

Лекарственные средства, влияющие на сердечнососудистую систему

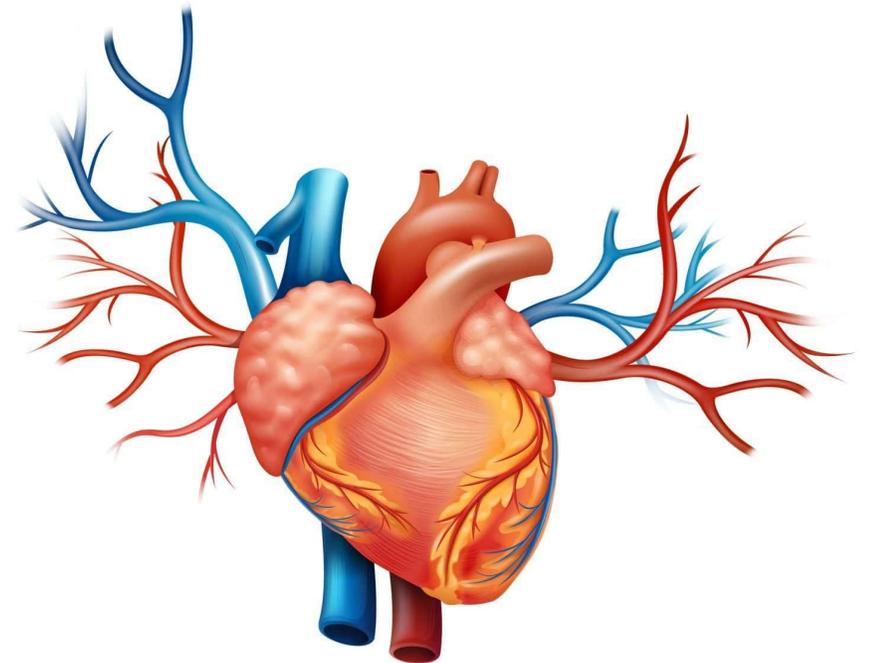
- 1. Кардиотонические средства** - средства для лечения сердечной недостаточности.
- 2. Антиаритмические средства** - средства, применяемые при нарушениях ритма сокращений сердца.
- 3. Антиангинальные средства** - средства, применяемые для купирования и предупреждения приступов стенокардии.
- 4. Антигипертензивные (гипотензивные) средства** - лекарственные средства, понижающие повышенное артериальное давление при артериальной гипертензии.
- 5. Мочегонные средства (диуретики)** - лекарственные средства, увеличивающие диурез (мочеотделение).
- 6. Гиполипидемические средства** - средства, снижающие повышенный уровень атерогенных липопротеинов в плазме крови.
- 7. Средства, улучшающие мозговое кровообращение** - средства, которые расширяя сосуды мозга, увеличивают мозговой кровоток.
- 8. Ангиопротекторы** - средства, нормализующие метаболические процессы в стенке кровеносных сосудов, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки и улучшающие микроциркуляцию.

**КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.
СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ.**

Сердечная недостаточность (СН)

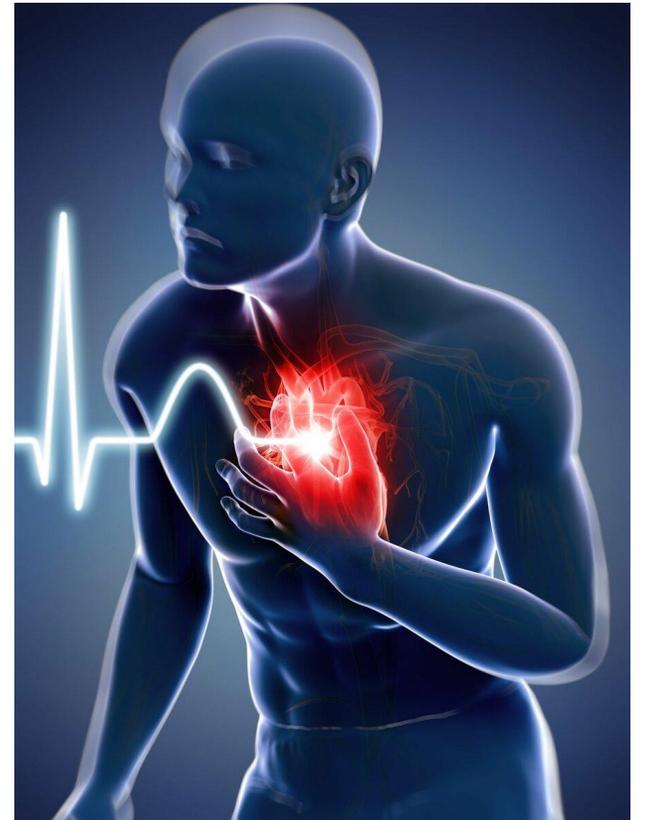
характеризуется нарушением сократительной функции миокарда и снижением сердечного выброса, что приводит к ухудшению кровоснабжения органов и тканей.

