

VI.

Farmakologia

układu krążenia

Wpływ leku na serce może być bezpośredni (działanie nasercowe) albo pośredni — działanie na nerwową regulację pracy serca.

Leki o pośrednim działaniu na serce, tzn. wpływające na aparat odruchowy serca, wywodzą się z grup farmakologicznych układu nerwowego — analeptyki, anksjolityki, środki pobudzające i blokujące receptory katecholaminowe i acetylocholinowe w sercu. Te leki znajdują zastosowanie wtedy, gdy sam mięsień sercowy nie wymaga leczenia, a zawodzi jedynie nerwowa regulacja jego czynności (p. zapaść — str. 363). Kiedy jednak osłabieniu nerwowej regulacji czynności serca towarzyszy niedomoga mięśnia sercowego, niektóre z tych leków nie mogą być stosowane. W chorobach serca nie zaleca się podawania środków sympatykomimetycznych, ponieważ wywołują one tachykardię, zwężają naczynia wieńcowe, a zwiększając opór obwodowy przez skurcz naczyń krwionośnych, powodują wzrost ciśnienia krwi. Serce pobudzone przez wymienione związki zmuszone jest w warunkach podwyższonego ciśnienia do wzmożonego wysiłku, co wymaga zużycia dodatkowej ilości energii, a więc przyspieszenia metabolizmu i zwiększenia dopływu tlenu. Takie zadania przerastają możliwości adaptacyjne niewydolnego mięśnia sercowego, a ich farmakologiczne wymuszenie prowadzi do pogłębienia choroby serca.

Do właściwych leków nasercowych (*cardiaca*), stosowanych w schorzeniach mięśnia sercowego, należą takie związki, które nie podnoszą ciśnienia krwi i nie zwiększając zapotrzebowania na tlen poprawiają wydolność serca i zwiększają efektywność jego pracy. Można to osiągnąć przez: 1) powiększenie pojemności wyrzutowej serca przy jednoczesnym zwolnieniu tętna (działanie glikozydów nasercowych), 2) uspraw-

nienie przewodnictwa w układzie bodźco-przewodzącym serca, którego zaburzenia są przyczyną niemiarowości, przez co zmniejszają wydolność serca (stosowanie leków przeciwyrtmicznych), 3) polepszenie ukrwienia serca (działanie leków rozszerzających naczynia wieńcowe).

A. ŚRODKI NASERCOWE (*cardiaca*)

1. Glikozydy nasercowe (*digitaloidea*)

Glikozydy stosowane w niedomogach sercowych zawarte są w następujących roślinach:

Naparstnica purpurowa (*Digitalis purpurea*) zawiera około 40 glikozydów, a pośród nich digitoksynę, gitoksynę, gitaloksynę i digitalinę.

Naparstnica welnista (*Digitalis lanata*) zawiera ponad 60 glikozydów, z których największe znaczenie lecznicze wykazują lanatozydy A, B i C.

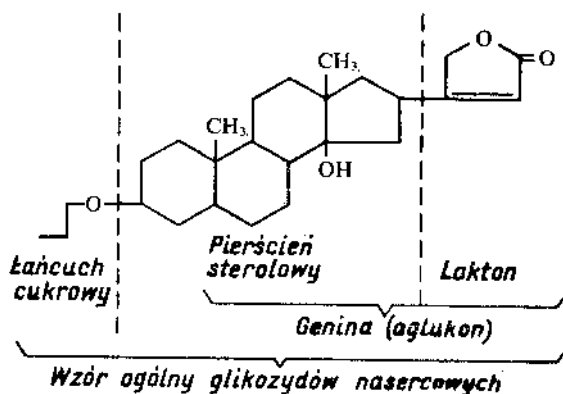
W obydwóch odmianach strofantu (*Strofantus gratus* i *Strofantus kombé*) znajduje się strofantyna oznaczona odpowiednio jako strofantyna G i strofantyna K. Glikozyd ten wydzielony został najpierw z drewna *Acocanthera ouabaio*, stąd jego nazwa uabaina (Ouabain) będąca synonimem strofantyny G (*Strophantinum G°*, *Strophantinum K°*).

Cebula morska (*Scilla maritima*) — scilareny A i B.

Konwalia (*Convallaria majalis*) — konwallatoksyna, konwalozyd.

Milek wiosenny (*Adonis vernalis*) — cymaryna, adonitoksyna.

Glikozydy, z wyjątkiem strofantyny, mają zastosowanie w leczeniu przewlekłej niedomogi serca. W tym schorzeniu wyrzut



komorowy jest zmniejszony — utrzymuje się poniżej poziomu niezbędnego do utrzymania prawidłowego krążenia krwi. Niewydolność prawokomorowa wywołuje zaleganie krwi w obszarze żylnym (wzrost ciśnienia

żylnego), czego widocznym rezultatem są obrzęki spowodowane przez gromadzenie się płynu w przestrzeni pozakomórkowej (str. 403). Z kolei niewydolność lewokomorowa prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Przyjmuje się, że w przewlekłej niedomodze występuje upośledzenie kurczliwości włókien mięśnia sercowego, zaburzenia w mechanizmie łączącym procesy pobudzenia i skurczu oraz obniżenie sprawności w wykorzystaniu energii i spadek efektywności pracy serca.

C h e m i a. Glikozydy są związkami sterydowymi. W ich pierścieniu cyklopentanoperhydrofenantrenowym przy C-17 znajduje się pierścień laktonowy, a przy C-3 łańcuch reszt heksozowych. W lanatozydach łańcuch cukrowy uzupełnia reszta acetylowa. Cząsteczka pozbawiona łańcucha cukrowego zwie się aglukonem lub geniną i choć farmakologicznie pozostaje aktywna, to nie ma wartości leczniczej, ponieważ właśnie od reszty cukrowej zależy w głównej mierze wchłanianie glikozydu, rozdział w tkankach i długotrwałość działania. Natomiast oderwanie reszty acetylowej od lanatozydu C nie pozbawia go leczniczych właściwości. Taką właśnie pochodną jest dezacetylolanatozyd C — **dezlanozyd** (*Deslanoside**, *Deslanosidum*^o).

W działaniu poszczególnych glikozydów nasercowych nie ma zasadniczych różnic jakościowych, lecz istnieją różnice natury ilościowej. Dotyczą one głównie procesów wchłaniania, eliminacji z organizmu, a w związku z tym dawkowania.

Nie wszystkie glikozydy mogą być podane *per os*. Zależy to od ich zdolności wchłaniania się z przewodu pokarmowego. Bardzo dobrze wchłaniane są: digitoksyna, digoksyna (pochodna lanatozydu C — preparat *Digoxin*^o), lanatozyd A i jego pochodna **acetyldigitoksyna** (*Acetyldigitoxinum*^o); względnie dobrze wchłania się lanatozyd C, natomiast minimalnie — gitoksyna, lanatozyd B i uabaina. Preparat glikozydowy **lanakard** (*Lanacard*^o), zawierający zespół glikozydów naparstnicy wełnistej (lanatozydy A, B, C), wchłania się z przewodu pokarmowego w 60%. Wchłanianie zależy od współczynnika rozdzielenia tłuszcz/woda. Wynosi on przykładowo dla digitoksyny 13, a dla lanatozydu C 0,5. Uszeregowanie niektórych glikozydów pod względem łatwości wchłaniania z przewodu pokarmowego przedstawia się następująco: digitoksyna 100%, digoksyna 50%, lanatozyd C 10—40%, uabaina 2%.

