нг/мл) дигоксин обычно уменьшает автоматизм клеток синусового и атриовентрикулярного узла и повышает их максимальный диастолический потенциал, что обусловлено повышением парасимпатического и снижением симпатического тонуса [2]. Удлиняется также эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла и снижается скорость атриовентрикулярного проведения. В более

высоких концентрациях СГ могут вызвать синусовую брадикардию или остановку синусового узла, а также замедлить атриовентрикулярное проведение вплоть до атриовентрикулярной блокады. Кроме того, в таких концентрациях они могут вызвать повышение симпатического тонуса и прямо увеличивать автоматизм, что опасно наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями [12]. Из-за повышения симпатического тонуса и уровня Са²⁺ в клетке возрастает скорость спонтанной диастолической деполяризации, а также вероятность поздних последеполяризаций, которые могут достигать порогового потенциала, приводя к возникновению повторного возбуждения. Неоднородное повышение автоматизма в сочетании со снижением проводимости в системе Гиса — Пуркинье и в рабочем миокарде желудочков способствует развитию аритмий, в том числе желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [20].

Влияние на симпатический тонус

Повышение симпатического тонуса — одна из физиологических реакций, возникающих тогда, когда сердечный выброс не может обеспечить метаболические потребности органов и тканей (например, при СН). Отчасти оно обусловлено снижением чувствительности барорефлекса, в результате чего уменьшается барорефлекторное подавление симпатического тонуса. Полагают, что снижение чувствительности барорефлекса служит и одной из причин стойкого повышения уровня норадреналина, ренина и антидиуретического гормона в плазме, а также других показателей активации нейрогуморальных систем, присущей СН [13]. Высокий симпатический тонус сначала помогает поддерживать артериальное давление и сердечный выброс благодаря увеличению силы и частоты сердечных сокращений (ЧСС), общего периферического сосудистого сопротивления и задержке соли и воды. Однако в дальнейшем эти последствия перевозбуждения симпатической системы способствуют прогрессированию СН [12].

Прямое влияние СГ на чувствительность барорефлекса с рецепторов синокаротидной зоны было показано на изолированных барорецепторах животных, у которых в эксперименте вызывали СН [28]. Кроме того, в 1989 году D. Ferguson с соавт. [14] обнаружили, что у больных с умеренной и выраженной СН после инфузии СГ десланозида возрастали кровенаполнение предплечья и сердечный индекс, снижалась ЧСС. Вместе с тем наблюдалось отчетливое уменьшение симпатической посылки к скелетным мышцам, являющейся показателем симпатического тонуса. Это скорее всего не связано с инотропным действием десланозида, так как добутамин (адреностимулятор, который в той же степени повышает сердечный выброс) не уменьшал симпатическую посылку к мышцам. Подавление активации нейрогуморальных систем может вносить важный вклад в действие СГ при СН [12].

Эффекты сердечных гликозидов при систолической СН в терапевтических концентрациях суммированы ниже [3].

1. Гемодинамические эффекты:

Увеличение минутного объема сердца и снижение давления заклинивания легочных капилляров и общего системного сосудистого сопротивления:

- в покое;
- при физической нагрузке;
- самостоятельно или в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или системными вазодилататорами;
- при длительной терапии.

Увеличение фракции выброса левого желудочка.

2. Нейрогормональные эффекты:

Вагомиметическое действие.

Улучшает чувствительность барорецепторов.

Уменьшение концентрации норадреналина в сыворотке крови.

Снижение активации ренин-ангиотензиновой системы.

Возможно прямое увеличение секреции альдостерона.

Прямой симпатоингибирующий эффект.

Уменьшение концентрации цитокинов.

Повышение секреции предсердного и мозгового натрийуретических пептидов.

3. Электрофизиологические эффекты:

Синоатриальный узел: снижение автоматизма, выраженная синоатриальная блокада у пациентов с дисфункцией синусового узла.

Предсердие: не влияет или снижает рефрактерный период.

