

Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему.

Для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы применяют очень большое количество самых разнообразных по механизму и точке приложения действия лекарственных средств. Среди них выделяют большую группу ЛС, непосредственно влияющих на тонус сосудов, сократительный статус сердечной мышцы, проводящую систему сердца и т.д. Не менее важную роль в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы играют и ЛС, оптимизирующие реологические свойства крови (антикоагулянты прямого и непрямого действия, антиагреганты и т.д.), нормализующие липидный спектр крови (анти- или гиполипидемические ЛС), корригирующие уровень солей и воды в организме (мочегонные ЛС). Помимо этого, для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы в клинике широко используют обезболивающие и психотропные ЛС (ненаркотические и наркотические анальгетики, транквилизаторы, антидепрессанты, седативные ЛС).

Средства, действующие на ССС, могут быть разделены на несколько групп:

- 1. ЛС, увеличивающие сократительный статус сердечной мышцы - кардиотонические средства (сердечные гликозиды, негликозидные кардиотоники).**
- 2. ЛС, понижающие сократительный статус сердечной мышцы (блокаторы β -адренорецепторов – гипертензивные средства).**
- 3. ЛС, влияющие на ритмическую активность сердечной мышцы (антиаритмические препараты).**
- 4. ЛС, влияющие на коронарное кровообращение (антиангинальные препараты- нитраты, блокаторы ионов кальция).**
- 5. ЛС, влияющие на микроциркуляцию сосудов (ангиопротекторы) и гиполипидемические средства.**
- 6. ЛС, улучшающие реологические свойства крови (ингибирующие и стимулирующие свертывание крови).**
- 7. ЛС, увеличивающие выведение из организма солей, воды, химических веществ (мочегонные или диуретические средства).**

1. ЛС, увеличивающие сократительный статус сердечной мышцы - кардиотонические средства (сердечные гликозиды, негликозидные кардиотоники).

Основными ЛС для лечения хронической сердечной недостаточности являются сердечные гликозиды. По своей химической структуре сердечные гликозиды представляют собой соединения, состоящие из гликона (сахара) и агликона (несахарной части). Кардиотоническое действие сердечных гликозидов обусловлено в молекуле агликона, а их фармакологическое свойство связано с особенностями химического строения сахаров.

К растениям, содержащим сердечные гликозиды, относятся разные виды *наперстянки* (*Digitalis purpurea* L., *Digitalis lanata* Ehrh. и др.), *горюцвета* (*Adonis vernalis* L. в др.), ландыш (*Convallaria majalis* L.), *обвойник* (*Periploca graeca* L.), разные виды *Желтушника* (*Erysimum capescens* Roth., *Erysimum cheiranthoides* L. и др.), *строфанта* (*Strophanthus gratus*, *Strophanthus Kombe*), олеандр (*Nerium oleander* L.), *Морозник* (*Helleborus purpurascens* Wet K), *джут длинноплодный* (*Conchocorus olitorius* L.), *харг кустарниковый* (*Gomphocarpus fruticosus* A Br.) и др. ,

Механизм действия сердечных гликозидов связан с активностью фермента аденозинтрифосфатазы, или АТФазы, которая обеспечивает транспорт ионов калия, натрия, кальция. Они нормализуют нарушенный энергетический и электролитный обмен в сердечной мышце, способствуют усвоению креатинфосфата, использованию сердцем АТФ, увеличивают содержание гликогена в сердечной мышце и др. В результате этого проявляется терапевтический эффект сердечных гликозидов, который выражается в следующих изменениях работы сердца: .

- 1) Усиливается сила сердечных сокращений; систола становится более энергичной и короткой по времени; увеличивается ударный объем крови;
- 2) диастола становится более продолжительной, в камеры сердца поступает больше крови, ритм сердца урежается;
- 3) замедление проводимости импульсов проявляется в отношении предсердно-желудочковых узла и пучка.

Сердечные гликозиды подразделяют на три группы:

1. гликозиды длительного действия, при введении которых максимальный эффект при приеме внутрь развивается через 8-12 час и продолжается до 10 дней и более. При внутривенном введении наступает действие через 30-90 мин, максимальный эффект проявляется через 4-8 ч. К этой группе относятся гликозиды наперстянки пурпурной (дигитоксин, кордигит и др.), обладающие выраженной кумуляцией.

2. гликозиды средней продолжительности действия, при введении которых максимальный эффект проявляется через 5-6 ч и длится в течение 2-3 дней. При внутривенном введении наступает действие через 15-30 мин, максимальный эффект проявляется через 2-3 Ч. К этой группе относятся гликозиды наперстянки шерстистой (дигоксин, лантозид, целанид). обладающие умеренной кумуляцией. Таким свойством обладают также

гликозиды наперстянки ржавой (дигален-нео) и горицвета (адонизид, экстракт горицвета сухой, в составе – кардиовален, адонис-бром).

3. гликозиды быстрого и короткого действия - препараты экстренной помощи. Вводят только внутривенно, эффект наступает через 7-10 мин. Максимальное действие проявляется через 1-1,5ч и длится до 12-24 ч. К этой группе относятся гликозиды строфанта (строфантин) и ландыша (коргликон), практически не обладающие кумулятивными свойствами.

Лечение сердечными гликозидами начинают с больших доз, назначаемых больным в течение 3-6 дней (фаза насыщения), до получения четкого терапевтического эффекта: уменьшения застойных явлений, устранения отеков, одышки, улучшения общего состояния больного. Затем дозу уменьшают и назначают поддерживающие дозы (фаза поддержания), обеспечивающие эффективную и безопасную терапию, при учете индивидуальных особенностей больного.

Осложнения при назначении сердечных гликозидов могут наступить в результате передозировки, при кумуляции, дефиците калия в организме, индивидуальной повышенной чувствительности к гликозидам; Все эти побочные эффекты связаны с передозировкой сердечных гликозидов, которая обусловлена их *крайне малой терапевтической широтой*. Практически те или иные симптомы интоксикации сердечными гликозидами возникают у каждого четвертого пациента, получающего препараты данной группы.

Они проявляются в виде различных аритмий (требуется ЭКГ-контроль), иногда диспептических расстройств (тошнота, рвота). В случае передозировки сердечных гликозидов следует назначать препараты калия: панангин, аспаркам, калия хлорид в порошке (с осторожностью - *вызывает раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта, вплоть до изъязвлений*, поэтому лучше ввести стерильный раствор калия хлорида в\в). Помимо этого в/м вводят унитиол (5-10 мл 5 %-го раствора), который образует с сердечными гликозидами неактивный комплекс, выводящийся с мочой

По интенсивности клинического проявления интоксикацию сердечными гликозидами подразделяют на 3 степени.

I степень токсичности (легкая) проявляется умеренной брадикардией, слабостью; на ЭКГ отмечается удлинение интервала PQ, незначительное снижение сегмента ST (в этом случае отмена сердечных гликозидов не требуется, необходимо лишь корректировать их дозы).