При сердечной недостаточности сердце неспособно перекачивать кровь в таком количестве, чтобы обеспечить потребность тканей в кислороде, в результате нарушаются условия для их нормального функционирования.



Причины развития сердечной недостаточности:

- 1) заболевания, первично поражающие миокард (миокардиты, интоксикации, анемия и др.)
- 2) вторичная перегрузка миокарда увеличенным давлением или объемом крови (гипертоническая болезнь, клапанные пороки сердца и др.)



ВИДЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

а) по скорости развития заболевания различают:

Острая сердечная недостаточность (ОСН) - это тяжелое нарушение кровообращения, которое может осложняться отеком легких, развивается быстро (иногда в течение нескольких минут). При этом требуется быстрое медикаментозное вмешательство.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развивается медленно (месяцы, годы), при этом временами возможны проявления острой сердечной недостаточности.

ВИДЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

б) в зависимости *от локализации* различают недостаточность левых или правых отделов сердца (предсердий, желудочков).

При ***левожелудочковой сердечной недостаточности*** сердце неспособно перекачивать всю кровь из венозной системы в артериальную, повышается венозное давление, возникает застой крови в большом и малом круге кровообращения, снижается сердечный выброс и ухудшается кровоток в органах и тканях. Снижение почечного кровотока стимулирует высвобождение ренина и как следствие образование ангиотензина II и альдостерона, который вызывает задержку в организме натрия и воды. В результате развиваются отеки подкожной клетчатки и внутренних органов. Недостаточное кровоснабжение тканей приводит к их гипоксии, проявляющейся одышкой, цианозом кожных покровов и слизистых оболочек и постепенным развитием дистрофии органов. Вследствие повышения венозного давления и снижения сердечного выброса возникает рефлексорная тахикардия.

Кардиотонические средства повышают сократимость миокарда (силу сокращений сердца) и применяются при сердечной недостаточности. Кардиотонические средства, повышая силу сокращений миокарда, увеличивают сердечный выброс и улучшают кровоснабжение органов и тканей, нормализуют почечный кровоток и уменьшают задержку жидкости в организме, снижают венозное давление, ликвидируют застой крови в венозной системе. В результате исчезают отеки, одышка, восстанавливается функция внутренних органов.

Кардиотонические средства, которые в настоящее время используются в клинической практике, повышают сократимость миокарда вследствие увеличения концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}) в цитоплазме кардиомиоцитов.

Кардиотонические средства подразделяют на:

- А. Сердечные гликозиды
- Б. Кардиотонические средства негликозидной структуры

Сердечные гликозиды



конваллотоксин
(цветки ландыша)



Дигитоксин
(листья
перстянки)



адонидин
(трава
адониса)



строфантин
(семена строфанта).