Атриовентрикулярный (АВ) узел: снижает скорость проводимости; увеличивает эффективный рефрактерный период; развитие блокады сердца у пациентов с дисфункцией АВ-узла; антеградное увеличение проводимости дополнительных АВ-путей.

Желудочек: не влияет; при более высоких дозах или при ишемии.

4. Холинергический и антиадренергический эффекты.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства СГ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Фармакокинетические свойства СГ [6]

Свойство	Дигитоксин	Дигоксин	Строфантин К
Растворимость в жирах	++	+	–
Биодоступность, %	Примерно 100	40–80*	1–5
Связь с белками, %	97	20–25	Низкая
Способность к кумуляции	Высокая	Средняя	Не кумулирует
T _{1/2}	7 дней	36–48 ч	12–24 ч
Путь элиминации	Печеночный	Почечный	Почечный
Суточная экскреция почками в неизменном виде, %	32	60	Более 60

Примечание: * – 20–40 % для ланатозида С характеризуется нестабильностью всасывания.

При приеме внутрь дигоксин всасывается на 70–80 %, начинает оказывать эффект через 1,5 часа после приема внутрь, при этом период полувыведения составляет 36–48 часов. Скорость развития эффектов и продолжительность действия дигоксина представлены в табл. 2. В начале лечения дигоксином его содержание в организме постепенно нарастает и достигает максимума через 5 периодов полувыведения (на 8-й день лечения) [15]. Аналогично по экспоненциальной зависимости снижается содержание дигоксина в плазме после его отмены и достигает крайне малых величин на 8-й день после отмены.

Таблица 2. Скорость развития эффектов и продолжительность действия СГ [6]

Препарат	Путь введения	Начало действия	Максимальная продолжительность действия	Длительность циркуляции
Дигитоксин	Перорально	3–6 ч	6–12 ч	3–4 недели
Дигоксин	Внутривенно Перорально	5–30 мин 1,5–6 ч	1,5–4 ч 4–6 ч	7 дней 7 дней
Строфантин К	Внутривенно	2–10 мин	15 мин — 2 час	3 дня

Следовательно, больным с нормальной или слегка нарушенной функцией почек дигоксин можно назначать один раз в сутки, что обычно позволяет за неделю достичь стационарной сывороточной концентрации. В основном дигоксин элиминируется в неизменном виде, причем его клиренс зависит от скорости клубочковой фильтрации.

При внутривенном введении дигоксин начинает действовать уже к 20-й минуте, максимум действия наблюдается через 1,5–4 часа. Остальные фармакокинетические параметры не отличаются от пероральной формы препарата, за исключением всасывания в желудочно-кишечном тракте. Из-за этого при переводе пациентов с внутривенной дозы дигоксина на пероральную последняя должна быть увеличена на четверть. Дигоксин главным образом накапливается в скелетных мышцах, а не в жировой ткани, поэтому дозу нужно пересчитывать на безжировую массу тела. Дигоксин проникает через плаценту, и его концентрации в крови матери и в пупочной вене одинаковы.

В отношении эффективности СГ при ХСН необходимо отметить, что в разных клинических ситуациях препараты этого класса могут проявлять себя по-разному. Прежде всего это зависит от характера основного ритма. Так, при мерцательной аритмии за счет замедления атриовентрикулярного проведения снижение ЧСС достигает высокой степени, что сопровождается уменьшением потребности миокарда в кислороде, несмотря на положительный инотропный эффект. При синусовом ритме отрицательный хронотропный эффект дигоксина слаб, и в итоге повышение сократимости сопровождается ростом потребности миокарда в кислороде, гипоксией миокарда и провоцированием аритмий, что особенно опасно у пациентов с ишемической этиологией ХСН. При тяжелой СН лечение вазодилататорами и адреностимуляторами может привести к повышению сердечного выброса и почечного кровотока, а значит, и к увеличению почечного клиренса дигоксина. Из-за большого объема распределения (4–7 л/кг) дигоксин плохо удаляется путем перитонеального диализа или гемодиализа.