II степень токсичности (средняя) проявляется: анорексией, тошнотой, диареей, головными болями, болями в нижней половине лица, брадикардией; на ЭКГ отмечается АВ...блокада I-II степени, резкое снижение сегмента ST, инверсией зубца T, экстрасистолия. Лечение: отмена препарата, промывание желудка, прием per os - танина, активированного угля, солевых слабительных. Освобождение ЖКТ от сердечных гликозидов проводится при любых способах их введения, так как они выделяются в кишечник с желчью, где благодаря кишечно-печеночной рециркуляции вновь всасываются в кровь. Помимо этого в/м вводят унитиол

(5-10 мл 5 %-го раствора), который образует с сердечными гликозидами неактивный комплекс, выводящийся с мочой, а также препараты калия или поляризующую смесь (см. стр. 60).

III степень токсичности (тяжелая) проявляется симптомами сердечной и коронарной недостаточности, неудержимой рвотой, нарушениями зрения (нечеткость изображения, желтые и зеленые пятна, светящийся ореол вокруг отдельных предметов, диплопией, т.е. двоением в глазах); афазией (нарушением речи), галлюцинациями, судорогами; на ЭКГ отмечается АВ-блокада III степени, предсердная и узловая экстрасистолия, суправентрикулярная тахикардия. Лечение: отмена сердечных гликозидов; назначение негликозидных кардиотоников (допамин, глюкагон - подробно см. стр. 264, 267); в/м унитиол (5-10 мл 5 %-го раствора); поляризующая смесь, соли магния; ЛС, понижающие в крови и миокарде содержание ионов Ca^{++} - натрия цитрат или трилон Б; ЛС, устраняющие симптомы интоксикации: противорвотные, антиаритмики (лидокаин, верапамил, атропин), при гипотонии мезатон, при судорогах, бреде, галлюцинациях - аминазин, фенobarбитал и др.

Показания к применению

. Острая и хроническая сердечная недостаточность, развившаяся вследствие нарушения сократительной функции сердца (например, на фоне миокардита, постинфарктного коронарокардиосклероза и т.д.) или перегрузки сердца кровью (например, на фоне недостаточности клапанного аппарата сердца и т.д.). Однако следует помнить, что сердечные гликозиды малоэффективны, а в некоторых случаях и противопоказаны: при сердечной недостаточности, развившейся в результате перегрузки сердца давлением - например, при коарктации аорты, стенозе легочной артерии. Сердечные гликозиды также не эффективны при сердечной недостаточности, вызванной амилоидозом сердца, экссудативным перикардитом, опухолями сердца и т.д.

. Профитактика и лечение суправентрикулярной тахикардии и тахиаритмии.

. Перевод пароксизмальной мерцательной аритмии в постоянную форму.

. Контроль ЧСС при постоянной форме мерцательной аритмии. В основе антиаритмического действия сердечных гликозидов лежит их отрицательное дромотропное действие, т. е. способность замедлять время проведения импульса по предсердиям сердца и АВ-узлу.

Противопоказания

Относительные: резкая брадикардия; групповая экстрасистолия; выраженная гипокалиемия; выраженная гиперкальциемия; АВ-блокада II-III степени.

Абсолютные: гипертрофическая кардиомиопатия; интоксикация сердечными гликозидами; синдром WPW (сердечные гликозиды, снижая проведение по атриовентрикулярному узлу, облегчают проведение импульсов по добавочным проводящим путям в обход атриовентрикулярного узла и, тем самым, провоцируют развитие

пароксизмальной тахикардии); тиреотоксикоз; желудочковая экстрасистолия; фибрилляция желудочков сердца; амилоидоз сердца; клапанный стеноз с резким снижением сердечного выброса.

Особую сложность представляет вопрос использования сердечных гликозидов при остром инфаркте миокарда. Сердечные гликозиды, повышая сократительный статус сердечной мышцы, увеличивают потребность сердца в кислороде и могут способствовать увеличению зоны ишемического повреждения. Кроме того, повышая тонус коронарных артерий, они могут ухудшить кровоснабжение ишемизированных отделов миокарда и также увеличить зону ишемического повреждения. Поэтому при остром инфаркте миокарда их применяют только по жизненным показаниям, требующим экстренного повышения сократительного статуса сердечной мышцы (отек легких, кардиогенный шок), т.е. в тех случаях, когда другие ЛС неэффективны.

Взаимодействие с другими группами ЛС

Ввиду развития гипокалиемии сердечные гликозиды опасно комбинировать с тиазидными и петлевыми мочегонными ЛС. Помимо этого возможно развитие гиперкальциемии и гипомагниемии. Адреномиметики (адреналин, норадреналин и др.), метилксантины (теофиллин и др.) повышают чувствительность миокарда к сердечным гликозидам и повышают риск развития гликозидной интоксикации. нестероидные противовоспалительные ЛС (ацетилсалициловая кислота, бутадион, индометацин и др.), антиаритмик IA класса хинидин, прямые (гепарин) и непрямые (неодикумарин, синкумар, фенилин и др.) антикоагулянты, сульфаниламиды (сульфадиметоксин, сульфацилпиримидин и др.) вытесняют сердечные гликозиды из связи с белками плазмы крови, увеличивают концентрацию их свободной фракции и повышают риск развития гликозидной интоксикации. Антацидные ЛС (альмагель, маалокс и др.), антилипидемическое ЛС - холестирамин, антибиотики - аминогликозиды и тетрациклины, образуют в кишечнике с сердечными гликозидами невсасывающиеся комплексы и резко понижают их биодоступность. ЛС - индукторы метаболизма (фенобарбитал, бутадион, рифампицин и др.), ускоряют биотрансформацию сердечных гликозидов в печени и понижают их эффективность.

Синергистами сердечных гликозидов являются препараты калия, витамины группы В, Е, анаболические стероиды (неробол и др.), калия оротат, рибоксин, карнитин и другие. Их комбинация рациональна. Совместное назначение сердечных гликозидов с калийсберегающими мочегонными ЛС рационально для профилактики гипокалиемии. В тех случаях, когда у больных с НК эффект сердечных гликозидов недостаточен, возможна их комбинация с ингибиторами АПФ и тиазидными или петлевыми мочегонными ЛС.

К негликозидным кардиотоническим ЛС относятся препараты, обладающие различными механизмами действия и неоднородные по своей химической структуре. Их можно классифицировать следующим образом:

- ЛС (амринон, милринон), повышающие в клетке уровень ионов Ca^{+2} , что ведет к существенному увеличению сократимости сердечной мышцы, т. е. *положительному инотропному* эффекту.

Помимо положительного инотропного действия, препараты этой группы оказывают прямое миолитическое действие, понижают тонус гладкой мускулатуры артериол и вен, тем самым снижают пред- и постнагрузку на миокард. Положительной особенностью действия препаратов является то, что увеличение минутного объема сердца происходит без увеличения ЧСС, т.е. без повышения потребности сердца в кислороде. Препараты этой группы также понижают давление в легочной артерии.

Фармакокинетика

Плохо всасываются в ЖКТ. Применяются только парентерально - в/в; начало действия после введения - через 1-2 мин, максимальный эффект - через 5-10 мин после начала инфузии, продолжительность действия после окончания инфузии – 10-20 мин. Метаболизируются в печени. Выводятся с мочой.

Показания к применению

Кратковременная (не более суток) терапия тяжелых форм НК у пациентов, не поддающихся лечению другими кардиотоническими лс. Однако при острой сердечной недостаточности, развившейся на фоне ОИМ, препараты этой группы не применяют в виду их проаритмического действия.