•

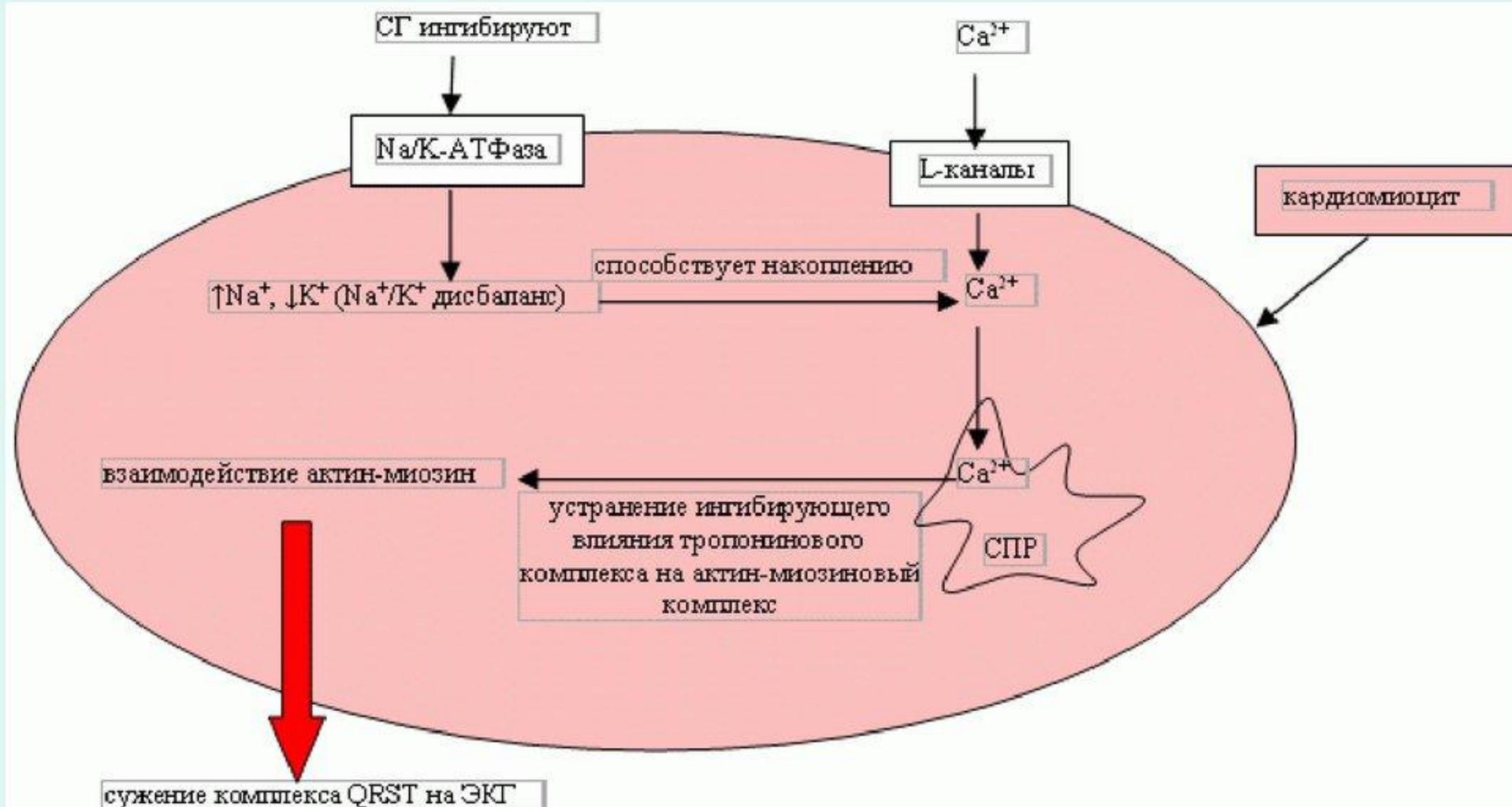
- **Источник получения:** СГ получают из ЛРС - из различных видов наперстянки (пурпуровой, ржавой и шерстистой), из строфанта (гладкого, Комбе), ландыша, горицвета, морского лука.
- **Строение:** СГ состоят из несахаристой части (агликона) и сахаров (гликона).
- Агликон имеет стероидную структуру циклопентанпергидрофенантрена (ЦППГФ) и у большинства гликозидов связан с ненасыщенным лактонным кольцом. Структура **агликона** определяет **фармакодинамические** свойства сердечных гликозидов, в том числе их главное действие - кардиотоническое. **Гликон** отвечает за **фармакокинетические** свойства (растворимость в воде, липидах и, как следствие, способность всасываться в кишечнике, биодоступность, способность к кумуляции, экскреция), который оказывает также влияние на активность и токсичность СГ.