Po wnikięciu do krwiobiegu glikozydy wiążą się z białkami krwi, przy czym trwałość tych połączeń jest różna. Zależy ona od liczby grup hydroksylowych pierścienia sterydowego. Glikozydy naparstnicy purpurowej silnie wiążą się z białkami krwi, wskutek czego długi jest okres utajonego działania (latencji), który trwa dotąd, aż mięsień sercowy zostanie dostatecznie nimi nasycony. Z tej też przyczyny pozostają one długo w ustroju. Przeciwnie zaś, glikozydy typu strofantyny nie wiążą się z białkami krwi i znacznie przez to krócej przebywają w organizmie, co w decydujący sposób ogranicza czas ich farmakologicznego działania.

Glikozydy długo działające nie mogą być zbyt często podawane ze względu na zdolność kumulacji (str. 48).

Szybkość działania farmakologicznego decyduje o przydatności leczniczej glikozydu. Ponieważ działanie farmakologiczne rozpoczyna się z chwilą dostatecznego nasycenia mięśnia sercowego lekiem, co np. w przypadku digitoksyny następuje w ciągu kilku do kilkunastu godzin, przeto glikozydy naparstnicy purpurowej nie nadają się do terapii ostrej niedomogi serca, lecz przede wszystkim do leczenia niedomogi przewlekłej. Natomiast w ostrej niedomodze serca oddaje usługi strofantyna nazywana dalej uabainą. Działa ona w kilka minut po iniekcji, a krótkotrwałość jej wpływu nie stwarza groźby kumulacji w przypadku konieczności ponowienia iniekcji pełnej dawki leku.

Czas upływający od podania do wystąpienia działania farmakologicznego niektórych glikozydów przedstawia się porównawczo następująco: digitoksyna *per os* 12 godz., *i.v.* 8 godz., digoksyna *per os* 6 godz., *i.v.* 3 godz., acetyldigitoksyna *per os* 1—2 godz., deslanozyd *per os* 1 godz., a *i.v.* 10—20 min., uabaina *i.v.* 3—10 min. — szczyt działania po 60 min. Inne glikozydy roślinne (np. konwalii itp.) można pod względem czasu działania usystematyzować pomiędzy glikozydami naparstnicy purpurowej i uabainą. Są one zazwyczaj używane do sporządzania złożonych nalewek razem z roślinnymi środkami uspokajającymi. Nalewki te są wykorzystywane w profilaktyce i leczeniu przewlekłych schorzeń serca (Cardiol^o).

Glikozydy są wydalane z moczem oraz żółcią do przewodu pokarmowego albo w postaci niezmienionej, jak digoksyna, lub w połączeniu z kwasem glukuronowym czy siarkowym. Przyspieszenie wydalania odbywa się przez odszczepienie reszty cukrowej, a dezaktywacja m. in. wskutek zmiany konfiguracji przestrzennej polegającej na przejściu β -grupy hydroksylowej przy C-3 pierścienia w postać α nieczynną biologicznie (epimeryzacja). Niezmienione cząsteczki glikozydu mogą być resorbowane ponownie do krwiobiegu w nerkach i przewodzie pokarmowym; w ten sposób przedłuża się ich działanie. W procesie biotransformacji digitoksyna zmienia się częściowo (8%) w digoksynę.

W ciągu doby wydalana jest z organizmu ludzkiego około 7% przyjętej digitoksyny, natomiast około 50% uabainy i scilarenów, lanatozydu C 20%, acetyldigitoksyny 10%. Po jednorazowej dawce digitoksynę stwierdza się jeszcze w ustroju po 15 dniach (okres półtrwania 9 dni), uabaina zaś znika całkowicie w ciągu 1—3 dni. Również i w tym względzie istnieją różnice gatunkowe. W ciągu 24 godz. jednorazowa dawka digitoksyny wydalana jest z organizmu kota w 21%, szczura w 43%, psa w 54—72%. Okres półtrwania u psa wynosi około 21 godzin. Digoksyna wydalana jest u psa w 30% dziennie z ilości zawartej w organizmie.

Okres półtrwania wydłuża się podczas niewydolności nerek i w warunkach niedotlenienia spowodowanego niewydolnością oddechową.

Wtedy tolerancja na glikozydy maleje i należy zmniejszyć dawkowanie, natomiast nawet znaczne zmiany w czynności wątroby wywierają tylko niewielki wpływ na kinetykę glikozydów w organizmie. Przyjmuje się, że poziom terapeutyczny digoksyny w osoczu psa nie powinien przekraczać 2,5 µg/ml.

Dane dotyczące wydalanej ilości glikozydów w ciągu doby są bardzo istotne dla terapeutycznych zaleceń lekarza. Chodzi tu głównie o częstotliwość i wysokość dawek uzupełniających oraz o skutki wynikające z nierozważnej zmiany rodzaju glikozydu. Zasada jest mianowicie taka, że glikozydy kumulujące się (naparstnicowe) mogą być podawane po nie kumulujących się (po uabainie), natomiast nigdy nie wolno stosować uabainy w okresie leczenia glikozydami naparstnicy purpurowej, prowadzi to bowiem do ostrego zatrucia wskutek sumowania się działania obu glikozydów.

Wpływ glikozydów nasercowych i jonów wapnia na kurczliwość i pobudliwość mięśnia sercowego jest podobny. Zarówno glikozydy, jak i wapń działają dodatnio inotropowo, czyli zwiększają amplitudę skurczu serca. Doświadczalnie wykazano, że jony wapnia sumują swój wpływ z działaniem glikozydów lub je potęgują (synergizm), natomiast jony potasu działają przeciwnie (antagonizm). Ma to istotne znaczenie praktyczne, gdyż jednoczesna podaż soli wapniowych podczas leczenia glikozydami prowadzi do zatrucia, któremu można przeciwdziałać dożylnym wlewem soli potasowych (*Kalium chloratum*). Środki obniżające poziom potasu i magnezu w ustroju, jak hydrochlorotiazyd (str. 406) wskutek wzmocnienia wydalania tych kationów w moczu nasilają toksyczne działanie glikozydów nasercowych. Potas hamuje arytmie i zaburzenia przewodnictwa w sercu wywołane przez naparstnicę, a magnez obniża kurczliwość i pobudliwość mięśnia sercowego. Dodać należy, że również estrogeny wywierają osłabiające działanie na serce przed toksycznym wpływem naparstnicy. Zjawiska te zaobserwowano w klinice człowieka, natomiast nie wiadomo jak reaguje chore serce zwierząt. Synergizmu pomiędzy wapniem a glikozydami nie udało się wykazać u psa zdrowego; czy zaś występuje u psa z niewydolnością serca, tego nie ustalono. To samo dotyczy innych zwierząt domowych, co nie jest dowodem, że takiego synergizmu nie ma u zwierząt. Należy więc przyjąć, że zjawiska te są podobne do stwierdzonych u człowieka.

Dotychczasowe dane na temat mechanizmu działania glikozydów nasercowych pozwalają na stwierdzenie, że ich wpływ na transport nasyconych kwasów tłuszczowych w błonach komórek serca jest hamujący. Dotychczasowe dane na temat mechanizmu działania glikozydów nasercowych pozwalają na stwierdzenie, że ich wpływ na transport i rozdział jonów w komórce nie ulega wątpliwości. Terapeutyczne dawki tych środków, hamując aktywność ATP-azy membrany...

jednak ostateczne wyjaśnienie mechanizmu działania glikozydów. Stwierdzono mianowicie, że hamujący wpływ tych leków na ATP-azę obserwuje się jedynie w „ostrym” doświadczeniu, kiedy jednak glikozydy są podawane przez dłuższy okres, następuje stopniowy powrót aktywności ATP-azy do stanu pierwotnego lub nawet jej wzmożenie.