Способ применения и дозы

Амринон. Вводят болюсом в/в струйно 0,75 мг/кг в течение 2-3 мин с последующей инфузией 5-10 мкг/кг/мин. Струйное в/в введение можно повторить через 30 мин. Максимальная суточная доза - 10 мг/кг.

Милринон. Вводят болюсом в/в струйно 50 мкг/кг в течение 10 мин с последующей инфузией 0,375-0,75 мкг/кг/мин. Максимальная суточная доза - 1,13 мг/кг.

Побочное действие

Гипотония (при совместном применении с периферическими вазодилататорами); проаритмическое действие; нарушение функции печени; тромбоцитопения.

Противопоказания, Я

Тяжелые формы стеноза аорты; субаортальный стеноз у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией; недавно перенесенный инфаркт миокарда.

- стимуляторы глюкагоновых рецепторов миокарда (глюкагон).

Глюкагон – полисахарид, вырабатывается поджелудочной железой, является физиологическим антагонистом инсулина, повышает содержание са-

хара в крови. Этот эффект связан с его способностью стимулировать глюкагоновые рецепторы I типа (G1), расположенные на мембранах клеток печени и скелетной мускулатуры, в результате чего в этих клетках происходит быстрый распад гликогена до глюкозы.

Глюкагон также обладает способностью стимулировать глюкагоновые рецепторы II типа (G2), расположенные в миокарде. Их стимуляция приводит к усилению сократительной способности миокарда, увеличению ЧСС, повышению автоматизма синоатриального и атриовентрикулярного узлов, улучшению проведения по проводящей системе сердца, расширению коронарных сосудов. т. е. глюкагон действует подобно (β -адреностимуляторам, но реализует свои эффекты не через (β -рецепторы, а через глюкагоновые рецепторы.

В связи с гипергликемической активностью глюкагон увеличивает выход ионов K^+ из клеток в кровь, однако в связи с рефлекторным увеличением выработки инсулина калий вновь входит в клетки миокарда и уровень его в крови уменьшается.

Помимо этого, глюкагон обладает противоаритмической и спазмолитической активностью, способствует высвобождению катехоламинов.

Фармакокинетика. Обладает низкой биодоступностью. Применяется только парентерально. При в/в введении: начало действия через 45-60 с, максимальный эффект - через 2-5 мин, продолжительность действия после окончания инфузии - 10-25 мин. При в/м введении: начало действия - через 4-7 мин, максимальный эффект - через 9~ 17 мин, продолжительность действия - 12-32 мин. Биотрансформируется в печени. Выводится с желчью и мочой.

Способ применения и дозы. В качестве кардиотонического средства - в/в струйно 0,005-0,15 мг/кг (при передозировке (β -блокаторов); 2 мг в/в (при передозировке антагонистов ионов Ca^{++}), а затем в/в капельно со скоростью 1-5 мг/час (поддерживающая доза подбирается индивидуально в зависимости от тяжести состояния больного).

Побочное действие. Тошнота, рвота (редко). Осторожно следует применять пациентам с легочным сердцем ввиду возможности повышения давления в малом кругу кровообращения и больным, страдающим сахарным диабетом.

Противопоказания. Гипергликемия; инсулинома, так как возможно развитие парадоксальной гипогликемии; феохромоцитомы - в связи с выбросом катехоламинов возможно развитие гипертонического криза.

- стимуляторы β -адренорецепторов (допамин, добутамин);

Допамин - в основе механизма действия препарата лежит его способность, оказывать прямое стимулирующее действие на (βI -адренореактивные рецепторы миокарда. На α -адренорецепторы в среднетерапевтических дозах практически не влияет. Оказывает выраженное положительное инотропное действие, т.е. обладает кардиотоническим эффектом. Положительное хронотропное действие выражено слабо. Вследствие этого, так как препарат не вызывает значимого изменения частоты сердечных сокращений, при его

введении потребность миокарда в кислороде существенно не увеличивается. На тонус сосудов почек не влияет, однако вследствие увеличения ударного и минутного объемов сердца кровоснабжение почек может увеличиться. Препарат не влияет на уровень диастолического АД, но несколько повышает уровень систолического АД. Однако следует помнить, что у пациентов с высокими цифрами АД в анамнезе возможно существенное увеличение АД.

Фармакокинетика. Начало действия - через 1-2 мин от момента начала инфузии, максимальный эффект - с 10-й минуты, продолжительность действия после окончания инфузии - 3-10 мин.

Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

Следует избегать попадания препарата под кожу ввиду возможности развития некроза.

В том случае, если произошло попадание допамина под кожу, место попадания обкалывают 1 мл α -адреноблокатора фентоламина, растворенным в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Побочное действие. Большие дозы вызывают спазм периферических сосудов, тахикардию, желудочковую экстрасистолию, появление узлового ритма, стенокардические боли, нарушение дыхания, головную боль, психомоторное возбуждение и другие признаки адреномиметического действия,

Противопоказания. Феохромоцитома. Нарушения ритма сердца.

Взаимодействие с ЛС других групп. Не следует совместно применять допамин с антидепрессантами - ингибиторами МАО(инказан, ниаламид), а также с циклопропаном и галогенсодержащими средствами ДЛН наркоза (фторотан, трихлорэтилен). Допамин несовместим с алкалоидами спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин и др.). Допамин усиливает эффекты адреномиметиков и петлевых диуретиков.

2. ЛС, понижающие сократительный статус сердечной мышцы (блокаторы β -адренорецепторов – гипертензивные средства).

β -адреноблокаторы по своей химической структуре в определенной мере близки к катехоламинам (*адреналин, норадреналин*), в силу чего препараты этой группы взаимодействуют с β_1 - и β_2 -адренореактивными структурами, расположенными как в сердечно-сосудистой системе, так и в других органах и тканях, и препятствуют активирующим воздействиям на них адреналина.

По особенностям влияния β -адреноблокаторов на подтипы β -адренореактивных структур различают:

препараты, блокирующие β_1 - и β_2 -адренорецепторы, т.е. неселективные или неизбирательные β -адреноблокаторы (*пропранолол- анаприлин, обзидан, пиндолол- вискен, окспренолол- тразикор, надолол- коргард*);

препараты, блокирующие только β -адренореактивные структуры сердца, т.е. селективные или избирательные β_1 -адреноблокаторы (*атенолол, метопролол – вазокардин спесикор, беталок, талинолол- корданум, и др.*);

препараты, блокирующие α - и β -адренергические структуры, так называемые «гибридные» β -адреноблокаторы (*лабеталол- абетол*).

По особенностям влияния β -адреноблокаторов на электрофизиологические свойства мембран кардиомиоцитов их разделяют на:

- мембраностабилизирующие (хинидиноподобные), т.е. β -адреноблокаторы, обладающие антиаритмической активностью (уменьшают возбудимость, автоматизм, проводимость, а также удлиняют рефрактерный период). К этой группе относятся *ацебуталол, альпренолол, окспренолол* и др.

- адреноблокаторы, не обладающие антиаритмической активностью, т.е. не мембраностабилизирующие препараты.

