

**THE MECHANISM OF ACTION OF DRUGS AFFECTING THE VASCULAR
SYSTEM OF THE HEART**

Egamberdiev Jasurbek Jumanazar o'g'li

Andijan State Medical Institute, Uzbekistan

Abstract: Heart failure (HF) is a complex clinical condition resulting from any structural and functional heart disease that leads to the inability to fill the chambers of the heart or move blood forward. Congenital heart disease (CHD) is the most important cause of chronic heart failure (CHF) in children.

Keywords: heart, blood vessels, medicines.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СОСУДИСТУЮ
СИСТЕМУ СЕРДЦА**

Эгамбердиев Жасурбек Джуманазар Огли

Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан

Аннотация: Сердечная недостаточность (СН) - это сложное клиническое состояние, возникающее в результате любого структурного и функционального заболевания сердца, которое приводит к неспособности наполнять камеры сердца или продвигать кровь вперед. Врожденный порок сердца (ВПС) является наиболее важной причиной хронической сердечной недостаточности (СН) у детей.

Ключевые слова: сердце, кровеносные сосуды, лекарства.

В зависимости от этиологии, медикаментозная терапия используется либо для сокращения времени ожидания необходимого хирургического вмешательства, либо для длительного лечения СН. Бета-адреноблокаторы спасают жизнь людям с ХСН, поэтому они являются одним из основных компонентов плановой медицинской помощи. Основные эффекты и неблагоприятные исходы СН могут различаться в зависимости от основных причин, которые могут отличаться от причин, вызывающих СН у взрослых. Кроме того, может потребоваться тщательная коррекция дозы для различных возрастных групп [2]. СН - это заболевание, которое характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, хотя, по оценкам, его частота составляет 0,9-7,4 на 100 000 детей. Шестьдесят четыре процента случаев СН у пациентов в возрасте до 18 лет в современный период приходится на новорожденных. ХСН - это не болезненное состояние, а скорее патофизиологическое состояние, при котором нарушение сердечной деятельности приводит к нарушению работы сердца, не позволяющего ему перекачивать кровь со скоростью, пропорциональной потребностям обрабатываемых тканей. Основными причинами ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), ревматическая болезнь сердца (РЗС) и пожилой возраст. Существуют и другие малозаметные признаки, некоторые из которых являются признаками снижения сердечной функции, а другие - этиологическими. Кардиомиопатии плода или экстракардиальные нарушения являются основными

причинами СН при рождении (например, инфекция, низкий гликемический индекс и низкий уровень кальция). Основной причиной ИБС на первой неделе жизни является нарушение кровообращения, зависящее от протоков, которое возникает при таких состояниях, как сильный застой в коарктации аорты и гипопластическое поражение левых отделов сердца, когда артериальный проток закрывается и значительно снижается перфузия органов-мишеней. В течение первого месяца жизни причиной СН у детей являются застойные заболевания сердца с шунтированием слева направо, такие как дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытый артериальный проток (ААР) и аортопульмональные окна. В этих условиях легочный кровоток постепенно увеличивается по мере снижения легочного сопротивления. И последнее, но не менее важное: СН у подростков чаще ассоциируется с кардиомиопатиями или миокардитом, а не является вторичной по отношению к ИБСВ зависимости от систолической функции различают два основных типа СН:

- СН со сниженной фракцией выброса (ФВВ) или с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40%
- СН с сохраненной фракцией выброса (ФВВЛЖ) или ФВЛЖ левого желудочка \geq 50%

СН приводит к снижению сократительной способности кардиомиоцитов независимо от этиологии. Снижение сердечного выброса, вызванное первоначальной травмой, затем компенсируется двумя основными компенсаторными механизмами. Первым механизмом является активация симпатической нервной системы, которая вызывает увеличение выброса норадреналина и снижение поглощения норадреналина, а также сужение периферических сосудов для поддержания среднего давления в артериях и перфузии органов (за счет повышения системного сосудистого сопротивления). Однако повышенный уровень катехоламинов вызывает дальнейшее повреждение кардиомиоцитов, нарушение передачи сигналов в клетке и, в конечном счете, гибель кардиомиоцитов. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая включает в себя повышение уровня ренина, ангиотензина II и альдостерона в крови, является вторым важным компенсаторным механизмом. Ангиотензиноген расщепляется ренином до ангиотензина I, который затем преобразуется ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) в ангиотензин II. Мощный сосудосуживающий фактор ангиотензин II поддерживает кровоснабжение органов-мишеней. Влияние альдостерона на содержание соли и воды в организме включает увеличение предварительной нагрузки и сердечного выброса Одышка (затрудненное дыхание), утомляемость и общие клинические проявления, такие как хрипы в легких, периферические отеки или расширение яремных вен, - все это признаки СН [6]. Проведенное в 2014 году проспективное сравнение ингибитора рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI) с блокатором рецепторов ангиотензина II типа 1 (ИАПФ) для определения влияния на глобальную смертность при СН (исследование PARADIGM-HF) показало, что ARNI и валсартан более эффективны, чем ингибитор АПФ эналаприл, в снижении заболеваемости и смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Ссылка [7]. Существуют некоторые споры относительно точных механизмов, обуславливающих терапевтическое преимущество ингибиторов неприлизина. Неизвестно, какой из нескольких субстратов неприлизина, таких как физиологически активные натрийуретические пептиды, адреномедуллин,