W klinicznej ocenie działania glikozydów naparstnicowych na serce niewydolne i niedotlenione (na zdrowy mięsień sercowy leki te nie działają) stwierdza się dodatnie działanie: inotropowe, batmotropowe i tonotropowe, a ujemne działanie: chronotropowe i dromotropowe. Przede wszystkim wzrost amplitudy skurczu (dodatnie działanie inotropowe) i zwolnienie tętna (ujemne działanie chronotropowe) decydują o wzroście efektywności pracy serca.

Działanie inotropowe dodatnie jest następstwem zmniejszenia zawartości jonów potasu, a wzrostu poziomu jonów wapnia w komórkach mięśnia sercowego. Dzięki temu silniejsze jest skracanie się włókien aktynomiozyny kosztem energii ATP, co oceniane jest jako wpływ dodatni tych leków na mechanizm łączący procesy pobudzenia i skurczu w mięśniu sercowym. Działanie inotropowe dodatnie tych leków nie jest zależne od wpływu układu adrenergicznego, ponieważ występuje również u psa po rezerpinie (str. 205) i przy zablokowanych β -receptorach. Ponadto same glikozydy działają sympatykolitycznie.

Działanie chronotropowe ujemne (zwolnienie tętna) następuje wskutek depresyjnego wpływu nerwu błędnego na węzeł zatokowy w prawym przedsionku; blokada atropinowa hamuje tę odruchową bradykardię. Wzrost wpływu nerwu błędnego tłumaczy się działaniem pobudzającym glikozydów na jądra tego nerwu, m. in. pośrednio przez podniesienie wrażliwości zatok szyjnych na pulsowanie ciśnienia krwi w tętnicach.

Działanie dromotropowe ujemne oznacza zwolnienie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, czyli wydłużenie czasu przewodzenia bodźca przez węzeł przedsionkowo-komorowy. Działanie to chroni komorę przed wpływem przedsionka ogarniętego trzepotaniem lub migotaniem. Przedawkowanie glikozydów prowadzi do całkowitego zahamowania przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (blok serca).

Działanie batmotropowe dodatnie jest równoznaczne ze wzrostem pobudliwości ośrodków bodźcotwórczych trzeciorzędowych serca (pęczek Hisa, włókna Purkinjego), normalnie nie wytwarzających podnieć, co jest niekorzystną cechą glikozydów, gdyż ułatwia powstawanie dodatkowych pobudzeń. Ujawnia się to zazwyczaj dopiero przy przekroczeniu dawki leczniczej.

Działanie tonotropowe dodatnie oznacza wzrost napięcia mięśnia sercowego.

Efekty lecznicze. W niewydolności serca komory źle się opróżniają w czasie skurczu, ciśnienie tętnicze opada, wzrasta zaś ciśnienie

żylne. Pod wpływem glikozydów mięsień sercowy staje się wrażliwszy na regulujący jego czynność wpływ układu autonomicznego i mediatorów — usprawnia się odruchowa adaptacja pracy serca do zmian w ciśnieniu tętniczym i dopływie krwi do prawego przedsionka. Uchwytne objawy działania leczniczego glikozydów wyrażają się wzrostem siły i amplitudy skurczu serca, dokładniejszym opróżnieniem komór z krwi w czasie skurczu, przedłużeniem okresu międzyskurczowego, przedłużeniem fazy niepobudliwości, czyli refrakcji serca, wzrostem szybkości i głębokości rozkurczu serca, co sprzyja lepszemu wypełnieniu krwią jego komór. Dzięki temu zwiększa się pojemność wyrzutowa serca i ustępuje nadciśnienie w obszarze żylnym, spowodowane zastojem krwi żyłnej w okresie niesprawności pompy sercowej. Wzrost pojemności wyrzutowej nie pociąga za sobą zwiększenia zapotrzebowania na tlen i zapotrzebowania energetycznego w sercu, ponieważ równocześnie maleje częstość jego skurczów. Z tej też przyczyny pod wpływem glikozydów naporstnicy nie wzrasta pojemność minutowa, a tym samym ciśnienie krwi nie ulega podwyższeniu. Zmiany te wskazują, że po glikozydach serce wykorzystuje bardziej racjonalnie zasoby energetyczne i że w sumie zwiększa się efekt użyteczny pracy serca. Tylko uabaina (strofantyna) wywołuje z reguły również wzrost pojemności minutowej, przez co podnosi się ciśnienie krwi, co pociąga za sobą zwiększenie zapotrzebowania na tlen i często wymaga jednoczesnego stosowania leków rozszerzających naczynia wieńcowe.

Mówiąc o korzystnych skutkach działania glikozydów naporstnicowych na serce, należy dodać, że wskutek lepszego opróżniania przedsionków i ustąpienia zalegania krwi żyłnej wzrasta różnica tętniczo-żylna ciśnienia, co usprawnia krążenie w tkankach całego organizmu, powoduje lepsze ich ukrwienie i pobudza funkcje fizjologiczne. Między innymi poprawa ukrwienia nerek wzmacnia diurezę, w krążeniu znikają obrzęki towarzyszące niewydolności serca.

Szczególnie wyraźnie reaguje na glikozydy serce dużych zwierząt — zwłaszcza koni, co przemawia za poglądem, że środki te działają silniej na serce zbudowane z grubych i długich włókien mięśniowych. Być może, że wiąże ono więcej glikozydów i kurczy się silniej lub po prostu receptory takiego serca są bardziej wrażliwe. Dobrym obiektem do badań nad glikozydami jest świnka morska. Jej wrażliwość na glikozydy jest wyraźna, gdy wrażliwość serca szczura jest żadna lub znikoma, równa wrażliwości mięśni szkieletowych. Warto wspomnieć, że glikozydy wywierają tonizujące działanie na mięśniówkę naczyń krwionośnych.

Glikozydy naporstnicy znajdują zastosowanie głównie w przewlekłej niewydolności serca prawego, w niewydolności na tle wad zastawkowych (z wyjątkiem zwężenia ujścia żylnego) i w niewydolności serca przerosłego na tle nadciśnienia. Mogą one oddać pewne usługi również w leczeniu niewydolności powstałej wskutek zaburzeń rytmu

serca i jako leki przednarkotyczne, gdyż hamują depresyjny wpływ narkotyków chirurgicznych na kurczliwość mięśnia sercowego. Stwierdzono też, że glikozydy te hamują rozwój wywołanego doświadczalnie przeroztu mięśnia sercowego przez zwężenie aorty i chroniczne niedotlenienie.

Uabainę stosuje się w ostrej niewydolności serca lewego (p. zapaść, str. 363), w niedomodze z rzadkoskurczem, głównie zaś z podciśnieniem.

Przeciwwskazania do stosowania glikozydów dotyczą przypadków zwyrodnienia mięśnia sercowego, zwężenia ujść żylnych, zwłaszcza lewego, częściowego bloku serca i wczesnego okresu zawału serca.