Жирорастворимые (*липофильные*) β -адреноблокаторы (*пропранолол, альпренолол, тимолол, лабеталол* и др.), легко проникают через липопротеиновые мембраны и быстро распределяются по всему организму, в том числе и тканям ЦНС, благодаря чему могут оказывать седативное (успокаивающее) действие. Так как препараты этой группы биотрансформируются и выводятся преимущественно печенью, то у пациентов, страдающих заболеваниями печени, они могут накапливаться в организме.

Водорастворимые (*гидрофильные*) β -адреноблокаторы (*атенолол, надолол- коргард, соталол- сотагексал*), в отличие от липофильных β -адреноблокаторов, практически не проникают через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не вызывают побочных реакций со стороны ЦНС. Так как препараты этой группы выделяются в основном с мочой, то у пациентов с заболеваниями почек они могут накапливаться в организме.

Фармакокинетика

Пропранолол-анаприлин. При приеме per os: биодоступность 30-40 %, липофилен; начало действия - через 30-45 мин, максимальный эффект через 1-2 ч, продолжительность действия - до 6 ч. При в/в введении: начало действия - через 2-5 мин, максимальный эффект - через 15-45 мин, продолжительность

действия - 3-6 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой. Связь с белками плазмы - 90-96 %.

Окспренолол-тразикор. При приеме per os: биодоступность - 24-60 %; липофилен; начало действия - через 45-60 мин, максимальный эффект через 2-4 ч, продолжительность действия - до 12 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой. Связь с белками плазмы - 80 %.

Надолол-коргард. При приеме per os: биодоступность - 15-25 %, гидрофилен; начало действия - через 10 мин, максимальный эффект - 5 часов, продолжительность действия - до 24 ч. Выделяется в неизменном виде с мочой.

Атенолол. При приеме per os: биодоступность - 40-50 %, гидрофилен; начало действия - через 60 мин, максимальный эффект - через 3-6 ч, продолжительность действия - до 24 ч. метаболизируется в печени, выводится с мочой.

Ацебуталол. При приеме per os: биодоступность - 97 %, липофилен; начало действия - через 45-60 мин, максимальный эффект через 2-3 ч, продолжительность действия - 18-24 ч. Метаболизируется в печени, выводится с желчью и мочой.

показания к применению

. *Артериальная гипертензия.* Наиболее эффективны (β-адреноблокаторы у пациентов с высоким содержанием ренина в плазме крови, а также у пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения (чрезмерный подъем АД и учащение пульса в ответ на физическую нагрузку).

. *Хроническая ишемическая болезнь сердца.* В основе антиангинального эффекта β-адреноблокаторов лежит их способность уменьшать частоту и силу сердечных сокращений, в результате чего уменьшается потребность сердца в кислороде. Препараты этой группы назначают пациентам с гиперкинетическим типом кровообращения, а также пациентам, не чувствительным к нитратам.

Пациентам, страдающим заболеваниями ЦНС (депрессия, сонливость и т.д.), предпочтительно назначать гидрофильные β-адреноблокаторы, так как они не проникают через гематоэнцефалический барьер.

При остром инфаркте миокарда β-адреноблокаторы уменьшают площадь ишемического повреждения, т. е. величину зоны некроза, понижают риск внезапной коронарной смерти (в силу своего противофибрилляторного действия). β-адреноблокаторы также снижают риск развития повторного инфаркта миокарда.

. *Нарушения ритма сердца.* Так как β-адреноблокаторы препятствуют активации β-адренорецепторов сердца катехоламинами (норадреналин), то естественно, что они эффективны при нарушениях ритмической активности сердца.

Побочное действие

Брадикардия - урежение ЧСС до 50 уд./мин и менее

Резкое ослабление насосной функции сердца. β -адреноблокаторы могут вызывать резкое угнетение сократительной функции сердечной мышцы вплоть до развития острой левожелудочковой недостаточности.

Бронхоспазм- при назначении неселективных β - адреноблокаторов происходит блокада β_2 - адренергических структур бронхов.

Гипогликемия –при назначении неселективных β -адреноблокаторов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа существенно подавляется гликогенолиз (процесс распада гликогена в тканях), а у пациентов с сахарным диабетом 11 типа усугубляется нарушение обмена жиров.

Спазм сосудов конечностей – отмечается относительное повышение активности α -адренорецепторов, которые и вызывают спазм периферических артериол.

Нарушение липидного (жирового) обмена

Повышение тонуса беременной матки и замедление частоты сердцебиений плода

Побочное действие со стороны ЦНС – сонливость, депрессия, повышенная утомляемость

Диспепсические явления- тошнота, рвота, понос

Импотенция

Синдром отмены.

3. ЛС, влияющие на ритмическую активность сердечной мышцы (антиаритмические препараты).

Антиаритмические препараты - лекарственные средства, которые оказывают нормализующее влияние на нарушенный ритм сердечных сокращений. Они относятся к разным классам химических соединений и принадлежат к различным фармакологическим группам (седативные, транквилизаторы, холиноблокаторы и холиномиметики, адреноблокаторы и адреномиметики, местные анестетики, некоторые противоэпилептические средства, препараты, содержащие соли калия, антагонисты ионов кальция, и др.).

Вместе с тем существует ряд препаратов, основным фармакологическим свойством которых является нормализующее влияние на ритм сердца при различных видах аритмий. Эти средства, а также ряд *b*-адреноблокаторов, антагонистов ионов кальция, лидокаин и другие местные анестетики, в связи с их выраженной антиаритмической активностью объединяют в группу антиаритмических препаратов.

В настоящее время антиаритмические средства подразделяют на четыре группы (класса).

I класс - мембраностабилизирующие средства (хинидиноподобные) является их способность блокировать натриевые каналы сердечных клеток;

II класс - *b*-адреноблокаторы; .

III класс - препараты, замедляющие реполяризацию (основной представитель амиодарон; сюда же причисляют симпатолитик орнид, или бретилий);

IV класс – блокаторы кальциевых каналов (антагонисты ионов кальция).

I Класс включает ряд препаратов, различающихся по некоторым особенностям действия. Условно их подразделяют на три подгруппы:

подгруппа IA - Хинидин, новокаинамид, этмозин, дизопирамид; В основе механизма действия ЛС этой подгруппы лежит их способность блокировать быстрые трансмембранные Na^+ каналы, а также трансмембранные K^+ каналы. Препараты этой группы применяются для лечения как предсердных, так и желудочковых форм тахиаритмии. Отличительной особенностью препаратов этой группы является их способность проявлять угнетающее влияние на миокард, приводя к снижению силы его сокращения.

подгруппа IB - местные анестетики (лидокаин, тримекаин, пиромекаин), а также мексилетин и дифенин; антиаритмические препараты этого класса в незначительной мере блокируют быстрые Na^+ каналы клеток в ишемизированных клетках сердечной мышцы и увеличивают трансмембранный ток ионов K^+ , в силу этого они наиболее эффективны

при нарушениях сердечного ритма, возникающих в острую фазу инфаркта миокарда.

подгруппа 1С - аймалин, этацизин, аллапинин. Препараты этой группы блокируют только быстрые Na^+ каналы и таким образом, препятствуют входу ионов Na^+ в клетку, понижают сократимость сердечной мышцы и оказывают гипотензивное действие.

