**Дополнительная профессиональная программа**

**повышения квалификации**

**«Современные аспекты работы фармацевтов»**

**Раздел № 4 «Современные проблемы фармакологии и фармакогнозии»**

Тема «Лекарственные средства, влияющие

на сердечно-сосудистую систему»

Москва - 2019

**Классификация лекарственных средств, действующих**

**на сердечно-сосудистую систему**

При заболеваниях сердечно-сосудистой системы у животных применяют различные лекарственные препараты. Все они условно подразделяются на 2 группы:

1. Лекарственные препараты, главное действие которых направлено на сердце и сосуды. В свою очередь препараты данной группы подразделяются на 3 подгруппы:

* вещества, оказывающие стимулирующее действие на сердце (сердечные гликозиды);
* вещества, изменяющие ритм сердечных сокращаний ( противоаритмические);
* вещества, оказывающие влияние на тонус кровеносных сосудов ( сосудорасширяющие).

2. Препараты, главное действие которых направлено на другие системы организма, но они действуют и на сердце. Все эти препараты относятся к различным группам лекарственных веществ:

* вещества, возбуждающие ц.н.с. (препараты кофеина, камфоры, стрихнина и др.);
* адреномиметические вещества (адреналин, норадреналин, мезатон и др.);
* холинолитические вещества (препараты атропина, скополамина и др.);
* холиномиметические и антихолинэстеразные вещества (карбохолин, пилокарпин, физостигмин и др.);
* препараты минеральных солей (глюкоза, соли Са и др.)

**Сердечные гликозиды**

Сердечные гликозиды - это вещества растительного происхождения, которые обладают выраженным кардиотоническим действием и используются при лечении сердечной недостаточности, связанной с дистрофией миокарда разной этиологии. Они повышают работоспособность миокарда, обеспечивая наиболее экономичную и вместе с тем эффективную деятельность сердца.

Первым соединением этой группы, нашедшим применение в медицинской практике, стал дигитоксин, содержащийся в растении наперстянка пурпуровая (Digitalis purpurea) и выделенный из нее в 1875 г.

К растениям, содержащим сердечные гликозиды, относятся разные виды наперстянки, горицвета, ландыш, обвойник, разные виды желтушника, строфанта, олеандр, морозник и др.

Количество гликозидов в растениях зависит от многих факторов: вида растений, периода вегетации, места произрастания и времени сбора, сушки и хранения сырья. С непостоянством состава связана и сила действия препаратов на организм, поэтому растительное сырье и препараты, полученные из него, подвергают стандартизации.

Стандартизация сердечных гликозидов, определение их активности проводят химическим или биологическим путем на лягушках, кошках, голубях. За единицу активности принимают наименьшую дозу препарата, вызвавшую остановку сердца в стадию систолы у холоднокровных животных и в стадию диастолы у теплокровных животных в течение определенного отрезка времени. Активность препарата выражают в ЛЕД, КЕД и ГЕД.

Большинство гликозидов - кристаллические и реже аморфные вещества горького вкуса, хорошо растворимые в воде и спирте.

Они являются сложными эфироподобными органическими веществами, расщепляющимися при гидролизе на сахара (гликоны) и бессахаристую часть (агликоны, или генины). Основой агликона является стероидная (циклопентанпергидрофенантреновая) структура, связанная у большинства гликозидов с ненасыщенным лактоновым кольцом.

Гликон может быть представлен различными сахарами: D - дигитоксозой, D - глюкозой, D - цимарозой и др. Число сахаров в молекуле варьирует от 1 до 4.

Специфическое кардиотоническое действие сердечных гликозидов обусловлено главным образом наличием в составе их молекулы агликонов.

Остатки сахаров кардиотонической активностью не обладают, но они влияют на степень растворимости гликозидов, их проникновение через клеточные мембраны, способность связываться с белками плазмы и тканей, а также на токсичность.

По физико - химическим свойствам сердечные гликозиды подразделяются на две группы: полярные и неполярные.

Полярные (гидрофильные) гликозиды, основным представителем которых является строфантин (а также входящий в состав коргликона конваллятоксин), мало растворимы в липидах и плохо всасываются из желудочно - кишечного тракта. Их применяют поэтому парентерально (в/в). При в/в введении эффект строфантина развивается быстро - через 5 - 10 мин, максимальное действие развивается быстро через 25 - 30 мин. Период биологического полувыведения из плазмы крови составляет в среднем 23 часа, а полностью действие прекращается через 2 - 3 дня.

Неполярные (липофильные) гликозиды легко растворимы в липидах; они хорошо всасываются в кишечнике, быстро связываются с белками плазмы, главным образом с альбуминами.

