

**Фармакология лекарственных средств,
влияющих на кардиоваскулярную систему
Лекция I
(кардиотонические и антиаритмические
средства)**

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, сложности фармакологической коррекции осложнений и их исходов (инвалидизация, смертность) занимает первое место, по сравнению с заболеваниями других органов и систем. Согласно статистическим данным, в таких развитых странах, как США, Канада, Швейцария 30-35% от общей смертности приходится на заболевания сердечно-сосудистой системы. Согласно данным ВОЗ на сентябрь 2011 года, в 2008 году 17,3 миллиона людей скончалось от сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно прогнозу, в 2030 году численность смертей от ССЗ-ий приблизится к 23,6 миллионам.

**Классификация препаратов, применяемых при
заболеваниях сердечно-сосудистой системы
согласно принципам использования**

**Средства,
применяемые при
нарушениях
деятельности сердца**

**Средства, применяемые при
патологических состояниях,
сопровождающихся
изменениями артериального
давления**

Средства, применяемые при
нарушениях деятельности сердца

```
graph TD; A([Средства, применяемые при нарушениях деятельности сердца]) --> B([при сердечной недостаточности (кардиотонические средства)]); A --> C([при нарушениях ритма сердечных сокращений]); A --> D([при недостаточности кровоснабжения миокарда.]);
```

при сердечной
недостаточности
(кардиотонические
средства)

при нарушениях
ритма сердечных
сокращений

при
недостаточности
кровоснабжения
миокарда.

Средства, применяемые при
патологических состояниях,
сопровождающихся изменениями
артериального давления:

```
graph TD; A[Средства, применяемые при патологических состояниях, сопровождающихся изменениями артериального давления:] --> B[при артериальной гипертензии]; A --> C[при гипотензивных состояниях.];
```

при артериальной
гипертензии

при гипотензивных
состояниях.

Препараты, применяемые для профилактики и лечения сердечной недостаточности

1. Сердечные гликозиды (Дигиталисы)
2. Диуретики
3. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему
4. Вазодилататоры
5. β - адреноблокаторы
6. Препараты негликозидной структуры

Классификация препаратов сердечных гликозидов

Препараты наперстянки:

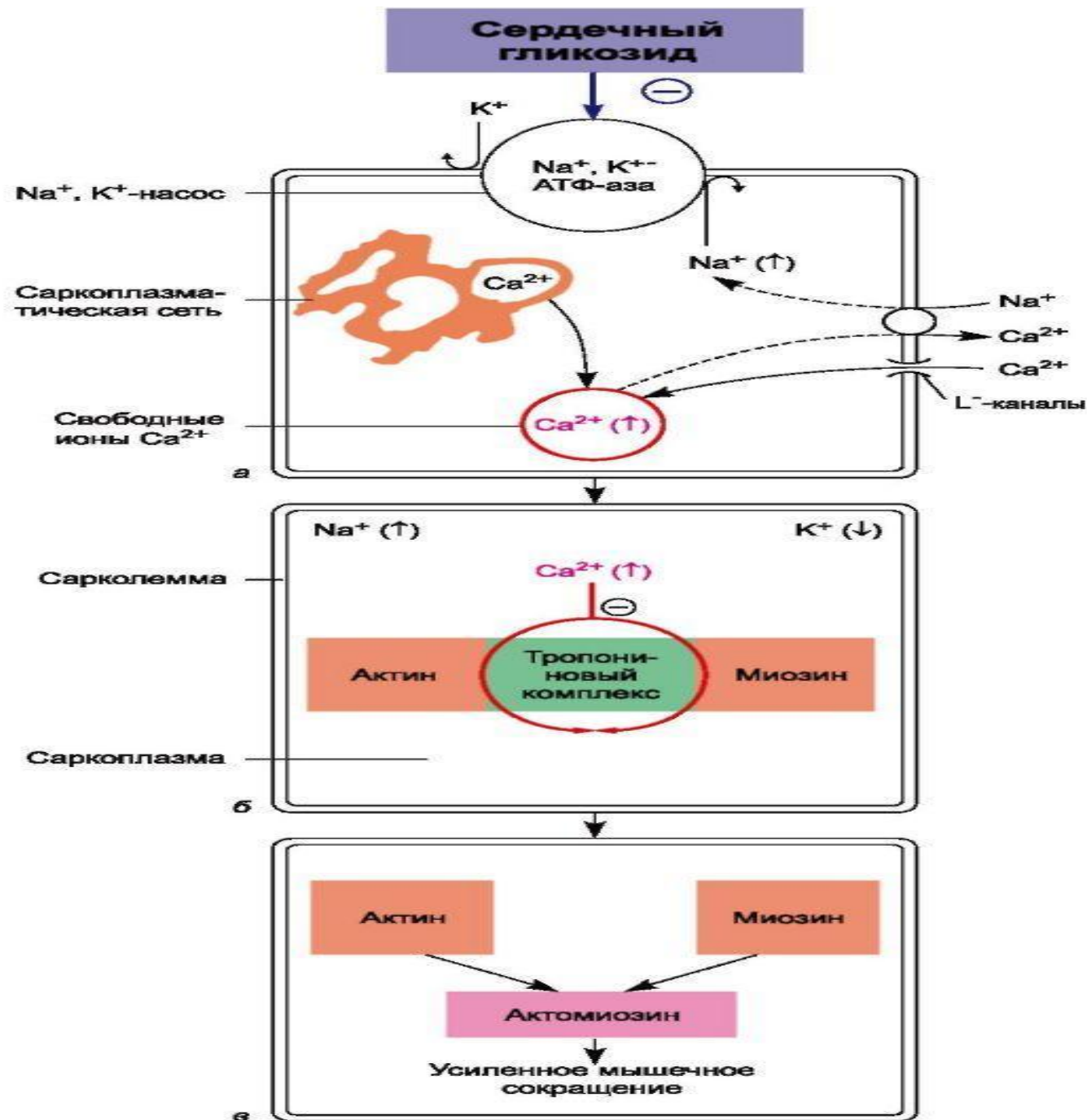
- пурпуровой - *Digitalis purpurea* – дигитоксин, кордигид, Порошок и настой наперстянки пурпурной
- шерстистой - *Digitalis lanata* - дигоксин, целанид (ланатозид)