Pełne wykorzystanie glikozydów nasercowych w terapii zwierzęcej napotyka trudności z powodu braku dokładnych danych dotyczących czasu ich eliminacji z organizmu poszczególnych gatunków. Dane te są bowiem niezbędne do obliczenia wysokości dawek uzupełniających i czasu ich podawania, tak aby w ciągu całego okresu leczenia zapewnić dostateczne wysycenie serca leczniczym glikozydem. Obserwacje dokonane przez lekarzy weterynarii—praktyków pozwoliły na zebranie pewnego orientacyjnego materiału dla dawkowania.

Dawkowanie. Pies *per os* dawki nasycające: digitoksyna 0,1—0,3 mg/kg, digoksyna 0,06—0,2 mg/kg — dzienne dawki podtrzymujące 1/8—1/3 dawki nasycającej; parenteralnie: digitoksyna dawka nasycająca 0,04—0,06 mg/kg (dawki uzupełniające zmniejszone jak wyżej); uabaina — 0,02—0,03 mg/kg *i.v.* Celem szybkiej digitalizacji dzieli się wskazaną dawkę nasycającą na 3 części i podaje w odstępach 6 godz.; w celu powolnej digitalizacji 1/3 części dawki nasycającej podaje się raz dziennie (przez 3 dni). Koń *per os* dawki nasycające: digitoksyna 3—6 mg/100 kg, digoksyna 6 mg/100 kg — dzienne dawki podtrzymujące 1/8—1/5 dawki nasycającej; parenteralnie: digitoksyna 2—3 mg/100 kg, uabaina 1,2—2 mg/100 kg *i.v.* Wskazaną dawkę nasycającą podzielić na 6 części i podawać w ciągu 48 godzin; gdy nie uzyska się efektu, podawać dalej codziennie 1/3 dawki nasycającej, aż do stwierdzenia objawów działania. Później w razie potrzeby stosować dawkowanie podtrzymujące. Bydło (dawki orientacyjne): digoksyna dawki nasycające 2,8 mg/100 kg *i.m.*, 0,8 mg/100 kg *i.v.*, uabaina 1,2—2 mg/100 kg *i.v.* — dawki podtrzymujące digoksyny 1/8—1/5 dawki nasycającej. U przeżuwaczy nie podaje się glikozydów *per os*, ponieważ rozkładane są przez mikroflorę w przedżołądkach.

W zatruciu glikozydami nasercowymi dochodzi do niemiarowości, skurczów dodatkowych, zahamowania przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (bloku serca), drżenia i trzepotania przedsionków i w końcu zatrzymania pracy serca w stanie skurczu spastycznego, co wydaje się być związane z nadmiernym wypełnieniem jonami wapnia wnętrza komórek mięśnia sercowego. Silna bradykardia, a także wymioty są oznaką przedawkowania leku. Toksyczne działanie obejmuje również nerki, wywołując poważne ich uszkodzenie, niekiedy już wcześniej niż

wystąpią objawy. W zatruciu wzrasta poziom potasu i wapnia w ślinie, co wykorzystuje się jako wskaźnik diagnostyczny.

Rozpiętość LD_{50} w mg/kg m.c. zwierzęcia po dożylnym podaniu różnych glikozydów u jednego gatunku, np. u kota, przedstawia się następująco: digitoksyna 0,33, gitoksyna 0,49, lanatozyd A 0,36, lanatozyd B 0,39, lanatozyd C 0,23, scilaren A 0,15, uabaina 0,123, konwallatoksyna 0,09. Z tego porównania wynika, że aby doprowadzić do ostrego zatrucia, trzeba użyć stosunkowo dużej dawki kumulującego się glikozydu w porównaniu z glikozydami niekumulatywnymi. Ogólny więc wniosek jest taki, że glikozydy kumulujące się zagrażają zatruciem przewlekłym, natomiast niekumulujące ostrym.

Porównanie toksyczności jednego glikozydu u różnych gatunków przedstawia się na przykładzie digoksyny następująco: LD_{50} w mg/kg *i.v.* wynosi u szczura 12, świnki morskiej 0,8, psa 0,6, kota 0,36, człowieka 0,15. Porównanie to jest dobrą ilustracją do wyrobienia sobie poglądu na wrażliwość serca różnych gatunków na glikozydy.

W zatruciu podaje się dożylnie 0,3% roztwór KCl lub sól sodową kwasu etylenodiaminotetraoctowego, zwanego w skrócie EDTA lub kwasem wersenowym, który tworzy kompleksowe połączenia z wapniem. Takie postępowanie jest umotywowane stwierdzonym antagonizmem jonu potasowego do glikozydów i odpowiednio synergizmem ze strony jonu wapniowego. Ponadto w leczeniu zatrucia oddają usługi środki kojące, w bloku serca — środki pobudzające β -receptory adrenergiczne (izoproterenol), w trzepotaniu komór — prokainamid lub β -adrenolityki, a silną bradykardię spowodowaną pobudzeniem nerwu błędnego usuwa atropina. Dawkowanie chlorku potasu u psa *per os*: początkowa dawka 0,5—1,0, następna 0,3—0,5 co 1—2 godz. dwukrotnie, później w odstępach co 4 godz.

2. Leki przeciwarrytmiczne (*antiarrhythmica*)

Niemiarowości serca (arytmie) powstają w wyniku zaburzeń w układzie bodźczym lub są związane z nadpobudliwością serca. Występują w takich chorobach, jak miażdżycy naczyń wieńcowych serca, nadczynność tarczycy i innych lub są następstwem zatruc. Bezpośrednim podłożem zaburzeń czynnościowych jest patologiczne zróżnicowanie metabolizmu w części komórek serca. W konsekwencji zróżnicowaniu ulega czas trwania refrakcji i szybkość przewodzenia w tych obszarach serca. Zmienia się też pobudliwość na podniety nerwowe i impulsy elektryczne wytwarzane w ośrodkach automatyzmu. Pojawiają się zaburzenia w wymianie elektrolitowej. Reakcje serca na bodźce ze strony nerwowej regulacji jego czynności nie są skoordynowane. W tych okolicznościach wzrost

napięcia układu adrenergicznego wywołuje pobudzenie węzła zatokowego (częstsze są impulsy) i skraca okres refrakcji, co prowadzi do powstania arytmii komorowej (migotanie komór, częstoskurcz napadowy). Z kolei parasympatykonia wywołuje zaburzenia rytmu przedsionkowego (migotanie, trzepotanie przedsionków). Blok serca jest postacią niemiarowości wynikającej z zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego; nie wszystkie impulsy powstające w węzle zatokowym dochodzą do komór — przedsionki kurczą się w rytmie zatokowym, a komory rzadziej.

W niemiarowości znajdują zastosowanie leki zmniejszające przepuszczalność błon komórkowych serca dla sodu — przedłużające okres depolaryzacji błon i wydłużające czas refrakcji serca. Działanie takie wywiera chinidyna, prokainamid, lidokaina i ajmalina. Ponadto związki β -adrenolityczne (str. 204, 350, 362) i chlorek potasowy.