Значительное количество всосавшегося в кишечнике неполярного гликозида поступает в печень и выделяется с желчью, затем вновь реабсорбируется в желудочно- кишечном тракте. Основным представителем неполярных гликозидов является дигитоксин. Действие дигитоксина начинает проявляться через 2 - 4 часа после приема внутрь, достигает максимума через 8 - 12 часов. Период полувыведения из плазмы составляет в среднем 5 дней, а действие прекращается полностью через 14 - 21 день.

В связи с хорошей всасываемостью и неразрушаемостью в желудочно - кишечном тракте, неполярные гликозиды эффективны при приеме внутрь. Но легко могут вызывать явление кумуляции.

Некоторые гликозиды занимают промежуточное положение между наиболее полярными и неполярными.

После всасывания и поступления в кровь сердечные гликозиды фиксируются в тканях, в т. ч. в сердечной мышце (не более 1 % от введенной дозы).

Основная направленность действия сердечных гликозидов объясняется высокой чувствительностью ткани сердца к этой группе лекарственных средств.

Продолжительность их действия зависит от прочности связывания с белками, скорости разрушения и выведения из организма. Эти факторы определяют и способность препарата накапливаться в организме.

Выбор способа введения и препарата зависит от показаний.

При острой сердечно - сосудистой недостаточности препараты вводят внутривенно. При хронической - после устранения явлений острой сердечной недостаточности - перорально.

При внутривенном введении необходимое количество раствора сердечного гликозида разводят в 10 - 20мл 5 %; 20 % или 40 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида.

Биотрансформации сердечные гликозиды подвергаются в печени. Они последовательно отщепляют молекулы сахаров до образования несахаристой части. Кроме того, может происходить их гидроксилирование и частичное образование конъюгатов.

Выделяются сердечные гликозиды и продукты их превращения в основном почками, а также с желчью.

Основным свойством сердечных гликозидов является их избирательное действие на сердце. Главную роль в фармакотерапевтическом эффекте сердечных гликозидов играет усиление систолы, связанное с прямым влиянием препаратов на миокард. При сердечной недостаточности сердечные гликозиды заметно увеличивают ударный и минутный объем сердца.

Важно, что работа сердца повышается без увеличения потребления им кислорода.

Это действие сердечных гликозидов связано с их ингибирующим влиянием на Na+, K+-АТФазу мембраны кардиомиоцитов, что приводит к увеличению внутриклеточного содержания ионов Na и снижению - ионов K. Повышение внутриклеточной концентрации ионов Na приводит к повышению его обмена с внеклеточными ионами Ca. Количество ионизированного Са увеличивается

Содержание свободных ионов Ca в саркоплазме увеличивается в целом. Они взаимодействуют с тропиновым комплексом и устраняют его тормозящее влияние на сократительные белки миокарда. Происходит более активное взаимодействие актина с миозином, что проявляется быстрым и сильным сокращением миокарда. Кроме этого в сердечной мышце нормализуется нарушенный энергетический обмен, это приводит к лучшему использованию гликогена.

Важно, что работа сердца повышается на фоне урежения сердечного ритма и удлинения диастолы. Это создает наиболее экономичный режим работы сердца: сильные систолические сокращения сменяются достаточными периодами “отдыха” (диастолы), благоприятствующими восстановлению энергетических ресурсов в миокарде. Урежение ритма сердечных сокращений в значительной степени связано с кардио - кардиальным рефлексом. При воздействии сердечных гликозидов возбуждаются окончания чувствительных нервов сердца и рефлекторно через систему блуждающих нервов возникает брадикария. Кроме того, сердечные гликозиды, оказывая прямое угнетающее влияние на проводящую систему сердца и тонизируя блуждающий нерв, снижают скорость поведения возбуждения в миокарде (атриовентрикулярном узле и волокнах Пуркинье).

В больших дозах сердечные гликозиды повышают автоматизм сердца и возникают аритмии.

В малых дозах - повышают возбудимость миокарда. В больших дозах - понижают.

Влияние сердечных гликозидов на артериальное давление непостоянно. При застойных явлениях и понижении артериального давления оно повышается по мере улучшения сердечной деятельности; при повышенном артериальном давлении заметных изменений его величин обычно не наблюдается. Давление в периферических венах обычно понижается. Сосуды органов брюшной полости суживаются, сосуды почек слегка расширяются. Повышается тонус коронарных артерий.

Кровоснабжение сердца улучшается за счет нормализации общей гемодинамики.