Препараты ландыша - *Convallaria* – Настойка ландыша, коргликон

Препараты горицвета - *Adonis vernalis* - настой травы горицвета, адонизид

В мембране клеток миокарда имеется Na^+ , K^+ -АТФ-аза, система Na^+ - Ca^{2+} обмена, система Na^+ - H^+ обмена и медленные кальциевые каналы L-типа. Na^+ , K^+ -АТФ-аза регулирует проникновение внутрь клетки ионов K^+ и выход ионов Na^+ . Расщепление 1 молекулы АТФ обуславливает проникновение внутрь клетки 2 ионов K^+ и выход 3 ионов Na^+ . Клетка, теряя позитивный заряд, деполяризуется. Блокада Na^+ , K^+ -АТФ-азы опосредованно регулирует ток ионов Ca^{2+} . Уровень Ca в кардиомиоцитах подвергается циклическим изменениям: повышение в период систолы, понижение в состоянии диастолы. Транспортная система Na^+ , K^+ -АТФ-азы играет важную роль в повышении интрацеллюлярного уровня ионов Ca^{++} . Одним из механизмов регуляции проникновения и выхода ионов Na^+ и Ca^{2+} является указанный механизм-регуляция циклического двунаправленного движения ионов. В период поляризации (диастола) ионы Ca выходят наружу, в период деполяризации (систола) доставляются в клетку. Однонаправленное проникновение иона Ca сопровождается выходом 3 ионов Na в противоположном направлении. Блокада Na^+ , K^+ -АТФазы сердечными гликозидами, приводящая к повышению интрацеллюлярного уровня ионов Na , ускоряет проникновение ионов Ca в миофибриллы. В итоге сердечные сокращения усиливаются. В повышении уровня ионов Ca немаловажную роль играют так же потенциалзависимые кальциевые каналы, поддерживающие деполяризацию клетки. Открывающиеся в период деполяризации, эти каналы повышают проникновение ионов кальция в клетку, еще больше в период систолы. Внутриклеточное повышение ионов кальция Ca^{2+} приводит к понижению уровня рН (уровень H^+ повышается). В результате активизируется транссарколемная транспортная система, повышается проникновение внутрь клетки ионов натрия, а так же выход ионов H^+ , что также приводит к повышению интрацеллюлярного уровня ионов Ca . В развитие положительного инотропного действия участвуют и внеклеточные механизмы. Блокируя нейрональный захват норэпинефрина адренергическими нервными окончаниями (re-uptake), сердечные гликозиды повышают уровень нейротрансммиттера в синаптической щели. В результате норэпинефрин ускоряет проникновение ионов Ca^{++} по медленным кальциевым в клетки миокарда. Сердечные гликозиды, блокируя фермент фосфодиэстеразу, предотвращают расщепление АТФ, выполняющего роль энергетического субстрата, что играет важную роль в формировании инотропного действия.