II класс - β -адреноблокаторы – относят ЛС, обладающие антиаритмической активностью – атенолол, ацебуталол, окспреналол, пиндолол, пропранолол. Эффективность β -адреноблокаторов при нарушении сердечного ритма обусловлена их способностью подавлять аритмогенные эффекты катехоламинов. Отличительной особенностью этих препаратов является их способность статистически достоверно уменьшать частоту случаев внезапной сердечной смерти у пациентов, страдающих разнообразными заболеваниями ССС.

Показания к применению. Профилактика и лечение наджелудочковых аритмий и экстрасистолии (купирование и профилактика мерцания и трепетания предсердий, пароксизмов суправентрикулярной тахикардии и тахиаритмии). Профилактика фибрилляции желудочков сердца в острую фазу инфаркта миокарда. для уменьшения (профилактики и купирования) частоты сердечных сокращений при физических и психоэмоциональных нагрузках. Профилактика и лечение нарушений ритма сердца при гипертиреозе (повышенной функции щитовидной железы, проявляющейся увеличением ее объема и повышением основного обмена), так как β -адреноблокаторы препятствуют переходу тироксина в трийодтиронин.

III класс - препараты, замедляющие реполяризацию (основной представитель амиодарон; соталол, сюда же причисляют симпатолитик орнид, или бретилий);

Антиаритмические препараты III класса имеют достаточно сложный механизм действия и значительно отличаются друг от друга по своей химической структуре, однако всех их объединяет способность блокировать калиевые трансмембранные ионные каналы и, тем самым, угнетать выход ионов K^+ из клеток миокарда.

Амиодарон

Препарат угнетает автоматизм, возбудимость и проводимость кардиомиоцитов. Амиодарон удлиняет рефрактерный период сократительных клетках предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, вследствие этого он эффективен как при наджелудочковых, так и желудочковых нарушениях сердечного ритма. Однако чувствительность кардиомиоцитов предсердий к амиодарону выше, чем кардиомиоцитов желудочков, поэтому при суправентрикулярных нарушениях ритма он более эффективен. Помимо этого амиодарон обладает способностью в определенной, мере блокировать медленные трансмембранные кальциевые каналы в гладких мышцах коронарных

Амиодарон, также как и β -адреноблокаторы, эффективен в отношении злокачественных желудочковых тахикардий и тахиаритмий, и тем самым понижает частоту развития случаев внезапной сердечной смерти.

К его положительным фармакологическим эффектам можно отнести и то, что препарат понижает потребность сердца в кислороде и увеличивает содержание в миокарде субстратов, необходимых для энергообеспечения сократительной деятельности сердца, например, гликогена и креатинфосфата. Способность амиодарона повышать энергетические ресурсы сократительных кардиомиоцитов позволяет назначать его пациентам с застойной сердечной недостаточностью, развившейся на фоне не только ишемической болезни сердца, но и дилатационной кардиомиопатии, а наличие в спектре фармакологического действия β -адреноблокирующей активности позволяет эффективно его использовать для лечения нарушений сердечного ритма у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. ,

Фармакокинетика. При приеме per os: биодоступность- 40

50 %; начало действия - через 1-4 ч, максимальный эффект через 7-8 ч, продолжительность действия - более 24 ч. Метаболизируется в печени, выводится с желчью. Возможно развитие феномена печеночно-кишечной рециркуляции. Связь с белками плазмы крови 96 %. Накапливается в жировой ткани, печени, почках, миокарде, при этом его концентрация в жирах может быть в 300 раз выше, чем в плазме крови. Существуют данные и о том, что для достижения антиаритмического эффекта его концентрация в миокарде должна быть в 100 раз выше, чем в плазме крови. Стойкий терапевтический эффект достигается на 3-5 день от момента начала постоянного приема. После прекращения приема препарата эффект сохраняется от 3-5 дней до 4 недель. Из организма выводится до 40 дней.

Показания к применению. Профилактика и купирование пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, мерцания и трепетания предсердий; лечение нарушений сердечного ритма при синдроме WPW; лечение наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, резистентных (устойчивых) к действию других антиаритмических ЛС; профилактика желудочковой тахикардии и тахиаритмии; парасистолия (одновременное функционирование в сердце двух или нескольких конкурирующих между собой очагов автоматизма, каждый из которых генерирует импульсы собственной частоты); стенокардия напряжения; гипертоническая болезнь.

Побочное действие. Токсическое влияние на ЦНС (парестезии, тремор, атаксия, головные боли, ночные кошмары); проаритмическое действие, т.е. препарат может в определенных условиях сам провоцировать нарушения сердечного ритма; микроотслойка сетчатки глаза; гипо- или гипертиреоз – тиреотоксичность, теауризмоз - окрашивание роговицы в голубой цвет вследствие того, что содержащейся в молекуле амиодарона йод выделяется слезной жидкостью и накапливается в роговице; брадикардия; АВ-блокада; легочный фиброз, альвеолит, интерстициальная пневмония - при длительном приеме; фотосенсибилизация кожи к солнечным лучам; алопеция (облысение).

противопоказания. Брадикардия; слабость синусового узла;

АВ-блокада; кардиогенный шок; гиперчувствительность к йоду; заболевания щитовидной железы; бронхиальная астма; лактация;

Антиаритмические лекарственные средства IV класса

К антиаритмическим ЛС IV класса относятся антагонисты ионов Ca^{++} из группы верапамила и, в меньшей степени, дилтиазема.

Препараты этой группы блокируют трансмембранный вход ионов Ca^{++} в клетки, в частности, уменьшают содержание свободных ионов Ca^{++} в проводящих кардиомиоцитах, чем и объясняется их антиаритмическое действие. Антагонисты ионов Ca^{++} подавляют автоматизм и проводимость в синоатриальном и атриовентрикулярных узлах, а также в очагах эктопического (аномального) возбуждения за счет блокирования медленных Ca^{++} каналов мембран кардиомиоцитов, благодаря чему происходит уменьшение максимальной скорости быстрой деполяризации; на проводящую систему желудочков и сократительные кардиомиоциты влияют мало. Понижение автоматизма под влиянием антагонистов ионов Ca^{++} связано с их способностью подавлять трансмембранный ток ионов Ca^{++} в 4 фазу потенциала действия в клетках синоатриального и атриовентрикулярных узлов.

Показания к применению. Антагонисты ионов Ca^{++} как антиаритмические ЛС применяются: для лечения предсердной экстрасистолии, профилактики пароксизмов наджелудочковой тахикардии, купирования суправентрикулярных тахикардий различного генеза и для урежения частоты сокращений желудочков при мерцании и трепетании предсердий. При желудочковых нарушениях ритма антагонисты ионов Ca^{++} малоэффективны.

4. ЛС, влияющие на коронарное кровообращение (антиангинальные препараты – нитраты, антагонисты ионов Са⁺⁺, дипиридамол, лидофлазин).

Эти лекарственные средства иногда также называют нитросодержащие соединения и к ним относят следующие лс:

1. Лекарственные средства группы нитроглицерина:

- короткого действия (*нитроглицерин, нитролингвал спрей* и др.);
- пролонгированного действия (*нитронг, сустак, нитродерм, тринитролонг, мазь нитро 2 %-я, нитрогранулонг* и др.);
- препараты нитроглицерина для в/в введения (*нитростат, нитропол, перлинганил* и др.).