Функция почек в результате благоприятного влияния гликозидов на кровообращение нормализуется. Диурез увеличивается, что способствует выведению из организма избыточной жидкости, что способствует снижению нагрузки на сердце. Происходит уменьшение или полное устранение отеков тканей.

Основной терапевтический эффект сердечных гликозидов проявляется при сердечной недостаточности.

Следует учитывать, что оптимальный эффект зависит от правильного подбора дозы. Оптимальные дозы улучшают энергетический баланс миокарда.

В больших дозах сердечные гликозиды могут вызвать тошноту и рвоту, что связано с их непосредственным влиянием на рвотный центр, а также с рефлексами, обусловленными (при приеме внутрь) раздражающим действием на слизистую оболочку желудка.

При передозировке сердечных гликозидов может развиваться брадикардия, экстрасистолия, замедление предсердно-желудочковой проводимости. токсические дозы могут вызвать трепетание желудочков и остановку сердца.

Показания: различные типы сердечной недостаточности (при перегрузке миокарда при гипертензии, поражениях клапанов сердца и атеросклеротическом кардиосклерозе).

Противопоказания: шок, выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада, осторожно - при инфаркте миокарда.

В настоящее время используется относительно ограниченное количество сердечных гликозидов.

Наиболее широкое применение имеет дигоксин, для внутривенного введения в острых случаях - строфантин. Используются также (при умеренно выраженных формах заболеваний) препараты горицвета весеннего (адониса), ландыша майского.

Препараты наперстянки (препараты наперстянки пурпуровой):

Наперстянка (пурпуровая и крупноцветная)

Digitalis purpurea - двухлетнее травянистое растение (Западная Евр.).

Применяют высушенные листья наперстянки (Folia Digitalis) и приготовленные из них препараты.

В 1 г листьев должно содержаться 50 - 66 ЛЕД или 10,3 - 12,6 КЕД.

Содержит гликозиды дигитоксин и гитоксин.

Отличаются наибольшей стойкостью в организме по сравнению с другими сердечными гликозидами. Мало разрушаются при приеме внутрь и оказывают при этом способе введения выраженный терапевтический эффект.

Кордигит

Cordigitum.

Очищенный экстракт из сухих листьев наперстянки. Слегка желтоватый аморфный порошок, трудно растворимый в воде.

Содержит в 1 г 6000 - 8000ЛЕД или 800 - 1200 КЕД.

Форма выпуска - таблетки по 0,0008 г; свечи по 0,0008 или 0,0012 г.

Дигитоксин

Digitoxinum.

Получают из разных видов наперстянки.

Белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде.

Является наиболее активным гликозидом наперстянки.

*Препараты наперстянки шерстистой:*

Их главное отличие - быстрое всасывание, менее кумулируются, обладают большим диуретическим действием.

Дигоксин

Digoxinum.

Белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде.

1 г препарата содержит 3277 - 4347 КЕД или 1950 - 2600 ГЕД.

Медилазид

Medilasidum.

Гликозид, получаемый полусинтетическим путем метилирования дигоксина. Содержит дополнительную метильную группу в сахарном остатке.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, нерастворимый в воде.

По кардиологической активности и по показаниям к применению близок к дигоксину.

Отличительная фармакологическая особенность - быстрая всасываемость при приеме внутрь (5 - 25 мин).

Целанид

Celanidum.

Первичный гликозид - дигиланид из листьев наперстянки шерстистой.

Бесцветный или белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде.

Оказывает быстрый эффект, обладает небольшой способностью к кумуляции.

Форма выпуска - таблетки по 0,00025 г;

0,05 % раствор во флаконах по 10 мл (внутрь); 0,02 % раствор - ампулы по 1 мл (для инъекций).

Лантозид

Lantosidum.

Стандартизированный экстракт из листьев наперстянки шерстистой.

Прозрачная жидкость желто-зеленого или зеленого цвета, горького вкуса Содержит в 1 мл 9 - 12 ЛЕД или 1,5 - 1,6 КЕД, что по активности соответствует примерно 0,2 г листьев наперстянки.

Форма выпуска - в склянках оранжевого стекла по 15 мл.

Препараты горицвета.

Трава горицвета весеннего

Herba Adonidis vernalis.

В 1 г травы должно содержаться не менее 50 - 66 ЛЕД или 6,3 - 8 КЕД.

Действующие вещества - гликозиды цимарин и адонитоксин.

По характеру действия гликозиды горицвета близки к гликозидам наперстянки, однако менее активны, менее стойки в организме и оказывают менее продолжительное действие. Проявляют слабое седативное действие. Практически не кумулируются. Применяют при сравнительно легких формах хронической недостаточности кровообращения.

Из травы горицвета готовят настой - 4 - 6 - 10 г на 200 мл.