Механизм действия сердечных гликозидов



Методы дигитализации

Быстрая
дигитализация

Умеренно быстрая
дигитализация

Медленная
дигитализация

Быстрая дигитализация

Быстрая дигитализация, рассчитанная на создание "насыщающей" концентрации препарата в течение первых 24-36 часов. Для этого требуются большие дозы препарата и потому нередко возникают токсические побочные явления. Пользуются этим методом редко (только в клинических условиях)

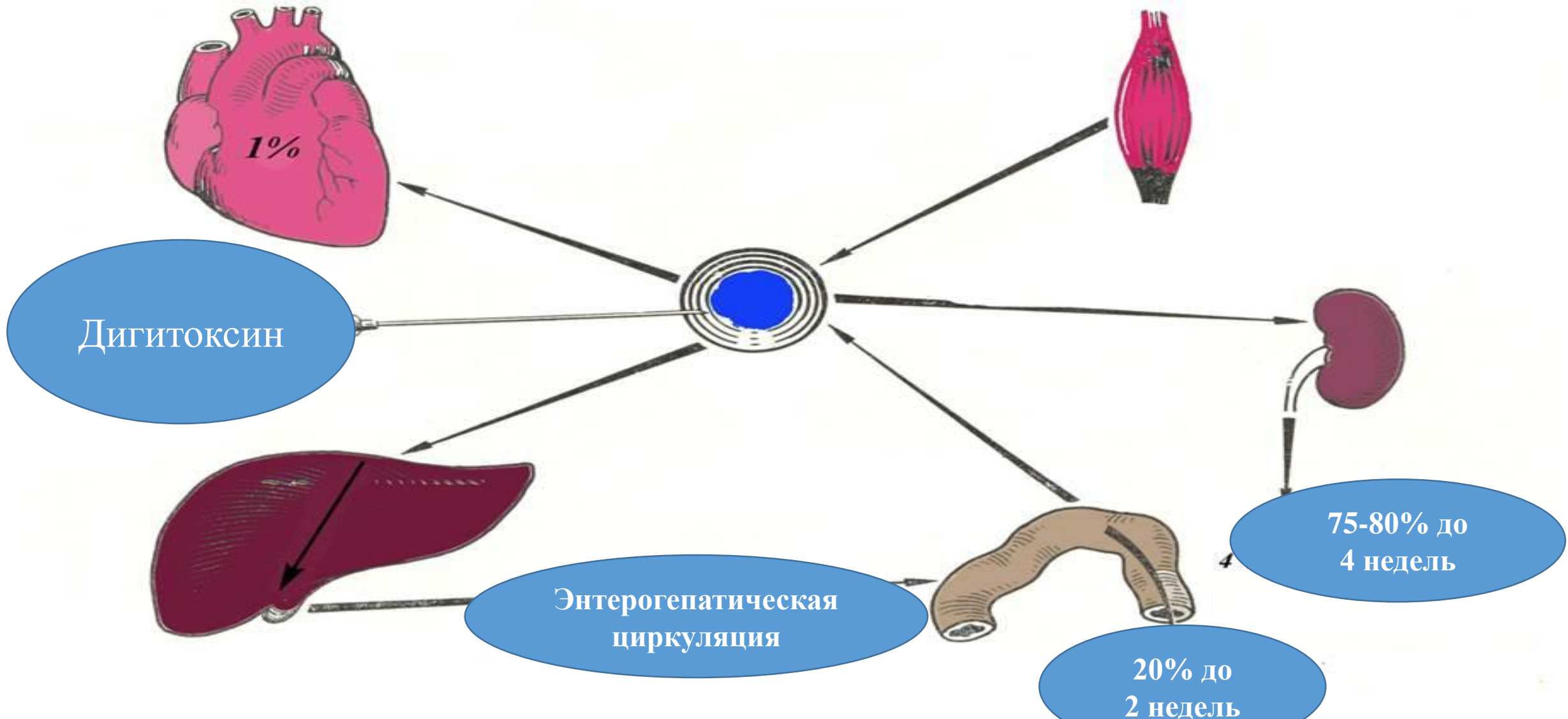
Умеренно быстрая дигитализация

Умеренно быстрая дигитализация предусматривает применение средних доз с наступлением эффекта через 3-5 дней. Это наиболее широко используемый метод.