В настоящее время в клинической практике в подавляющем числе случаев используется дигоксин, обладающий оптимальными фармакодинамическими свойствами и доказанной клинической эффективностью (уровень доказанности А) [16–19]. Назначение других СГ для длительного лечения больных ХСН (например, лантозида С) не имеет оснований. Применение короткодействующих СГ для внутривенного введения (строфантин К) очень ограничено: только в случаях обострения СН на фоне тахисистолической формы мерцания предсердий. И даже в этом случае предпочтительным выглядит восстановление синусового ритма [20].

Подбор дозы и контроль за концентрацией дигоксина в сыворотке крови

Большинство исследований доказывают, что наибольшее повышение сократимости (в соответствии с показателями функции желудочков) наблюдается при концентрации дигоксина в сыворотке крови около 1,4 нг/мл или 1,8 нмоль/л [1]. Дигоксин может влиять на активность нейрогуморальных систем и в более низких концентрациях в сыворотке крови (0,5–1 нг/мл); повышение концентрации не приводит к еще большему подавлению деятельности нейрогуморальных систем и не отражается на клинической эффективности дигоксина. Более того, анализ дополнительно выделенных подгрупп в исследовании DIG (The Digitalis Investigation Group) показал, что при повышении сывороточной концентрации дигоксина (даже в пределах терапевтического диапазона) возрастает риск смерти. По мнению многих авторов, концентрация дигоксина в сыворотке крови не должна превышать 1 нг/мл.

Лечение дигоксином часто начинают с суточной дозы 0,125–0,25 мг (в зависимости от безжировой массы тела и скорости клубочковой фильтрации) [16]. Нагрузочная доза дигоксина, как правило, не требуется у стабильных больных с синусовым ритмом. У пациентов пожилого возраста и при нарушении функции почек необходимо снижение начальной дозы — 0,125 или 0,0625 мг один раз в день [21]. Через неделю от начала лечения измеряют концентрацию препарата в сыворотке крови (к этому времени должно быть достигнуто стационарное состояние). Кровь для анализа берут не ранее чем через 6 часов после приема дигоксина [16]. Нет доказательств, что регулярные измерения концентрации дигоксина в сыворотке крови улучшают результаты лечения [22]. Терапевтическая концентрация в плазме крови должна быть в пределах 0,6–1,2 нг/мл, что ниже, чем рекомендовалось ранее [21]. Постоянно контролировать концентрацию препарата в сыворотке крови необходимо только при развитии выраженной почечной недостаточности или добавлении еще одного лекарственного средства, значительно изменяющего фармакокинетику дигоксина (например, амиодарон).

Быстрая дигитализация (внутри или внутривенно) применяется редко, так как для лечения неотложных состояний существуют более безопасные и более эффективные инотропные средства.

Лекарственные взаимодействия

Одновременный прием других препаратов (табл. 3) и некоторые заболевания могут сказываться на фармакокинетике и фармакодинамике дигоксина, что может в одних случаях увеличить риск гликозидной интоксикации, а в других — потребовать повышения дозы. Например, при хронической почечной недостаточности снижается объем распределения дигоксина, поэтому нужно уменьшить дозу. Изменения кислотно-щелочного равновесия, некоторые поражения сердца и электролитные нарушения, особенно гипокалиемия, также могут повышать риск гликозидной интоксикации.

Таблица 3. Лекарственные взаимодействия дигоксина [16]