Основные эффекты СГ на миокард

1. Положительный инотропный эффект (от греч. *inos* - волокно, мускул; *tropos* - направление) - увеличение силы сердечных сокращений (усиление и укорочение систолы). Этот эффект связан с прямым действием сердечных гликозидов на кардиомиоциты.

«**Мишенью**» для СГ является Na⁺, K⁺-АТФаза, локализованная в мембране кардиомиоцитов. Этот фермент осуществляет транспорт ионов Na⁺ из клетки в обмен на K⁺, который поступает в клетку.

Механизм действия СГ



Основные эффекты СГ на миокард

2. Отрицательный хронотропный эффект (от греч. *chronos* - время) - урежение сокращений сердца и удлинение диастолы, связанное с усилением парасимпатических влияний на сердце (повышением тонуса вагуса). Отрицательное хронотропное действие СГ устраняется *атропином*.

Вследствие урежения сердечных сокращений и удлинения диастолы создаются условия для восстановления энергетических ресурсов миокарда во время диастолы.

Основные эффекты СГ на миокард

3. Отрицательный дромотропный эффект (от греч. *dromos* - дорога). СГ оказывают как прямое, так и связанное с повышением тонуса блуждающего нерва, угнетающее влияние на проводящую систему сердца. СГ угнетают проводимость АВ-узла, уменьшают скорость проведения возбуждения от синусового узла («водителя ритма») к миокарду. В токсических дозах сердечные гликозиды могут вызвать полный атриовентрикулярный блок.

В больших дозах сердечные гликозиды повышают автоматизм кардиомиоцитов (повышается автоматизм в волокнах Пуркинье), что может привести к образованию эктопических (дополнительных) очагов возбуждения и появлению дополнительных внеочередных сокращений (экстрасистол).

Основные эффекты СГ на миокард

4. Положительный батмотропный эффект (греч. *bathmos* - порог) - в небольших дозах СГ снижают порог возбудимости миокарда в ответ на стимулы (увеличивают возбудимость миокарда).

При сердечной недостаточности СГ повышают силу и уменьшают частоту сокращений миокарда (сокращения становятся более сильными и редкими). При этом увеличивается ударный объем и сердечный выброс, улучшается кровоснабжение и оксигенация органов и тканей, увеличивается почечный кровоток и уменьшается задержка жидкости в организме, снижается венозное давление и застой крови в венозной системе. В результате исчезают отеки, одышка, повышается диурез. Кроме того, сердечные гликозиды оказывают прямое влияние на почки, это приводит к торможению реабсорбции натрия и усилению диуреза.

Биологическая стандартизация

- Поскольку СГ являются сильнодействующими веществами, а их препараты могут существенно различаться по активности, перед применением препаратов проводят их **биологическую стандартизацию** - оценку активности в сравнении со стандартным препаратом.
- Обычно активность препаратов определяют в опытах на лягушках и выражают в **лягушачьих единицах действия (ЛЕД)**.



- 1 ЛЕД соответствует минимальной дозе стандартного препарата, в которой он вызывает остановку сердца в систоле у большинства подопытных лягушек.
- Так, 1 г листьев наперстянки должен содержать 50-66 ЛЕД,
1 г дигитоксина - 8000-10 000 ЛЕД, 1 г целанида - 14 000-16 000 ЛЕД, а 1 г строфантина – 44 000-56 000 ЛЕД.
- Кроме того, используют кошачьи (КЕД) и голубиные (ГЕД) единицы действия.