Медленная дигитализация

Метод медленной дигитализации малыми дозами препарата, при котором достижение "насыщающей" концентрации сердечного гликозида происходит в течение более 5 суток. Медленная дигитализация является самым бережным из всех методов "насыщения" организма сердечными гликозидами, при котором минимальна вероятность развития побочных эффектов.

Фармакокинетические особенности дигитоксина



Отравление сердечными гликозидами

ЖКТ	анорексия, диспепсия
Сердце	Брадикардия. AV блокада, фибриляция желудочков
Глаза	Ретробульбарный неврит, ксантопсия, макропсия
ЦНС	Галлюцинации, афазия, бессонница, головные боли
Почки	уменьшение диуреза

Диуретики

Диуретики являются одними из основных средств в лечении сердечной недостаточности. Лечебный эффект диуретиков обусловлен уменьшением преднагрузки (венозный возврат) за счет устранения гиперволемии. Длительная терапия диуретиками не рекомендуется, так как нарушается почечный кровоток, усиливается азотемия и что приводит к обострению заболевания. Лечение проводят тиазидными диуретиками. При уменьшении уровня креатинина ниже 30 назначают фуросемид. Диуретики комбинируют с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). В тяжелых случаях к комбинациям иАПФ+ тиазиды, иАПФ+ фуросемид добавляется антагонист альдостерона- спиронолактон. В данном случае спиронолактон устраняет гипокалиемию, обусловленную указанными диуретиками.

Антагонисты ангиотензина

Ингибиторы АПФ- каптоприл эналаприл лизиноприл беназеприл силазаприл периндоприл трандолоприл рамиприл кинаприл моексиприл- назначаются перорально, обычно с диуретиками. Нарушая образование ангиотензина II и альдостерона, вазопрессина, ингибиторы АПФ вызывают расширение сосудов и повышение выведения из организма воды и ионов Na. Устраняют желудочковые аритмии, не вызывают развития рефлексорной тахикардии. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (лозартан, валзартан, ирбезартан, телмизартан, эпрозартан) являются альтернативой ингибиторам АПФ. На фоне этих препаратов не развивается сухой кашель, так как они не влияют на метаболизм брадикинина и других медиаторов

Вазодилататоры

В основе кардиотонического действия вазодилататоров лежит расширение сосудов, уменьшение их периферического сопротивления, уменьшение преднагрузки на сердце, а также постнагрузки, что обуславливает их применение как в качестве монотерапии, а также и в комбинации с диуретиками. Вазодилататоры эффективны как при острой, так и при хронической сердечной недостаточности. (наиболее часто используемые препараты при острой сердечной недостаточности - нитроглицерин и натрия нитропруссид; оба препарата вводятся инфузионно, внутривенно. При хронической сердечной недостаточности используют пероральные формы вазодилататоров, например, гидралазин, нифедипин, нитроглицерин, изосорбит, празозин.

β-адреноблокаторы

Применение β-блокаторов при сердечной недостаточности обусловлено следующими эффектами:

- устранение опасных для жизни аритмий, приводящих к изменениям в миокарде, обусловленных гиперактивностью симпатической системы
- уменьшение гипертрофии левого желудочка, сокращение его размеров и предотвращение дилатации
- снижение стресса и восстановление энергетического обеспечения миокарда

Карведилол является единственным представителем β-блокаторов, применяемый при сердечной недостаточности. Карведилол является неселективным β-блокатором, так как блокируя α₁ адренорецепторы, вызывает вазодилатацию. Является вспомогательным препаратом для средств первой линии, применяемых при систолической дисфункции на фоне сердечной недостаточности, таких как антагонисты ангиотензина, сердечные гликозиды, диуретики.