Chinidyna (*Chinidinum sulfuricum*) jest prawoskrętnym izomerem chininy obecnym obok alkaloidów w korze chinowej (*Cinchona* sp.). Z przewodu pokarmowego wchłania się całkowicie i wykazuje zdolność kumulacji. Oslabia kurczliwość w mięśniu przedsionków i komór i wydłuża okres refrakcji serca. Zmniejsza wrażliwość węzła zatokowego na podniety nerwowe oraz podwyższa próg pobudliwości w pęczku Hisa i włóknach Purkinjego. Przeciwdziała to powstawaniu skurczów dodatkowych. Chinidyna wywiera ujemne działanie dromotropowe, batmotropowe i chronotropowe (str. 345), ponadto większe dawki działają ujemnie inotropowo, co powoduje obniżenie ciśnienia krwi. Dawki toksyczne wywołują całkowity blok serca. Objawy toksyczne: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaczerwienienie błon śluzowych nosa, zapaść.

Chinidynę stosuje się w migotaniu i trzepotaniu przedsionków, częstoskurczu komorowym, skurczach dodatkowych. Dawkowanie: k o ń *per os* przez zgłąbnik — pierwszy dzień 5 g (dawka próbna), drugi dzień 10 g 3 razy dziennie co 3 godz., trzeci i czwarty dzień 10 g 4 razy dziennie co 2 godz. U p s ó w chinidyna nie działa jednakowo, jako dawkę próbną można podać 50—100 mg *per os*. Następnego dnia 6—12 mg/kg co 2 godz. 4—5 razy dziennie przez 3 kolejne dni. Potem co trzeci dzień, aż do ustąpienia arytmii.

Przeciwwskazania dotyczą stosowania chinidyny w przewlekłej prawokomorowej niewydolności serca, bloku serca oraz zwyrodnieniu mięśnia sercowego.

Prokainamid (Procainamide* hydrochloride, *Procainamidum*^o, Novocamid, Pronestyl) działa znieczulająco, podobnie jak prokaina, z tą różnicą, że wywierany efekt jest dłuższy i silniejszy, zwłaszcza w zakresie wpływu przeciwaritmicznego na serce. Lek ten obniża patologiczną pobudliwość mięśnia sercowego i jego kurczliwość. Podobnie jak chinidyna tłumi przewodzenie zatokowo-przedsionkowe i przedsionkowo-komorowe, wydłuża czas skurczu serca i okres refrakcji. Ponadto zmniejsza pojem-

ność wyrzutową serca, obniża ciśnienie krwi, m. in. wskutek działania ganglioplegicznego (str. 183). Przeciwwskazania do stosowania tego leku dotyczą: bloku przedsionkowo-komorowego, dychawicy oskrzelowej, niewydolności nerek, równoczesnego stosowania sulfonamidów (związek pochodny PABA), uczulenia.

Lidokaina (str. 270) jest środkiem miejscowo znieczulającym o właściwościach antyarytmicznych różniących się od podobnych właściwości chinidyny i prokainamidu. Nie hamuje ona przewodzenia bodźców w sercu i nie działa inotropowo ujemnie. Jej wpływ polega przede wszystkim na stłumieniu pobudzeń w strukturach układu bodźcowego. Podobnie do lidokainy działa antyarytmicznie **fenytoina** (difenylhydantoina), będąca lekiem przeciwdrgawkowym (str. 331). Leki te oddają usługi u zwierząt w niemiarowości wywołanej zatruciem napaśtnicą. Lidokaina stosowana jest w częstoskurczu komorowym w przebiegu zawału serca, gdyż nie wpływa depresyjnie na serce i w przeciwieństwie do prokainamidu nie obniża ciśnienia krwi.

Dawkowanie u psów: lidokaina 2 mg/kg *i.m.* co 30 min. aż do ustąpienia arytmii; fenytoina 5—10 mg/kg *i.v.* — wstrzykiwać bardzo powoli.

Środki β -adrenolityczne: propranolol, oksprenolol, praktolol, pindolol (Visken) wykorzystuje się w zwalczaniu niemiarowości serca z uwagi nie tylko na swoiste ich działanie adrenolityczne antagonizujące arytmio-genne właściwości adrenaliny z następstwem zmniejszenia zapotrzebowania na tlen, lecz również ze względu na ich nieswoiste właściwości blokowne. Z nimi związane jest działanie miejscowo znieczulające oraz działanie chinidynopodobne, polegające na przedłużeniu czasu refrakcji w układzie bodźco-przewodzącym serca i hamowaniu szybkości narastania potencjału czynnościowego we włóknach mięśnia sercowego i strukturach automatyzmu serca. Środki te wywierają korzystny wpływ w leczeniu częstoskurczu zatokowego i migotaniu przedsionków.

Z kolei niekorzystny ich wpływ (zwłaszcza silnie działającego propranololu) polega na ujemnym działaniu inotropowym i bradykardii z obniżeniem ciśnienia krwi z powodu przewagi wpływu nerwu błędnego, co w przypadkach ciężkiego uszkodzenia mięśnia sercowego prowadzi do wstrząsu. Stąd przeciwwskazania do stosowania tych środków obejmują jawną niewydolność krążenia (str. 364), bloki przedsionkowo-komorowe, dychawicę oskrzelową, wstrząs.

Dawkowanie propranololu: psy 1 mg/kg *per os*, konie i bydło 0,05—0,1 mg/kg *i.v.*

Chlorek potasowy (*Kalium chloratum*) również obniża kurczliwość i przewodnictwo w mięśniu sercowym. Dawkowanie — str. 348.

Uogólniając, można wyrazić pogląd, że chinidyna i prokainamid działają podobnie i nadają się do leczenia drżenia przedsionków, natomiast lidokaina i fenytoina są wskazane w arytmiiach komorowych oraz w niemiarowościach i bloku serca przedsionkowo-komorowym na tle zatrucia

naparstnicą. Niekiedy dla wzmocnienia działania i ograniczenia dawki jednego środka przeciwarytmicznego podaje się jednocześnie dwa leki. Nie powinno się jednak łączyć leków o zbliżonym działaniu, jak np. chinidyny z prokainamidem, natomiast można podawać chinidynę z lidokainą.

Oryginalnym polskim lekiem antyarytmicznym jest krawiten (Cra-
viten^o) — pochodna etylenodiaminy. Stosuje się go przede wszystkim w zaburzeniach rytmu pochodzenia komorowego. Doświadczenia kliniczne są zachęcające, ale jeszcze niewielkie.

3. Wpływ leków układu autonomicznego na przemianę materii i energii w sercu

Wśród związków stanowiących pogotowie energetyczne w nieustannie pracującym mięśniu sercowym główną rolę spełniają rezerwy adenozy-
notrifosforanu (ATP) i fosfokreatyny.

Energia gromadzona w tych związkach pochodzi z utleniania kwasów tłuszczowych, glukozy, kwasu mlekowego, aminokwasów i związków ketonowych. Substraty te doprowadzane są do serca drogą krwionośną. Najważniejsze z nich są magazynowane — kwasy tłuszczowe jako fosfaty, a glukoza w postaci glikogenu.

Przemiana materii w mięśniu sercowym ma charakter tlenowy w odróżnieniu od metabolizmu mięśni szkieletowych czerpiących energię do pracy zarówno z procesów tlenowych, jak i z beztlenowego rozkładu glukozy do kwasu mlekowego. Na dominację procesów tlenowych w sercu wskazuje kilkakrotnie większa zawartość w nim mitochondriów w porównaniu z mięśniem szkieletowym. Więcej jest też w sercu układów oksydoredukcyjnych, zwłaszcza cytochromu C, i wyższa aktywność enzymów oddechowych. Procesy tlenowe są energetycznie bardziej wydajne niż beztlenowe. Tlenowy charakter metabolizmu umożliwia sercu czerpanie energii z kwasów tłuszczowych drogą β -oksydacji. Tłuszcze zawierają więcej energii niż cukry. W przeliczeniu na 1 g tłuszcze dostarczają 37,7 kJ (kcal), a cukry tylko 16,7 kJ (4 kcal).