эндотелин, ангиотензин II, или смесь субстратов, ответственен за заявленные преимущества. Патофизиологическая неоднородность заболевания является существенным барьером, препятствующим открытию новых методов лечения СН. Многие патофизиологические изменения могут привести к клиническому состоянию СН, такие как ишемия, инфаркт, перегрузка объемом, нарушение регуляции обмена веществ, генные мутации, которые влияют на функционирование белка саркомеров, и реакция на вирусные инфекции. Несколько основных причин СН связаны как с ограниченной, так и с полной активацией сигнальных путей воспаления [8].

Учитывая это, почти все лекарства, которые, как было доказано, улучшают прогноз, влияют на эти факторы, а также на функцию почек, артериальное давление и ионный баланс. Интересно подумать о том, как можно оптимизировать проведение этого лечения в свете уникальных особенностей каждого пациента. Кроме того, учитывая, что нет убедительных причин для поэтапного назначения жизненно важных препаратов, разумно начинать прием препаратов с доказанной прогностической пользой одновременно, чтобы применять различные препараты с учетом их фармакодинамических эффектов и особенностей пациента. При такой стратегии применение препаратов для лечения СН можно было бы увеличить быстрее, чтобы обеспечить пациенту максимально возможную пользу [9]. Клинические проявления, уровень застойных явлений, состояние гемодинамики и функции почек у разных пациентов с СН различаются. Это позволит индивидуально применять жизненно важные методы лечения, изменяя или расставляя приоритеты в зависимости от гемодинамического и почечного фенотипического профиля. Большинство пациентов, поступающих с СН, часто имеют ранее существовавшие проблемы и ранее принимали ингибиторы РААС и бета-адреноблокаторы, хотя для людей, не привыкших к лекарствам, может быть оправдан прогрессивный подход к приему лекарств от СН. Самое сложное - решить, какие препараты следует повышать в дозе и в каком порядке. При проведении СН-терапии наиболее важными факторами, которые необходимо учитывать, являются частота сердечных сокращений, артериальное давление, функция почек и их группировка.

Методология

В ноябре 2020 года мы провели систематический поиск в PubMed Central, используя такие ключевые слова, как СН, бета-адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты альдостерона, антагонисты рецепторов, связанных с G-белком, дигоксин, пациенты с переохлаждением, катехоламины, ингибиторы фосфодиэстеразы, сенсibilizаторы к кальцию, сеть кардиотерапии, улучшающая результаты (ACTION). Мы дополнительно провели поиск ключевых ссылок в библиографиях соответствующих исследований. Поиск был обновлен в феврале 2022 года. Один из рецензентов независимо проанализировал полученные исследования на предмет соответствия критериям включения, сначала на основе названия и аннотации, а затем на основе полных текстов. Другой рецензент также проанализировал примерно 20% этих исследований, чтобы подтвердить их включение.

Механизм действия

Целью клинической терапии ХСН у ребенка является содействие выздоровлению, сохранение устойчивости, ограничение прогрессирования заболевания и создание благоприятных условий для соматического роста и максимально возможного развития ребенка в подростковом возрасте. Ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики и антагонисты альдостерона обычно используются в комбинации [10].