2. Лекарственные средства группы изосорбида мононитрата:

- короткого действия (*моно мак, эфокс, оликард* и др.);
- пролонгированного действия (*моно мак депо, эфокс лонг, оликард ретард* и др.).

3. Лекарственные средства группы изосорбида динитрата:

- короткого действия (*изодинит, изо мак спрей, нитросорбид* и др.);
- пролонгированного действия (*динитросорбилонг, изокет ретард, кардикет, изо мак ретард* и др.);
- препараты изосорбида динитрата для в/в введения (*изосорбид нитрат* для инфузии и др.);
- вазодилаторы нитроподобного действия (*молсидомин* и др.);
- периферические вазодилаторы смешанного типа действия (*Нитропруссид натрия*),

Нитроглицерин является едва ли не самым старым лс, используемым в кардиологии. Впервые для лечения стенокардии его начали применять еще в конце XIX в. Однако и в настоящее время нитроглицерин и лс этой группы остаются основными средствами и для лечения ИБС.

Гемодинамические эффекты органических нитратов. Под воздействием органических нитратов происходит расслабление практически всех сосудов. Однако для расширения артерий требуются достаточно высокие дозы препаратов, при использовании которых велик риск развития тяжелой гипотензии. В среднетерапевтических дозах органические нитраты преимущественно расслабляют гладкую мускулатуру вен. Отсюда и еще одно название органических нитратов - периферические венозные вазодилаторы.

В результате расслабления вен кровь перемещается в емкостные сосуды и, следовательно, с одной стороны, уменьшается АД, а с другой стороны, уменьшается приток крови к сердцу, т. е. уменьшается его наполнение кровью и снижается *преднагрузка* на миокард (сила – растягивающая сердечную мышцу – объем венозного возврата – перед ее сокращением). Так как под влиянием органических нитратов происходит понижение системного артериального давления и определенное расслабление крупных артериальных сосудов, то уменьшается не только *пред-*, но и *постнагрузка* на миокард (постнагрузка на миокард -давление в магистральных сосудах, против которого происходит изгнание крови из желудочков сердца в систолу).

Влияние органических нитратов на центральные механизмы регуляции кровообращения. Немаловажный вклад в антиангинальный эффект органических нитратов вносит их способность увеличивать функциональную активность специальных нейронов мозга, тормозящих активность симпатической нервной системы и, тем самым, препятствовать развитию гиперсимпатемии (повышению тонуса симпатической нервной системы), сопутствующей обычно приступу стенокардии.

Влияние органических нитратов на реологию крови. Органические нитраты улучшают реологические свойства крови («текучесть») за счет уменьшения агрегации (склеивания, слияния) тромбоцитов.

Влияние органических нитратов на другие органы и ткани организма.

Органические нитраты расслабляют не только гладкую мускулатуру сосудов, но и уменьшают тонус гладкомышечных клеток бронхов, ЖКТ, мочеточников, матки.

Фармакокинетика

Фармакокинетика органических нитратов зависит от их лекарственной формы.

Сублингвальные и аэрозольные формы:

нитроглицерина - биодоступность - 100 %; начало действия после сублингвального приема - через 1-3 мин, максимальный эффект - через 5 мин, продолжительность действия - 10-30 мин;

период полувыведения - до 5 мин. Выводится с мочой;

изосорбидадилитрата (аэросонит) - биодоступность - 80-100 %;

начало действия после ингаляции - через 45-90 с, максимальный эффект - через 2 мин, продолжительность действия - 1-2 ч.

Выводится с мочой.

через 1-1,5 ч, продолжительность действия - 5-6 ч. Выводится с мочой;

изосорбида мононитрата - биодоступность - 50-60 %; начало действия - через 30-60 мин, максимальный эффект - через 1-3 ч, продолжительность действия - 6-12 ч. Выводится с мочой;

изосорбида динитрата - биодоступность - 22 %; начало действия - через 15-40 мин, максимальный эффект - через 1,5-3 ч, продолжительность действия - 4-12 ч. **ВЫВОДИТСЯ** с мочой.

Растворы нитроглицерина и изосорбида динитрата для в/в введения:

биодоступность - 100 %; начало действия - через 10-30 с, максимальный эффект - через 1-2 мин, период полувыведения 1-3 мин, у пациентов с сердечной недостаточностью - до 12-19. Выводится с мочой.

Трансдермальные системы:

мазь 2%-я с нитроглицерином - биодоступность - 20 %; начало действия - через 15-60 мин, максимальный эффект - через 1-2 ч, продолжительность действия - 3-4 ч, реже до 8 ч. Выводится с мочой;

пластыри с нитроглицерином - биодоступность - 30 %; начало действия - через 30 мин - 2 ч, максимальный эффект - 24 ч, продолжительность действия - до 24 ч.

Показания к применению

. Профилактика и купирование болевого синдрома у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

. Лечение нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда.

. Купирование острой левожелудочковой недостаточности (например, на фоне гипертонического криза).

. Разгрузка сердца при недостаточности кровообращения.

. Управляемая гипотония, например, при проведении хирургической операции.

. Купирование гипертензии малого круга кровообращения.

Также препараты этой группы могут быть использованы в качестве спазмолитика для лечения почечной или печеночной колики и оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы (проба с нитроглицерином).

Для купирования болевого синдрома при ХИБС назначают нитросодержащие препараты короткого действия (капли, сублингвальные таблетки, буккальные пленки, аэрозоли).

Так как препараты этой группы могут вызвать резкое падение АД вплоть до развития «нитратного» коллапса, то пациентов, которым впервые назначен нитроглицерин, необходимо предупредить, чтобы они принимали препарат лежа или полусидя. В дальнейшем при отсутствии коллаптоидной реакции на нитроглицерин поза пациента во время приема не имеет существенного значения. Если через 5 мин после приема первой дозы препарата не наступает облегчение, то следует принять еще одну дозу. При отсутствии эффекта в течение 30 мин следует перейти к более интенсивным способам лечения, или убедиться в правильности поставленного диагноза.

Следует также помнить, что таблетки нитроглицерина очень нестойки на свету и легко окисляются. При неправильном хранении в упаковке, не закрытой герметичной крышкой, они теряют свою активность за 3-5 дней. Спиртовой раствор нитроглицерина (3 капли = 1 таблетке) следует капать только на сахар (при попадании, например, на хлеб, нитроглицерин инактивируется).

Лечение пролонгированными формами органических нитратов следует начинать с малых доз препарата, постепенно подбирая оптимальную дозу для каждого конкретного пациента. Начинать с назначения больших доз нецелесообразно, так как ввиду возможности появления резких головных болей, сопутствующих приему препарата, больной может отказаться от лечения нитратами.

Побочные эффекты

- Артериальная гипотония, особенно при приеме больших доз, у лиц пожилого возраста и больных с гиповолемией возможно развитие ортостатического коллапса.

- Рефлекторная тахикардия (для лечения β -адреноблокаторы)

- Парадоксальная брадикардия (довольно редко), для лечения назначают малые дозы атропина или атропинсодержащие препараты.

- Головная боль, особенно при назначении больших доз органических нитратов (считают, что препараты этой группы в большей мере расширяют поверхностные, нежели глубокие сосуды мозга, что приводит к развитию синдрома «обкрадывания» и, как следствие этого, функциональной гипоксии ткани мозга), в целях профилактики головных болей возможно совместное назначение нитросодержащих ЛС и препаратов с ментолом.