Kwasy tłuszczowe są głównym źródłem energii dla pracy serca. W czasie spalania ich potrzeba dużo więcej tlenu niż w czasie glikolizy. Zużycie tlenu badane w skrawkach mięśnia sercowego jest 10—16 razy większe niż zużycie tlenu przez skrawki mięśnia szkieletowego, którego głównym źródłem energii jest glikogen.

Z wykorzystywanych przez serce substratów energetycznych około 65% przypada na kwasy tłuszczowe, a 35% na związki węglowodanowe (połowa na glukozę, połowa na kwas mlekowy i 0,5% na kwas pirogro-

nowy). Wynika z tego, że kwas mlekowy powstający w czasie pracy mięśni jest równie chętnie wykorzystywany przez serce jak glukoza. Zużywanie energii zmagazynowanej w glikogenie jest zmienne i wzrasta w warunkach zmniejszenia dopływu tlenu do serca.

W warunkach prawidłowego zaopatrzenia serca w tlen czerpie ono energię przede wszystkim z utlenianych kwasów tłuszczowych. Wzrost lipolizy następuje z chwilą pobudzenia układu cyklicznej adenylowej (str. 429 — ryc. XII.1) za pośrednictwem receptora β -adrenergicznego, a zatem tą samą drogą co pobudzenie fosforolizy glikogenu. Hamowanie lipolizy, podobnie jak fosforolizy, glikogenu, związane jest z pobudzeniem receptora α -adrenergicznego. Podporządkowanie obydwu tych procesów tej samej regulacji nerwowej nie jest przypadkowe — „tłuszcze spalają się w ogniu węglowodanów” (Cl. Bernard). Przy wzroście stężenia kwasów tłuszczowych we krwi wieńcowej hamowane jest utlenianie glukozy, natomiast przy wzroście stężenia glukozy wzmagają się utlenianie kwasów tłuszczowych. Spostrzeżenie to jest uzasadnieniem poglądu o leczniczych właściwościach glukozy. Tolerancja serca na niedotlenienie jest proporcjonalna do zapasu glikogenu.

W stanie niedotlenienia serca (np. podczas skurczu naczyń wieńcowych) nasilana jest glikogenoliza, glikoliza i spalanie pirogronianów. Utlenianie glukozy nie wymaga tak dużo tlenu jak utlenianie kwasów tłuszczowych zawierających w strukturze cząsteczki dużo atomów wodoru.

Wspomniano już, że energia uzyskana z utlenienia substratów energetycznych gromadzona jest w postaci rezerw ATP i fosfokreatyny. Zapasy tych związków w sercu są niewielkie i łatwo mogłyby zostać wyczerpane w czasie wzmożonej pracy serca, gdyby równolegle z procesem rozkładu nie postępowala ich resynteza. Obserwując inkorporację radioaktywnego fosforu w te związki wykazano, że przyspieszeniu tempa katabolizmu towarzyszy przyspieszenie ich biosyntezy. Wskazówką ujemnego bilansu energetycznego w sercu pobudzonym do intensywnej pracy jest obniżenie zasobu fosfokreatyny. Oznaką zaś przekroczenia bezpiecznej granicy wydolności energetycznej serca jest zmniejszenie rezerw ATP. Obniżenie tych rezerw do połowy zagraża utratą pobudliwości mięśnia sercowego.

Wynika z powyższego, że zmiany poziomu fosfokreatyny są szczególnie czułym wskaźnikiem stanu pogotowia energetycznego w sercu. Przy obciążeniu serca, np. przez wzrost ciśnienia krwi w zbiorniku tętniczym lub przez wzmożenie dopływu krwi żyłnej, poziom fosfokreatyny znacznie spada w mięśniach komórek. Przy dużym i długotrwałym wzroście ciśnienia tętniczego zmniejszenie rezerw fosfokreatyny, a następnie ATP jest tak znaczne, że rozwija się niewydolność serca prowadząca do migotania komórek. Podobna sytuacja pojawia się po dużych dawkach adrenaliny będącej fizjologicznym akceleratorem przemiany materii i energii. Działanie adrenaliny powoduje wzmożone zużycie tlenu przez mięsień

sercowy. Przeciwny kierunek zmian obserwuje się w warunkach hamowania pracy serca i obniżenia ciśnienia krwi, np. pod wpływem infuzji małych dawek acetylocholino, celem naśladowania stanu wagotonii, maleje zapotrzebowanie na tlen i wzrasta poziom fosforanów energetycznych w sercu. Następuje to głównie w wyniku zwolnienia tempa ich zużycia na pracę mięśnia sercowego, które maleje pod wpływem acetylocholino.

Adrenalinopodobne efekty farmakologiczne w zakresie przemiany rezerw fosfokreatyny i ATP w sercu wywołują leki o działaniu β -agonistycznym, a efekty acetylocholinopodobne powodują leki pobudzające receptor muskarynowy i leki działające α -agonistycznie.

Regulacja adrenergiczna przemiany rezerw fosforanów energetycznych i glikogenu w sercu. Działanie β -agonistyczne (izoprenalina) wywołuje obniżenie poziomu fosfokreatyny i ATP (wzrost zużycia energii) oraz jednocześnie wzmoczenie tempa wymiany fosforu w tych związkach energetycznych (przyspieszenie biosyntezy). W zakresie przemiany cukrowej stwierdza się wtedy wzrost fosforolizy, a hamowanie amylolizy glikogenu oraz aktywności syntetazy glikogenowej i heksokinazy, jak również zmniejszenie inkorporacji glukozy w glikogen. W sumie wskazuje to na przewagę procesów katabolicznych w przemianie cukrowej.

Działanie α -agonistyczne (fenylefryna) powoduje efekty przeciwne: wzrost poziomu rezerw fosforanów energetycznych przy obniżeniu tempa

TABELA VI. 1. Zmiany w metabolizmie mięśnia sercowego pracującego i mięśnia szkieletowego nieczynnego po farmakologicznym pobudzeniu receptorów adrenergicznych — antagonizm międzyreceptorowy

Wskaźniki metaboliczne w sercu i mięśniu	Receptory	
	β	α
Fosfokreatyna, ATP		
poziom	—	+
inkorporacja fosforu	+	—
Glikogenoliza		
fosforoliza	+	—
amylolizy	—	+
Biosynteza glikogenu		
inkorporacja glukozy	—	+
poziom glikogenu	—	+
aktywność heksokinazy	—	+
aktywność syntetazy	—	+
cAMP	+	—