Экстракт горицвета сухой.

Extractum Adonidis vernalis siccum.

Применяю для приготовления таблеток и настоя.

Таблетки “Адонис бром”, содержащие 0,125 г экстракта горицвета сухого и калия бромида 0,25 г.

Адонизид

Adonisidum.

Новогаленовый препарат из травы горицвета весеннего.

Прозрачная, слегка желтоватого цвета жидкость. В 1 мл содержит 23 - 27 ЛЕД или 2,7 - 3,5 КЕД.

Адонизид сухой

Adonisidum siccum.

Аморфный порошок буровато-желтого цвета, горького вкуса. Легко растворим в воде.

В 1 г содержит 14000 - 20000 ЛЕД или 2083 КЕД, что соответствует примерно 670 мл адонизида жидкого.

Применяют для приготовления таблеток.

Препараты строфанта.

Зрелых семена тропических многолетних растений (лиан) семейства кутровых, содержат весьма активный сердечный гликозид строфантин.

В 1 г семян строфанта содержится не менее 2000 ЛЕД или 240 КЕД.

Строфантин К

Strophanthinum K.

Смесь сердечных гликозидов, выделяемых из семян строфанта Комбе.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, трудно растворимый в воде.

В 1 г содержит 43000 - 58000ЛЕД или 5800 - 7100 КЕД.

Является основным представителем “полярных” сердечных гликозидов.

Характеризуется высокой эффективностью, быстротой и малой продолжительностью действия. Особенно выражено систолическое действие; он относительно мало влияет на частоту сердечных сокращений и проводимость по пучку Гиса.

Относится к малостойким гликозидам; при приеме внутрь он малоэффективен.

Ввиду большой активности и быстрого действия строфантина требуется осторожность и точность в дозировке и показаниях.

Противопоказан при резких органических изменениях сердца и сосудов, остром миокардите, эндокардите, выраженном кардиосклерозе.

Форма выпуска - 0,025 % и 0,05 % растворы в ампулах по 1 мл.

Строфантидина ацетат

Strophanthidini acetas.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, нерастворимый в воде.

В 1 г содержит 18000 - 20000 ЛЕД или 4500 0 5500 КЕД.

По действию близок к строфантину.

Форма выпуска - 0,05 % раствор в ампулах по 1 мл.

Препараты ландыша.

Для приготовления лекарственных средств применяют собранную в период цветения и высушенную траву (Herba Convallariae), собранные до и в начале цветения и высушенные листья (Folia Convallariae) в период цветения и высушенные цветки (Flores Convallariae) многолетнего травянистого растения ландыша майского (Convallaria majalis).

Все части растения содержат гликозиды (основными являются конваллятоксин и конваллязид), близкие по химическому строению к гликозидам наперстянки.

В 1 г высушенной травы ландыша должно содержаться 120 ЛЕД или 20 КЕД.

Гликозиды ландыша отличаются малой стойкостью, практически не обладают кумулятивным эффектом.

При приеме внутрь действуют слабо. При внутривенном введении препараты ландыша оказывают быстрое и сильное влияние на сердечную деятельность.

Настойка ландыша

Tinctura Convallariae.

Настойка (1 : 10) на 70 % спирте.

Прозрачная жидкость зеленовато - бурого цвета.

В 1 мл содержится 10,4 - 13,3 ЛЕД или 2 - 2,5 КЕД.

Применяют при относительно легких формах хронической сердечной недостаточности.

Форма выпуска - флаконы темного стекла по 25 мл.

Коргликон

Corglyconum.

Препарат, содержащий сумму гликозидов из листьев ландыша.

Применяют водный раствор, содержащий в 1 мл 0,6 мг коргликона (Solutio Corglyconi 0,06 % pro injectionibus).

По характеру действия близок к строфантину.

Не уступает ему по быстроте действия; инактивируется в организме медленнее, оказывает более продолжительный эффект.

Оказыват более выраженное стимулирующее влияние на блуждающий нерв.

д) Препараты желтушников.

Разные виды желтушников (рассеянный, серый, левкойный) содержат гликозиды близкие по действию к гликозидам группы наперстянки.

Кардиовален

Cardiovalenum.

Комплексный препарат, в состав которого входят: экстракт желтушника (серого) 17 г; адонизид 30 г; настойка валерианы 46,9 г; экстракт боярышника жидкий 2 г; камфора 0,4 г; натрия бромид 2 г; спирт 95 % 1,6 г; хлорбутанол гидрат 0,25 г.

1 мл - 45 - 55 ЛЕД.

Форма выпуска - флаконы по 15, 20 и 25 мл.