Гликозидная интоксикация

- Сердечные гликозиды обладают **небольшой широтой терапевтического действия**, поэтому токсическое действие СГ (гликозидная интоксикация) проявляется довольно часто.
- При передозировке сердечных гликозидов возникают как кардиальные, так и экстракардиальные нарушения.

Основные кардиальные эффекты гликозидной интоксикации:

1) **АРИТМИИ** - часто в виде желудочковых экстрасистол (дополнительных сокращений), возникающих после определенного числа нормальных сердечных сокращений. Причина экстрасистолии связана со снижением в волокнах Пуркинье уровня ионов калия и повышением автоматизма, а также с чрезмерным повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

2) частичный или полный **ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫЙ БЛОК**, связанный с нарушением проведения импульсов по атриовентрикулярному узлу (вследствие усиления вагусных влияний на сердце).

!!! Наиболее частой причиной смерти при интоксикации сердечными гликозидами является ***фибрилляция (мерцание) желудочков.***

- При этом возникают беспорядочные несинхронные сокращения отдельных пучков мышечных волокон с частотой 450-600 в минуту, вследствие чего сердце перестает функционировать.

Основные некардиальные эффекты гликозидной интоксикации:

1. Диспепсия: тошнота, рвота (возникают в основном из-за возбуждения пусковой зоны рвотного центра);

2. Нарушение зрения (ксантопсия) - видение окружающих предметов в желто-зеленом цвете, связанное с токсическим действием сердечных гликозидов на зрительные нервы;

3. Психические нарушения - возбуждение, галлюцинации.

- Кроме того, отмечаются утомляемость, мышечная слабость, головная боль, кожные высыпания.
- Факторами, повышающими риск возникновения интоксикации, являются *гипокалиемия* и *гипомагниемия*.

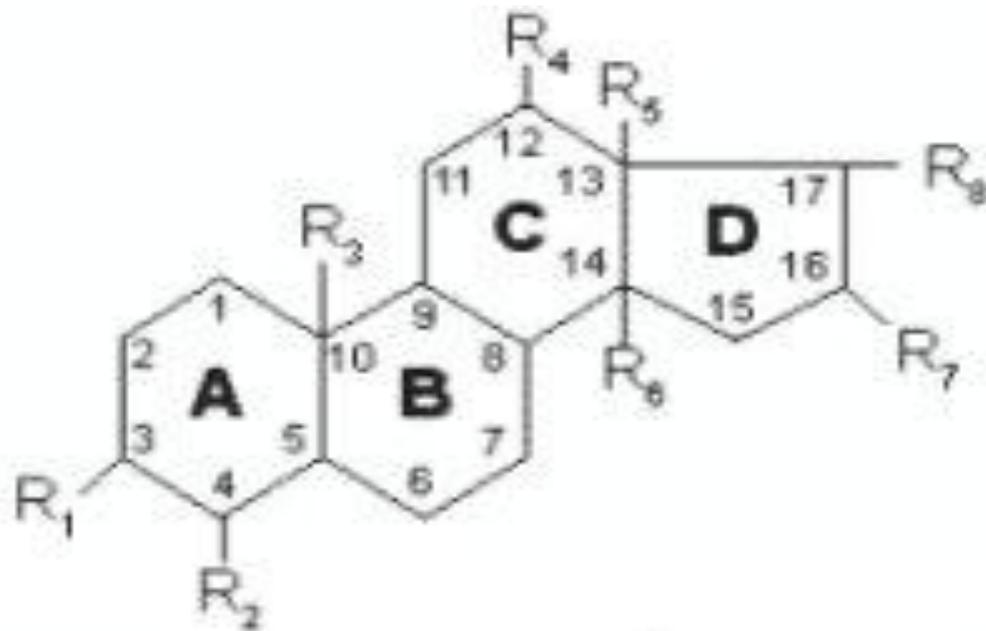
Для устранения токсических эффектов сердечных гликозидов применяют:

- 1) для устранения желудочковых экстрасистол - антиаритмические средства из группы блокаторов натриевых каналов (фенитоин, лидокаин), при предсердно-желудочковом блоке для устранения влияния вагуса на сердце назначают атропин;
- 2) для восполнения дефицита ионов магния и калия - препараты калия и магния (калия хлорид, «Панангин», «Аспаркам»); для связывания ионов кальция вводят внутривенно динатриевую соль ЭДТА;
- 3) для восстановления активности Na^+ , K^+ -АТФазы - донатор сульфгидрильных групп унитиол.



КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Сердечные гликозиды



циклопентанпергидрофенантрен

Дигитоксин

Это гликозид, содержащийся в листьях наперстянки пурпуровой (*Digitalis purpurea*), является липофильным неполярным соединением, поэтому почти полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность его составляет 95-100%.



- С белками плазмы крови связывается на 90-97%.
- Дигитоксин метаболизируется в печени и в виде метаболитов выводится с мочой, а также частично экскретируется с желчью в кишечник.
- Назначают дигитоксин внутрь в виде таблеток при **хронической сердечной недостаточности (ХСН) и наджелудочковых тахиаритмиях.**

- Препарат начинает действовать через 2-4 ч (латентный период) после приема, максимальный эффект отмечается через 8-12 ч, продолжительность действия после однократно введенной дозы составляет 14-21 день.
- Так как препарат в значительной степени связывается с белками, медленно инактивируется и выводится из организма, он обладает выраженной способностью к *материальной кумуляции*.

Дигоксин

Это гликозид наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*), по сравнению с дигитоксином обладает *меньшей липофильностью (большей полярностью)*.

Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность дигоксина при введении внутрь составляет 60-85%.



Дигоксин в меньшей степени, чем дигитоксин связывается с белками плазмы крови (на 25-30%). Метаболизируется дигоксин только в небольшой степени и в неизмененном виде (70-80% от принятой дозы) выводится почками.

Дигоксин - основной препарат сердечных гликозидов в клинической практике. Дигоксин применяется при наджелудочковых тахиаритмиях (мерцательная аритмия предсердий, пароксизмальная тахикардия).

- Назначают дигоксин внутрь (0,00025 г) и внутривенно. Дигоксин применяют при хронической и острой (вводят внутривенно) сердечной недостаточности.
- При хронической сердечной недостаточности (ХСН) препарат назначают внутрь в виде таблеток.
- Кардиотонический эффект при приеме внутрь развивается через 1-2 ч и достигает максимума в течение 8 ч. При внутривенном введении действие наступает через 20-30 мин и достигает максимума через 3 ч.
- В связи с меньшей способностью связываться с белками и более быстрым по сравнению с дигитоксином выведением из организма дигоксин меньше кумулирует.

Для лечения хронической сердечной недостаточности дигоксин применяют в дозах, обеспечивающих стабильную терапевтическую концентрацию в крови.

При этом вначале назначают нагрузочную («насыщающую») дозу, а затем малые поддерживающие дозы.

Индивидуальная «насыщающая» суточная доза сердечных гликозидов - доза, при которой достигается оптимальный эффект без признаков интоксикации.

ЛФ: 1) таблетки по 0,00025 г;

2) раствор д/в/в введ. 0,025% по 1 мл (в 100 мл 5% раствора глюкозы).



Ланатозид С (Целанид)

Это первичный гликозид из листьев наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*), по химической структуре, физико-химическим и фармакокинетическим свойствам сходен с дигоксином.

При введении внутрь всасывается несколько в меньшей степени (биодоступность составляет 30-40%).



Связывается с белками плазмы крови на 20-25%.
Метаболизируется с образованием дигоксина и метаболитов. Выводится почками в неизмененном виде, в виде дигоксина и метаболитов.

Показания к применению такие же, как у дигоксина.

Оказывает более «мягкий» эффект» (лучше переносится пожилыми больными).

ЛФ: 1) таблетки по 0,00025 г;

2) раствор д/в/в введ. 0,02% по 1 мл (в 20 мл 20% раствора глюкозы).