Ингибиторы АПФ и антагонисты альдостерона

Заболевание ХСН со снижением систолической функции характеризуется активацией РААС-системы, что является физиологической реакцией на снижение почечной перфузии. Ренин способствует процессу, посредством которого ангиотензиноген в печени преобразуется в ангиотензин I, который затем перерабатывается АПФ, главным образом в легких, с образованием ангиотензина II, мощного сужающего кровеносные сосуды вещества, которое оказывает долгосрочное негативное влияние на СН. Механизм действия ингибиторов АПФ показан на рисунке 1. Это может быть связано с высвобождением альдостерона, который увеличивает реабсорбцию натрия, и сужением сосудов почечных артериол. Вазоконстрикция вызывает гипертрофию кардиомиоцитов и гибель, если активация РААС не подавляется [11]. Ингибиторы АПФ могут обратить ремоделирование вспять, снизить сосудистое сопротивление и повысить эластичность сосудов. Особенно у ингибиторов АПФ, которые обладают значительным проникновением в ткани, таких как лизиноприл, свойства ремоделирования, по-видимому, выше [12]. Их благоприятные гемодинамические изменения включают снижение преднагрузки сердца, постнагрузки и систолического напряжения на стенках желудочков, что приводит к увеличению сердечного выброса без соответствующего увеличения потребления кислорода [13]. Это изменение гемодинамики улучшает почечную перфузию и способствует выведению солей, тем самым поддерживая клубочковую фильтрацию. В результате они играют решающую роль в долгосрочном лечении пациентов с ХСН. Расщепление брадикинина можно остановить с помощью ингибиторов АПФ, которые могут усиливать вызванную кинином периферическую вазодилатацию и улучшать перфузию органов. Однако эти препараты редко могут вызывать умеренную почечную недостаточность в результате снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Эта функциональная почечная недостаточность часто возникает, когда СКФ чрезвычайно зависит от ангиотензина II, например, в таких ситуациях, как двусторонний стеноз почечной артерии малого объема в единственной функциональной почке, как у реципиентов трансплантата. Это также может произойти при снижении почечной перфузии в результате снижения среднего артериального давления.

Использованная литература:

1. Heart failure in pediatric patients with congenital heart disease. Hinton RB, Ware SM. *Circ Res.* 2017;120:978–994.
2. Beta-blockers for congestive heart failure in children. Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7:0.

3. Medical management of pediatric heart failure. Ahmed H, VanderPluym C. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11:323–335.
4. Epidemiology of congestive heart failure. Smith WM. *Am J Cardiol.* 1985;55:3–8. [PubMed] [Google Scholar]
5. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. Masarone D, Valente F, Rubino M, et al. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.01.001>. *Pediatr Neonatol.* 2017;58:303–312. [PubMed] [Google Scholar]
6. Acute heart failure. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:16.
7. Sacubitril/Valsartan: neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJ. *JACC Heart Fail.* 2020;8:800–810.
8. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. Hanna A, Frangogiannis NG. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34:849–863.
9. Drug layering in heart failure: phenotype-guided initiation. Rosano GM, Allen LA, Abdin A, et al. *JACC Heart Fail.* 2021;9:775–783.
10. Current and future drug and device therapies for pediatric heart failure patients: potential lessons from adult trials. Das BB, Moskowitz WB, Butler J. *Children (Basel)* 2021;8:322.
11. Current state of pediatric heart failure. Das BB. *Children (Basel)* 2018;5:88. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Pediatric heart failure therapy: why β 1-receptor blocker, tissue ACE-I and mineralocorticoid-receptor-blocker? Recla S, Schmidt D, Logeswaran T, Esmaeili A, Schranz D. *Transl Pediatr.* 2019;8:127–132.
13. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Brown NJ, Vaughan DE. *Circulation.* 1998;97:1411–1420.
14. Are we misunderstanding beta-blockers. Cruickshank JM. *Int J Cardiol.* 2007;120:10–27.
15. Inverse agonism and its therapeutic significance. Khilnani G, Khilnani AK. *Indian J Pharmacol.* 2011;43:492–501.
16. Loop diuretic and ion-binding residues revealed by scanning mutagenesis of transmembrane helix 3 (TM3) of Na-K-Cl cotransporter (NKCC1) Somasekharan S, Tanis J, Forbush B. *J Biol Chem.* 2012;287:17308–17317.
17. Deafness and imbalance associated with inactivation of the secretory Na-K-2Cl co-transporter. Delpire E, Lu J, England R, Dull C, Thorne T. *Nat Genet.* 1999;22:192–195.

18. Vasodilatation of afferent arterioles and paradoxical increase of renal vascular resistance by furosemide in mice. Oppermann M, Hansen PB, Castrop H, Schnermann J. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293:0–87.

19. Contribution of the basolateral isoform of the Na-K-2Cl⁻ cotransporter (NKCC1/BSC2) to renin secretion. Castrop H, Lorenz JN, Hansen PB, et al. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289:0–92.

20. Diuretic treatment in heart failure. Ellison DH, Felker GM. *N Engl J Med*. 2017;377:1964–1975.

21. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. *Circulation*. 2016;134:752–772.