Кардиотоники негликозидной природы

Препараты данной группы отличаются от сердечных гликозидов по химической структуре. Согласно механизму действия и фармакологическим особенностям делятся на 2 группы:

Ингибиторы фосфодиэстеразы:

Амринон Милринон
Эноксимон Пироксимон
Пимобендан Лопринол

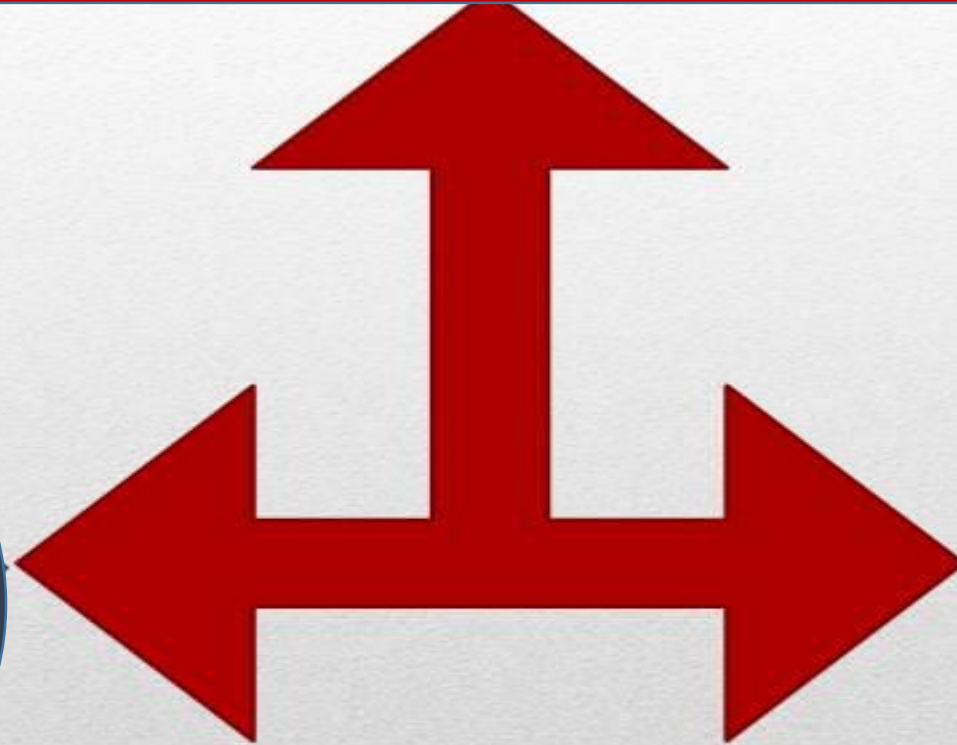
β –адреномиметики

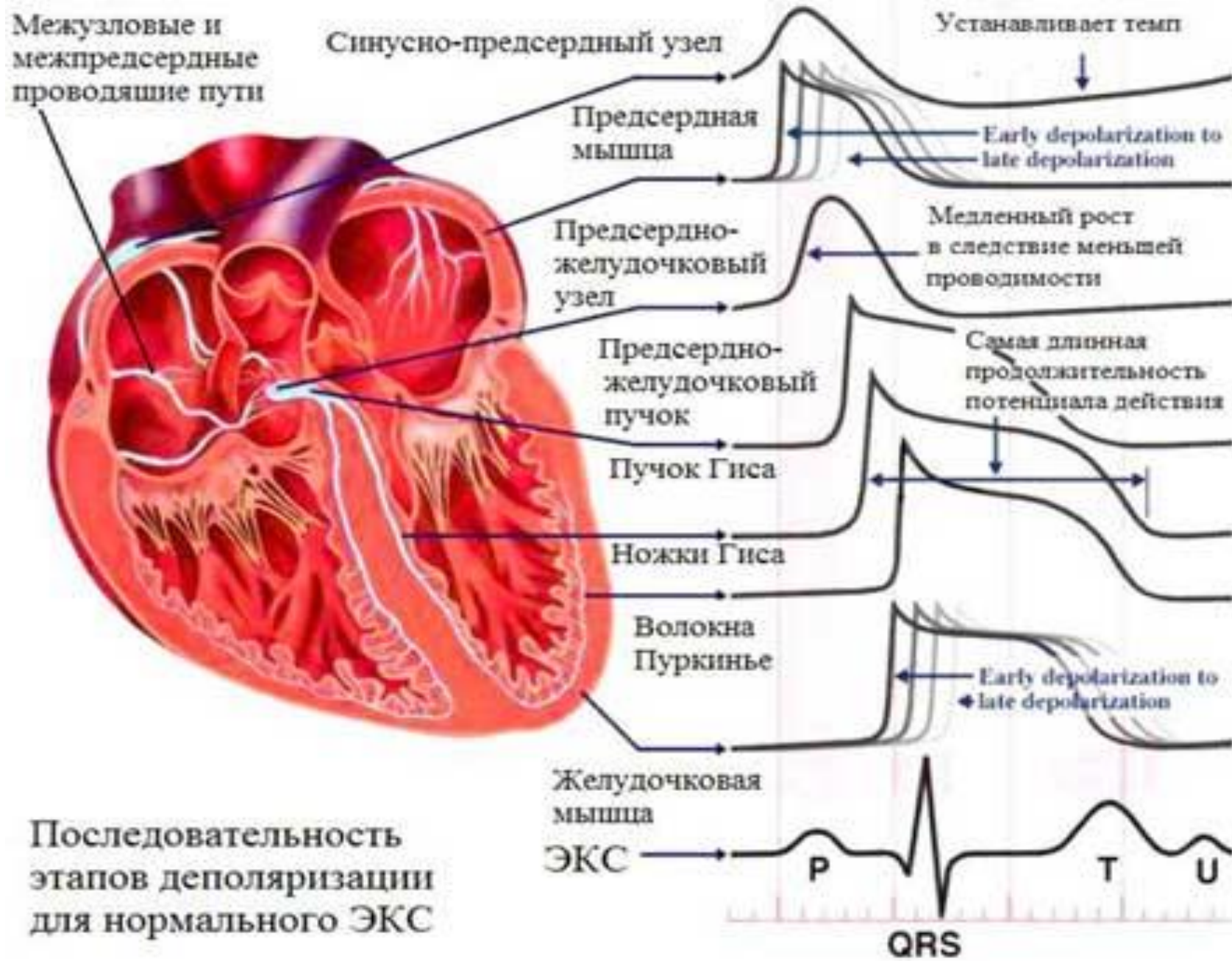
Дофамин
Добутамин
Допексамин

Противоаритмические препараты

Применяемые
при
тахикардиях

Применяемые
при
брадикардиях





0 фаза – быстрой деполяризации – продолжительность миллисекунды, обусловлена массивным или (взрывообразным) входом ионов Na^+ внутрь клетки через быстрые натриевые каналы.

1 фаза – овершут, обусловлена выходом ионов K^+ из клетки и частичным поступлением ионов Cl^- внутри клетки.

2 фаза – плато, обусловлена входом ионов Ca^{2+} через медленные каналы как из гликокаликса, так и из саркоплазматического ретикулума.

3 фаза – реполяризации. Направлена на восстановление ионного потенциала, при этом ионы Na^+ выходят из клетки, а ионы K^+ поступают внутрь клетки. Фазы потенциала действия:

4 фаза обусловлена входом ионов Na^+ и Ca^{2+} через медленные каналы, приводит к уменьшению потенциала покоя до критической величины.

Препараты, применяемые при тахиаритмиях

- I. Блокаторы натриевых каналов (мембранстабилизаторы):
 - I А Хинидина сульфат, Прокаинамид, Дизопирамид, Аймалин
 - I В Лидокаин, Фенитоин, Мексилетин, Токаинид
 - I С Пропафенон, Флекаинид, Лоркаинид, Энкаинид
- II. Блокаторы калиевых каналов: Амиодарон, Бретилиям, Соталол, Дофетилид
- III. Блокаторы кальциевых каналов L-типа: Верапамил, Дилтиазем
- IV. β -адреноблокаторы: Пропранолол, Метопролол, Атенолол, Эсмолол, Тимолол, Ацебутолол
- V. Препараты различных групп:
 - Va Сердечные гликозиды: Дигоксин, Дигитоксин, Целанид, Строфантин К
 - Vb Препараты калия: Калия хлорид, Панангин, Аспаркам
 - Vc Магнийсодержащие препараты: Магния сульфат
 - Vd Производные пурина: Аденозин

Препараты, применяемые при брадиаритмиях



**М-холиноблокаторы:
Атропина сульфат**



**β -адреномиметики
Изопротеренол
(изопреналин)**