Строфантин К (Уабаин)

Это сердечный гликозид, выделенный из семян строфанта гладкого (*Strophanthus gratus*) и строфанта Комбе (*Strophanthus Kombe*) является полярным соединением, практически не всасывается из ЖКТ. Поэтому препарат вводят внутривенно.



- Действие препарата начинается через 5-10 мин, достигая максимума через 15-30 мин. Выводится почками в неизмененном виде. Полностью выводится из организма в течение 24 ч.
- Строфантин практически не связывается с белками плазмы крови и не кумулирует в организме.
- Препарат оказывает быстрое и короткое действие, превосходит по активности препараты наперстянки. Применяют при острой сердечной недостаточности, вводят внутривенно медленно в растворе глюкозы.

ДФ: раствор д/в/в введ. 0,025% по 1 мл
(в 10-20 мл 40% раствора глюкозы).



Коргликон

Препарат, содержащий сумму гликозидов из листьев ландыша (*Convallaria majalis*).

По характеру действия и фармакокинетическим свойствам близок к строфантину. Оказывает несколько **более продолжительное** действие.

Применяют при острой сердечной недостаточности (ОСН). Вводят внутривенно медленно (в растворе глюкозы).

ДФ: раствор д/в/в введ. 0,06% по 1 мл (в 10-20 мл 20% или 40% раствора глюкозы).



КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НЕГЛИКОЗИДНОЙ СТРУКТУРЫ

- Препараты негликозидной структуры появились в клинической практике в 80-е гг.
- Надежды на то, что эти кардиотонические средства заменят СГ при хронической сердечной недостаточности не оправдались, так как их длительное применение сопровождалось повышением летальности.
- Поэтому в настоящее время они в основном применяются кратковременно при острой сердечной недостаточности.

К кардиотоническим средствам негликозидной структуры относятся:

1. Агонисты β_1 -адренорецепторов:

- *β_1 -адреномиметики* - Добутамин (Добутрекс);

- *дофаминомиметики* - Допамин (Дофамин);

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы III типа:

- Милринон, Амринон.

Добутамин

Относительно избирательно стимулирует β_1 -адренорецепторы миокарда, вследствие чего **повышает силу и частоту сердечных сокращений** (при этом частота сокращений повышается в меньшей степени).

Препарат вводят внутривенно (капельно) при острой сердечной недостаточности. Из *побочных эффектов* возможны тахикардия, аритмия.



ЛФ:

1) порошок д/пригот. раствора д/в/в введ. во флаконах по 0,25 (разводят сначала в 10-20 мл воды

для инъекций, затем в 0,9% растворе NaCl);

2) раствор д/в/в введ. 5% по 5 мл (развести в 0,9% растворе NaCl до объема 500 мл.

Допамин

Препарат дофамина, который является предшественником норадреналина. Допамин стимулирует β_1 -адренорецепторы сердца и повышает силу и частоту сердечных сокращений.

Кроме того, стимулирует дофаминовые рецепторы, что приводит к расширению сосудов почек, сосудов внутренних органов.



- Это действие допамина проявляется уже в небольших дозах. В высоких дозах допамин стимулирует α 1-адренорецепторы, вызывает сужение периферических сосудов и повышение артериального давления.
- Применяют препарат при кардиогенном шоке, септическом шоке. Вводят внутривенно капельно.
- Препарат может вызвать тошноту, рвоту, сужение периферических сосудов, тахикардию, при превышении дозы - аритмии.
- ЛФ: раствор д/в/в введ. 4% по 5 мл (развести в 400 мл 0,9% раствора NaCl).

Милринон

Ингибитор фосфодиэстеразы III (фосфодиэстеразы цАМФ) вызывает увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ, предотвращая его превращение в 5-АМФ.

Это приводит к повышению концентрации ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах и усилению сокращений миокарда. Оказывает сосудорасширяющее действие.



- Показанием к применению является острая сердечная недостаточность (ОСН).
- Вследствие выраженных побочных эффектов, в том числе способности вызывать аритмии (аритмогенное действие), препарат используют редко.
- ЛФ: раствор д/в/в введ. 0,1% по 10 мл.