Wzrost, pobudzenie +; obniżenie, hamowanie —

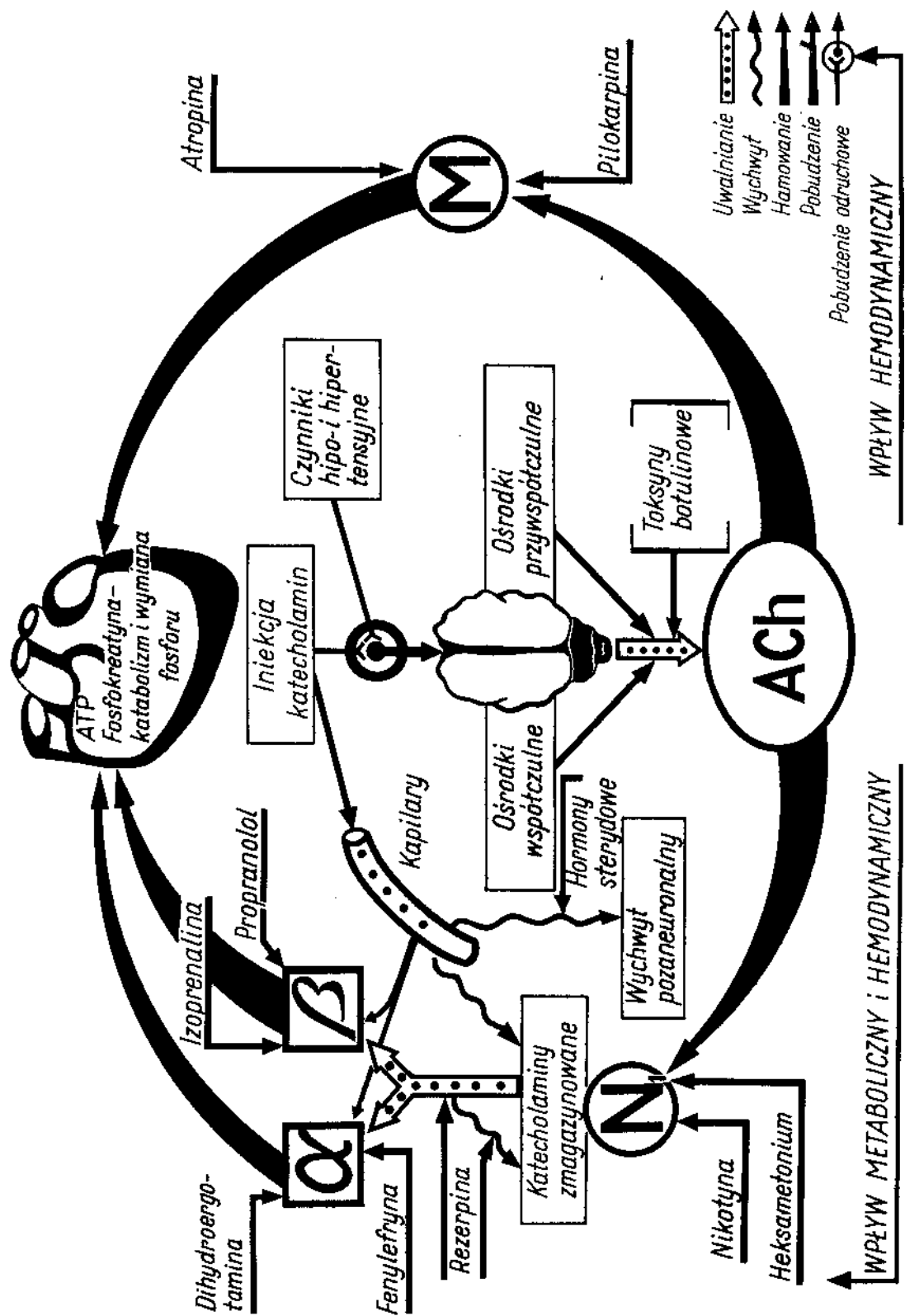
wymiany fosforu w tych związkach, a w zakresie przemiany cukrowej hamowanie fosforolizy glikogenu, pobudzenie aktywności syntetazy glikogenowej oraz wzmożenie tempa inkorporacji glukozy w glikogen. Zmiany te, wskazujące na pobudzenie biosyntezy glikogenu, są skorelowane w czasie z pobudzeniem hydrolizy glikogenu do maltodekstryn i wolnej glukozy oraz ze wzrostem aktywności heksokinazy, która zapoczątkowuje fosforylację glukozy niezbędną do jej inkorporacji w glikogen.

Objaśnienia wymaga rola hydrolizy glikogenu w sercu, zwanej amylolizą, która hamowana jest w czasie działania β -agonistycznego, a pobudzana podczas działania α -agonistycznego (ryc. VI.2).

Proces amylolizy glikogenu jest dla serca równie istotny jak rozkład fosforolityczny tego wielocukru. Co najmniej połowa całkowitej aktywności glikogenolitycznej w sercu przypada na amylolizę — proces konkurencyjny dla fosforolizy. Rola nadrzędna w interakcji tych dwóch procesów glikogenolitycznych przypada fosforolizie, która regulowana jest przez układy nerwowy i hormonalny. Amyloliza wzrasta wtedy, gdy słabnie fosforoliza, a przy nasilonej aktywności fosforolitycznej maleje aktywność hydrolityczna. Rozkład fosforolityczny glikogenu służy przede wszystkim wykorzystaniu energii zawartej w glikogenie na pracę serca, natomiast głównym zadaniem amylolizy jest zabezpieczenie ciągłości biosyntezy tego wielocukru. Starterami biosyntezy glikogenu są powstające w toku amylolizy maltodekstryny. One to inicjują syntezę nowych cząsteczek glikogenu, a wzrost stężenia wolnej glukozy pobudza ten proces przez hamowanie aktywności fosforylasy i wzmaganie aktywności fosfatazy. W ten sposób, dzięki konkurencyjności amylolizy w stosunku do fosforolizy, zostaje zachowana względna równowaga pomiędzy rozkładem i biosyntezą glikogenu. Jak już nadmieniono, fosforoliza glikogenu pobudzana jest przez leki o działaniu β -agonistycznym, amyloliza zaś i biosynteza przez leki działające α -agonistycznie.

Biosynteza glikogenu uwarunkowana jest przez wzrost aktywności heksokinazy. Od tego enzymu zależy powstawanie glukozo-6-fosforanu z glukozy i pośrednio UDP-glukozy, będącej substratem dla syntetazy glikogenowej. Wzrost aktywności heksokinazy następuje pod wpływem leków działających α -agonistycznie.

Regulacja przemiany glikogenu w sercu poprzez receptory układu autonomicznego przedstawiona jest na ryc. VI.2 i w tabeli VI.1. Na rycinie uwidoczniło się, że działanie β -agonistyczne pobudza aktywność fosforylasy za pośrednictwem układu cykazy adenylowej. Działanie to buforowane jest pobudzeniem α -receptora reprezentowanego w sercu mniej licznie niż β -receptor. Z działaniem α -agonistycznym związany jest też wzrost amylolizy glikogenu, która prowadzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia maltodekstryn i wolnej glukozy mającej właściwość bezpośredniego hamowania aktywności fosforylasy i pośredniego pobudzenia syntetazy glikogenowej.



nalinemii (po zastrzyku noradrenaliny) dochodzi do wzrostu poziomu endogennej adrenaliny we krwi. Pod wpływem dużego stężenia noradrenaliny adrenalina w drodze wymiany z noradrenaliną przechodzi z rdzenia nadnerczy do osocza (str. 197). Nie pozostaje to bez wpływu na efekt farmakologiczny noradrenalinemii, upodabniając go do efektu adrenergicznego.