Препарат	Механизм	Изменения концентрации дигоксина в сыворотке крови*	Профилактика
Фармакокинетические взаимодействия			
Холестирамин, каолин/пектин, неомицин, сульфасалазин	Снижение всасывания дигоксина	Снижается на 25 %	Давать дигоксин за 8 ч до приема этих препаратов или использовать дигоксин в растворе или капсулах с жидким содержанием
Антациды	Не известен	Снижается на 25 %	Назначать препараты в разное время
Отруби	Снижение всасывания дигоксина	Снижается на 25 %	Принимать в разное время
Пропафенон, хинидин, верапамил, амиодарон	Снижение почечного клиренса дигоксина и объема распределения	Повышается на 70–100 %	Снизить дозу дигоксина на 50 %, при необходимости контролировать его концентрацию в сыворотке крови
Тироксин	Повышение объема распределения и почечного клиренса дигоксина	Снижается в различной степени	Контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови
Эритромицин, омепразол, тетрациклин	Усиление всасывания дигоксина	Повышается на 40–100 %	Контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови
Сальбутамол	Повышение объема распределения дигоксина	Снижается на 30 %	Контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови
Каптоприл, дилтиазем, нифедипин, нитрендипин	Умеренное переменное снижение клиренса и объема распределения дигоксина	Повышается в различной степени	Контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови
Циклоспорин	Может нарушать функцию почек и, как следствие, снижать клиренс дигоксина	Повышается в различной степени	Чаще контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови, если нарушена функция почек
Фармакодинамические взаимодействия			
β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, флекаинид, дигопирамид, бепридил	Замедление синоатриального или АВ-проведения или снижение автоматизма		Контроль ЭКГ для выявления синоатриальной или АВ-блокады
Диуретики, вызывающие гипокалиемию	Снижение содержания K^+ в сыворотке и тканях, повышение автоматизма, усиление ингибирующего действия дигоксина на Na^+, K^+ -АТФазу		Контроль ЭКГ для выявления аритмий, обусловленных гликозидной интоксикацией
Адренергические средства	Повышение автоматизма		Контроль ЭКГ для выявления аритмий
Верапамил, дилтиазем, β -адреноблокаторы	Снижение сократимости миокарда		Отмена или снижение дозы антагониста кальция или β -адреноблокатора

Примечание: * — количественные данные приблизительны, в случае необходимости следует контролировать концентрацию в сыворотке крови.

Противопоказания к назначению дигоксина:

- атриовентрикулярная блокада II и III степени (без постоянного кардиостимулятора); возможность появления синдрома слабости синусового узла;
- синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта;
- непереносимость дигоксина.

Гликозидная интоксикация

За последние 20 лет частота и тяжесть гликозидной интоксикации значительно уменьшились. Отчасти это связано с появлением новых препаратов для лечения наджелудочковых аритмий и СН, лучшим пониманием фармакокинетики дигоксина и его взаимодействий с другими препаратами, со слежением за сывороточной концентрацией. Грозным побочным эффектом терапии СГ является гликозидная интоксикация, основными проявлениями которой можно считать появление (или усугубление) нарушений сердечного ритма, проводимости, тошноты и рвоты, в тяжелых случаях — нарушение зрения. Глубокое корытообразное снижение сегмента ST на ЭКГ доказывает действие дигоксина и не является проявлением интоксикации. Однако появление подобных изменений на ЭКГ должно насторожить врача. Тем не менее при дифференциальной диагностике аритмий, неврологических нарушений и расстройств желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих СГ, всегда нужно помнить о гликозидной интоксикации.

Лечение гликозидной интоксикации должно быть быстрым и базироваться на следующих принципах:

1. Немедленная отмена СГ.

2. Контроль и нормализация уровня калия (при имевшейся гипокалиемии). Обычно внутривенно капельно вводится 2–4 г калия либо в виде хлорида калия (2% или 4%), либо панангина. В состав одной ампулы (10 мл) панангина входит 0,452 г калия аспарагината и 0,4 г магния аспарагината, поэтому препарат должен вводиться в количестве не менее 60–100 мл. Введение панангина предпочтительно во всех случаях и благодаря содержащимся в его составе солям магния, обладающим антиаритмическими свойствами.