- Развитие синдрома коронарного «обкрадывания» возможно у пациентов с выраженным стенозом коронарных артерий

- Тошнота, изжога вследствие расслабления кардиального сфинктера пищевода и попадания в него кислого содержимого желудка.

- Местнораздражающее действие при применении трансдермальных лекарственных форм.

- Толерантность (т.е. устойчивость, уменьшение продолжительности действия и интенсивности эффекта органических нитратов) практически ко всем лекарственным формам нитроглицерина и изосорбида динитрата,

Для профилактики и устранения толерантности к нитросодержащим ЛС рекомендуется: 1) комбинировать прием органических нитратов с донаторами сульфгидрильных групп (метионином, ацетилсалициловой кислотой, антагонистами Ca^{++} , ингибиторами АПФ, мочегонными средствами) или использовать прерывистую схему приема препаратов, т. е. делать 1- 2-дневные перерывы в их приеме каждые 7 дней; 2) отменить органические нитраты на 2-4 недели, заменив их другими ЛС β -адреноблокаторами, антагонистами ионов Ca^{++} (верапамил, дилтиазем), периферические вазодилататоры (молсидомин) и др.

Противопоказания

Кровоизлияние в мозг; резкая гипотензия; повышенное внутричерепное давление; закрытоугольная форма глаукомы; выраженный стеноз аортального клапана; тампонада сердца; констриктивный перикардит.

Взаимодействие с ЛС других групп

. Препараты органических нитратов, применяемые сублингвально и буккально, нельзя назначать совместно с М-холинолитиками (атропин, атропиноподобные препараты, этмозин), так как последние резко снижают выделение слюны и тем самым препятствуют всасыванию нитросодержащих препаратов.

. Фенобарбитал, являясь индуктором ферментов печени, ускоряет метаболизм нитроглицерина и снижает, его эффективность. Требуется коррекция дозы нитроглицерина.

. Вазопрессин, α_1 - и α_2 - адреностимуляторы (адреналин, норадреналин, мезатон и др.) являются антагонистами нитратов в отношении их влияния на тонус сосудов.

. Сосудорасширяющие средства и этанол при совместном назначении с нитросодержащими соединениями усиливает опасность развития гипотензии и ортостатического коллапса.

. Ацетилсалициловая кислота приводит к повышению концентрации нитроглицерина в плазме крови и усилению его эффектов.

Антагонисты ионов кальция

представляют собой разнообразные по своему химическому строению ЛС, имеющие общий механизм действия - избирательное блокирование трансмембранных каналов, через которые происходит поступление ионов Ca^{++} внутрь клетки. Исходя из этого, эту группу ЛС называют также блокаторами медленных кальциевых каналов.

Ионы кальция играют важную роль в регуляции жизнедеятельности организма. Проникая в клетки, они активируют внутриклеточные биоэнергетические процессы, обеспечивающие реализацию физиологических функций этих клеток.

. В соответствии с химической структурой препараты делят на три подгруппы:

- 1) фенилалкиламины (верапамил, галлопамил и др.);
- 2) дигидропиридины (нифедипин, нитрендипин, амлодипин, никардипин и др.);
- 3) бензотиазепины (дилтиазем и др.).

Основное применение антагонисты ионов кальция имеют в качестве сердечно-сосудистых средств. Вызывая расширение сосудов и уменьшая периферическое сосудистое сопротивление, они снижают АД, улучшают коронарный кровоток, оказывают антиангинальное действие. Препараты, влияющие на возбудимость и проводимость сердца, находят применение в качестве антиаритмических средств.

Различают следующие классы селективных блокаторов кальциевых каналов:

I класс - (верапамил, изоптин, каверил, финоптин)

II класс (коринфар, нифедипин и др.)

III класс (кардил, дилтиазем)

IV класс – блокаторы кальциевых каналов с влиянием на сосуды головного мозга (циннаризин, флунаризин)

V класс – (прениламин)

VI класс – (позикор)

Фармакокинетика

Верапамил. При приеме per OS: биодоступность - 20-35 %; начало действия - через 45-60 мин; продолжительность действия - до 6 ч. Связывается с белками плазмы до 90 %. Метаболизируется в печени, выводится с мочой. При сублингвальном приеме: начало действия - через 5-10 мин, максимальный эффект через 15-30 мин.

Дилтиазем. При приеме per as: биодоступность - 40 %; начало действия - через 45-60 мин, максимальный эффект - 1,5-2 ч, продолжительность действия - до 5 ч. Связывается с белками плазмы до 80 %. Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

Нифедипин. При приеме per OS: биодоступность - 40~60 %; начало действия - через 30-60 мин, максимальный эффект через 1,5-2 ч, продолжительность

действия до 6 ч. Связывается белками плазмы до 90 %. Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

При сублингвальном приеме: начала действия - через 5-10 мин, максимальный эффект - через 15-45 мин.

Следует обязательно помнить, что препараты группы верапамила и нифедипина в плазме крови в значительной степени (90 % и более) связываются с белками плазмы. Этот факт необходимо учитывать при назначении этих препаратов пациентам старшей возрастной группы и больным с гипопроотеинемией (снижением содержания белка в плазме крови). Кроме того, совместное назначение блокаторов кальциевых каналов с другими ЛС, также имеющими высокое сродство к белкам плазмы (непрямые антикоагулянты - неодикумарин, фенилин и др.; транквилизатор седуксен; антиаритмические препараты дизопирамид и лидокаин, сердечный гликозид дигитоксин и др.), может повлечь за собой конкуренцию за места связывания с белками и, как следствие этого, вытеснение того или другого ЛС из мест связывания. В результате этого происходит резкое увеличение концентрации активного препарата в плазме крови и реализуются его токсические эффекты.

Показания к применению

. *Артериальная гипертония.* Антигипертензивное действие блокаторов кальциевых каналов в основном связано с дилатацией (расширением) артериального сосудистого русла, хотя определенное влияние на снижение АД оказывает и уменьшение минутного объема сердца. В отличие от других гипотензивных ЛС, снижение АД, вызванное блокаторами кальциевых каналов, не сопровождается уменьшением объемной скорости мозгового и почечного кровотока, а также задержкой в организме ионов Na^+ и воды.

. *Ишемическая болезнь сердца.* Эффект блокаторов, кальциевых каналов при ишемической болезни сердца складывается из следующих компонентов:

1. Снижение работы сердца и, как следствие этого, потребности сердца в кислороде, что обусловлено уменьшением сократимости миокарда и снижением частоты сердечных сокращений. Снижение потребности сердца в кислороде связано с уменьшением постнагрузки на миокард и вызываемым блокаторами кальциевых каналов.

2. Снижение тонуса и расширение в результате этого коронарных артерий и коллатералей.

3. Повышение толерантности (устойчивости) миокарда к гипоксии (нехватке кислорода).

4. Торможение процессов атерогенеза (образования атеросклеротических бляшек) и кальцификации (отложения солей кальция) артерий, в том числе и коронарных.

5. Уменьшение гипертрофии миокарда и стенок артериальных сосудов.

6. Понижение способности тромбоцитов к агрегации.

. *Нарушения ритма сердца.* Антиаритмическим эффектом обладают блокаторы кальциевых каналов, относящиеся к группе верапамила и

дилтиазема. Эти препараты применяют для лечения предсердной экстрасистолии, профилактики пароксизмов наджелудочковой тахикардии.

. *Заикание.* Лечение заикания происходит за счет устранения блокаторами кальциевых каналов спастического сокращения гладких мышц диафрагмы.

5. ЛС, влияющие на микроциркуляцию сосудов (ангиопротекторы) и гиполипидемические средства.

В клинической практике нашли широкое применение ряд лекарственных средств, улучшающих микроциркуляцию, нормализующих проницаемость сосудов, уменьшающих отечность тканей сосудов и улучшающих метаболические процессы в их стенках. Механизм действия ангиопротекторов различен. Определенную роль играет активность гиалуронидазы, торможение биосинтеза простогландинов, антибрадикининовое действие и другие факторы. ПАРМИДИН (Parmidinum), доксиум, этамзилат, анавенол, эскузан, троксевазин.

Известно, что Повышение уровня холестерина в плазме крови ведет к развитию ишемической болезни сердца и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Рациональное применение средств, регулирующих уровень холестерина, разных липопротеидов, триглицеридов и фосфолипидов, может оказывать профилактическое и лечебное действие при этих широко распространенных заболеваниях.

Как правило, гиполипидемические средства используются в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся или обусловленных нарушениями липидного обмена (Особенно заболеваний сердечно-сосудистой системы). Выбор препарата определяется типом гиперлипидемии, клинической картиной заболевания, эффективностью и переносимостью препарата.

Основными современными гиполипидемическими средствами являются препараты следующих групп:

- а) Анионообменные смолы, или секвестранты желчных кислот;
- б) Никотиновая кислота и некоторые ее производные;
- в) Фибраты - производные фиброевой кислоты; .
- г) Пробукол; .
- д) Ингибиторы фермента (ГМГ -КоА-редуктазы).

6. ЛС, улучшающие реологические свойства крови (ингибирующие и стимулирующие свертывание крови).

Средства, ингибирующие свертывание крови.

Средства, снижающие свертывание крови раньше предназначались в основном для предотвращения тромбообразования при хирургических вмешательствах и рассасывании образовавшихся тромбов. В дальнейшем их стали широко применять в кардиологической практике для профилактики тромбообразования у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Современные противосвертывающие (антитромботические) средства делят на три основные группы:

- 1) антикоагулянты (прямого и непрямого действия);**
- 2) фибринолитические средства;**
- 3) антиагрегантные средства.**

1. Антикоагулянты

в основном препятствуют образованию нитей фибрина; они препятствуют тромбообразованию, способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, а также воздействию на тромбы эндогенных фибринолитических ферментов.

Антикоагулянты делят на две группы:

- **антикоагулянты прямого – быстрого (кратковременного) действия.**
- Применяют их парентерально.**

2. Фибринолитические средства

- это группа лекарственных препаратов, которые вызывают разрушение образовавшихся нитей фибрина и способствует рассасыванию свежих (еще неподвергшихся организации) тромбов.

Фибринолитические средства делятся на группы прямого и непрямого действия.

К первой группе относят вещества, непосредственно влияющие на плазму крови, сгусток нитей фибрина, во второй группе находятся активаторы фибринолиза. Они неактивны при непосредственном действии на нити фибрина, но при введении в организм активируют эндогенную систему крови.

Представителем препаратов первой группы является фибринолизин.

Ко второй группе в качестве активаторов фибринолиза применяют препараты стрептокиназы, стрептодеказы, применяют также близкий по действию протеолитический фермент урокиназу

3. Антиагреганты.

К антиагрегантам относятся препараты с различным механизмом действия, принадлежащие к разным химическим соединениям, блокирующим агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Основным представителем группы антиагрегантов является кислота ацетилсалициловая. Показано, что ее антиагрегационное действие тесно связано с влиянием на биосинтез, высвобождение и метаболизм простагландинов. Она способствует высвобождению эндотелием сосудов простагландинов, в том числе ПГІ 2 (простациклина). Последний активирует аденилатциклазу, снижает содержание в тромбоцитах ионизированного кальция, сильно уменьшает агрегацию тромбоцитов, а также обладает дезагрегационной активностью. Кроме того, ацетилсалициловая кислота подавляет активность циклооксигеназы, в связи с чем уменьшается образование эндогенного соединения группы простагландинов (эйкозаноидов) - тромбоксана А₂, являющегося весьма активным проагрегационным фактором. Внутрь ацетилсалициловую кислоту назначают в качестве антитромботического средства на длительный срок под

Средства, стимулирующие свертывание крови.

Гемостатические средства (прокоагулянты), лекарственные препараты способствующие образованию и сохранению тромба.

Гемостатическим действием обладают ряд препаратов, влияющих на различные этапы гемостаза:

1. антагонисты гепарина – протамина сульфат
2. активаторы клеточного гемостаза серотонина адипинат
3. активаторы плазменного гемостаза – викасол, фитоменадиан
4. ингибиторы фибринолиза – кислота аминокaproновая, памба, трансамча, контрикал, гордокс.

7. ЛС, увеличивающие выведение из организма солей, воды, химических веществ (мочегонные или диуретические средства).

Лекарственные препараты, вызывающие увеличение выведения из организма солей, воды и некоторых химических веществ, а также уменьшение содержания жидкости в тканях и серозных полостях организма, называются мочегонными средствами, или диуретиками. Точкой приложения действия этих препаратов является структурно-функциональная единица почек - нефрон, где происходят основные мочеобразующие процессы: фильтрация, секреция и канальцевая реабсорбция.

Современные диуретики делят на три группы:

- а) салуретики;
- б) калийсберегающие
- в) осмотические диуретики.

К салуретикам относятся тиазидовые и тиазидоподобные препараты (дихлотиазид, циклометиазид, оксодолины др.), производные сульфамойлантраниловой и дихлорфеноксисукусной кислот (фуросемид, этакриновая кислота (урегид) и др.), ингибиторы карбоангидразы (диакарб). Препараты этой группы оказывают различное по силе и продолжительности диуретическое действие, что зависит главным образом от их физико-химических свойств и влияния на разные участки нефрона.

Калийсберегающие диуретики увеличивают выделение ионов натрия и уменьшают вместе с тем выделение ионов калия. Они действуют в области дистальных канальцев в местах, где обмениваются ионы натрия и калия; оказывают менее сильное диуретическое действие, чем салуретики, но не вызывают гипокалиемии.

Осмотические диуретики повышают осмотическое давление в клубочках и канальцах и препятствуют реабсорбции воды главным образом в проксимальных канальцах,

Наиболее активные осмотические диуретики (маннит и др.) применяют для того, чтобы вызвать форсированный диурез при острых отравлениях (барбитуратами, салицилатами и др.), острой почечной недостаточности, а также при острой сердечной недостаточности у больных со сниженной почечной фильтрацией. В качестве дегидратационных средств их назначают при отеке мозга.

По клинической эффективности различают диуретики

- 1) сильного действия (фуросемид, урегит, буфенокс, мочевины, маннит и др.);
- 2) средней силы действия (гипотиазид, циклометиазид, оксодолин и др.);
- 3) диуретики слабого действия (амилорид, диакарб, верошпирон и др.).