3. Лечение дигиталисных нарушений сердечного ритма. Наиболее эффективным и быстрым является применение инфузии лидокаина (100 мл болюсом, а затем капельная инфузия со скоростью 1–2 мг/мин). Эффективным может быть внутривенное введение амиодарона (из расчета 5 мг/кг в течение 15–30 минут), который устраняет большинство желудочковых нарушений сердечного ритма. Однако следует помнить о взаимодействии амиодарона и дигоксина, при котором концентрация последнего может повышаться. По-прежнему в большинстве руководств сохраняются рекомендации по использованию дифенина (дифенилгидантоин-натрий). Этот препарат наряду с антиаритмическими свойствами улучшает атриовентрикулярную проводимость. При внутривенном введении используется доза 100–150 мг, при необходимости инфузию можно повторить через 20–30 минут.

При развитии фибрилляции желудочков используют электрическую дефибрилляцию, которая более эффективна на фоне использования солей калия и магния и применения дифенина.

4. Лечение нарушений атриовентрикулярной проводимости подразумевает установку стимулятора. Это может быть как временной мерой, в период острой борьбы с опасными для жизни нарушениями сердечного ритма, так и постоянной — при сохраняющейся высокой степени блокады.

5. При опасной для жизни гликозидной интоксикации возможно использование специфических бычьих антител к дигоксину. Препарат (дигибайнд) выпускается в ампулах по 10 мл (380 мг антител). Каждая ампула позволяет нейтрализовать действие 25 таблеток дигоксина или дигитоксина. Конечно, подобное лечение в основном используется при суицидальных попытках, при которых принимается большое количество гликозидов, но может быть применено и при опасной для жизни «клинической» интоксикации.

Признаки гликозидной интоксикации [7]:

Психические: спутанность сознания, утомляемость, оглушенность, недомогание, дурнота, ночные кошмары.

Зрительные: нечеткость зрения или ксантопсия (предметы кажутся окрашенными в желтый цвет), появление ореола вокруг светящихся объектов.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе.

Дыхательные: усиление вентиляторной реакции на гипоксию.

Аритмии: предсердная и желудочковая экстрасистолия.

Нарушения проводимости: нарушения синоатриального и атриовентрикулярного проведения.

Долгое время при развитии гликозидной интоксикации рекомендовалось введение донаторов SH-групп, в частности унитиола. Следует отметить, что это весьма неспецифическое лечение гликозидной интоксикации и в основной перечень средств борьбы с этим грозным осложнением не входит. С другой стороны, введение унитиола точно не приносит вреда больному ХСН.

Важно как можно раньше распознать нарушения ритма и проводимости. Наиболее часто встречаются атриовентрикулярная узловая или желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада первой степени, выраженное снижение ЧСС при мерцательной аритмии, ускоренный атриовентрикулярный узловой ритм. В этих случаях, как правило, достаточно снизить дозу и контролировать сывороточную концентрацию дигоксина. Синусовую брадикардию, остановку синусового узла, синоатриальную блокаду, атриовентрикулярную блокаду второй и третьей степени обычно устраняют атропином, но может понадобиться и временная электрокардиостимуляция. Препараты калия показаны при повышении автоматизма атриовентрикулярного узла или миокарда желудочков (даже при нормальном уровне К⁺ в сыворотке), если нет выраженной атриовентрикулярной блокады. Лидокаин или фенитоин, которые почти не влияют на атриовентрикулярное проведение, можно использовать при опасных желудочковых аритмиях, угрожающих нарушениями гемодинамики. Электрическая кардиоверсия у больных с гликозидной интоксикацией повышает риск тяжелых аритмий, поэтому ее следует применять только в крайних случаях.

В настоящее время для лечения интоксикации дигоксином или дигитоксином существует эффективный антидот — антидигоксин, представляющий собой Fab-фрагменты антител барана к дигоксину. Дозу рассчитывают на основании общей принятой дозы дигоксина или его общего содержания в организме; антидигоксин вводят в/в в физиологическом растворе в течение 30–60 мин.

Таким образом, знание механизмов действия, фармакологических свойств сердечных гликозидов наряду с противопоказаниями и особенностями лекарственных взаимодействий позволяет грамотно подойти к назначению, оценке эффективности и мониторингованию побочных эффектов этой группы лекарственных средств.

Список литературы

Список литературы находится в редакции