Leki układu cholinergicznego wywierają wpływ na serce za pośrednictwem dwóch receptorów — muskarynowego (M) i nikotynowego (N_1). Jednakże wpływ tego układu na przemianę rezerw fosforanów energetycznych w sercu jest wtórny w odróżnieniu od bezpośredniego działania leków układu adrenergicznego. Są na to dane doświadczalne i świadczy też o tym specyfika unerwienia serca. Układ współczulny unerwia całe serce, przywspółczulny zaś jedynie przedsionki, węzeł zatokowy i węzeł przedsionkowo-komorowy. Mięśnie komór serca nie są unerwione parasympatycznie. Wskazuje to, że nerw błędny za pośrednictwem receptora muskarynowego wpływa bezpośrednio jedynie na czynność serca. Pod wpływem nerwu błędnego i leków o muskarynowym działaniu (betanechol, furmetyd, pilokarpina) następuje zwolnienie rytmu i osłabienie skurczów serca. Zmiany te prowadzą do zmniejszenia pracy serca, i tą pośrednią drogą do obniżenia zużycia energii i przewagi procesów odbudowy rezerw energetycznych nad ich rozkładem, czego wyrazem jest wzrost poziomu fosfokreatyny i ATP w mięśniu sercowym. Działanie to hamuje atropina.

Opisany wpływ receptora muskarynowego na rezerwy fosforanów wysokoenergetycznych, wynikający z hamowania pracy serca, nie ma znaczenia dla regulacji przemiany glikogenu w sercu. Obydwa tora glikogenolizy (fosforoliza i amylooliza) nie reagują na działanie leków parasympatykotonicznych hamujących pracę serca. Zmiany w czynności serca nie wywierają wpływu na poziom glikogenu. Aktywność enzymów przemiany cukrowej podlega bezpośrednio regulacji adrenergicznej.

Receptor nikotynowy zwojowy (N_1) pobudzony farmakologicznie działa na metabolizm rezerw fosforanów energetycznych i glikogenu drogą pośrednią przez uwalnianie katecholamin (str. 167). Wykazać to można, stosując doświadczalnie acetylocholinę po zablokowaniu receptora muskarynowego atropiną. Wtedy acetylocholina, działając na receptory zwojowe, uwalnia katecholaminy i tą drogą wywiera wpływ sympatykomimetyczny, i w efekcie wywołuje zmiany w metabolizmie takie jak adrenalina. Działanie to nie występuje: a) po eliminacji zmagazynowanych katecholamin za pomocą rezerpiny, b) po zablokowaniu uwalniania adrenaliny przez zastosowanie ganglioplegiku (heksametonium), c) po zablokowaniu receptora β -adrenergicznego (ryc. VI.1).

Ogólnie można powiedzieć, że równowaga między zużyciem rezerw energetycznych w sercu a ich odbudową zabezpieczona jest podwójnie (ryc. VI.1). Działanie β -agonistyczne wzmagające pracę serca i pobudza-

jące zużycie rezerw fosforanów wysokoenergetycznych antagonizowane jest z jednej strony przez układ przywspółczulny (M), który hamuje czynność mechaniczną mięśnia sercowego i przez to zmniejsza zużycie energii na pracę, a z drugiej strony przez receptor α -adrenergiczny, który działając na aktywność enzymów hamuje tempo procesów katabolicznych (str. 196). Obydwa zatem receptory M i α działają synergicznie energiooszczędnie, ale każdy z nich na innej drodze.

Rolę fizjologiczną obydwu części układu autonomicznego zwykle się obrazowo przyrównywało do bata (układ współczulny) i cugli (układ przywspółczulny). W przypadku serca plastyczne to porównanie oparte na klasycznym poglądzie na regulację autonomiczną (str. 185) trafne jest w stosunku do regulacji czynności hemodynamicznej — rytmu i pracy serca, natomiast regulacja nerwowa metabolizmu w mięśniu sercowym jest bardziej złożona. Różnica polega nie na rodzaju „bicia”, którym jest działanie β -receptorowe, lecz na złożoności „cugli”. Do hamowania pobudzającego wpływu β -receptora na przemianę materii i energii w sercu służą cugle podwójne, którymi są: 1) wpływ układu przywspółczulnego zmniejszający zużycie energii przez hamowanie pracy serca, 2) działanie α -receptorowe buforujące kataboliczny wpływ pobudzonego β -receptora dzięki ambireceptorowemu działaniu mediatorów adrenergicznych.

4. Środki usprawniające krążenie wieńcowe

Ze wzrostem ukrwienia mięśnia sercowego idzie w parze zwiększenie zaopatrzenia w tlen i związki stanowiące źródło energii do jego pracy. Sprawniejsze jest też odprowadzanie z krwią produktów przemiany materii. Pogorszenie ukrwienia serca wywołuje skutki odwrotne.

Ilość krwi przepływającej w jednostce czasu przez naczynia wieńcowe serca zależy od ich przekroju sumarycznego (rozszerzenia albo zwężenia), od poziomu ciśnienia krwi w aorcie oraz od siły i częstości skurczu mięśnia sercowego. Skurcze i rozkurcze serca działają na wieńcowy ruch krwi tak, jak masaż mięśnia, polepszający jego ukrwienie.

W warunkach prawidłowych ruch krwi w naczyniach wieńcowych wykazuje względnie jednostajny charakter, a ciemna barwa krwi wpływającej z zatoki wieńcowej świadczy o intensywnej wymianie gazowej, zachodzącej w okresie przepływu przez mięsień sercowy. Zarówno pod wpływem pobudzenia, jak i osłabienia czynności serca przepływ wieńcowy ulega zmianie.

Po adrenalinie, podnoszącej ciśnienie tętnicze i wzmagającej czynność serca, napór krwi od strony aorty w kierunku naczyń wieńcowych jest tak duży, że mimo przykurczu tych naczyń wzrasta ilość krwi przez nie przepływającej. Ten wpływ podwyższonego ciśnienia wspomagany

jest przez silny masaż naczyń związany ze wzrostem siły skurczów mięśnia sercowego, co również spowodowane jest działaniem adrenaliny. W takich warunkach prąd krwi w naczyniach wieńcowych jest bardzo szybki, a zbyt żywy przepływ krwi nie sprzyja sprawnej wymianie gazów pomiędzy krwią a mięśniem sercowym, który pod wpływem adrenaliny wykazuje wzmożone zapotrzebowanie na tlen w związku z pobudzeniem metabolizmu. W wyniku tych zmian po wstrzyknięciu adrenaliny powstaje w sercu deficyt tlenowy i znaczny ubytek rezerw energetycznych, a krew wypływająca z zatoki wieńcowej jest jasnoczerwona, gdyż zawiera więcej niż normalnie tlenu nie wykorzystanego. Badanie ukrwienia serca wykonane za pomocą radioizotopu jodu-123 wykazało, że katecholaminy (adrenalina, noradrenalina i izoprenalina) zmniejszają ukrwienie włócniczkowe mięśnia sercowego.

Fakt, że po podaniu adrenaliny wypływa więcej krwi z zatoki wieńcowej, część badaczy krążenia wieńcowego przyjęła za dowód rozszerzenia naczyń wieńcowych przez adrenalinę jako wynik pobudzenia β -receptora. Tezę tę poparto w doświadczeniu na sercu izolowanym, tj. wyjętym z organizmu, którego naczynia sztucznie perfundowano krwią. Jeśli jednakże przepływ przez naczynia wieńcowe badany jest na sercu *in situ*, a neurohormony wstrzykiwane są zwierzęciu dożylnie, otrzymuje się wyniki wskazujące, że po zastrzyku adrenaliny następuje skurcz naczyń wieńcowych. Rycina VI.3 obrazuje taką reakcję naczyń wieńcowych na adrenalinę podaną psu. Zestawiono na tej rycinie dwa doświadczenia umożliwiające porównanie reakcji naczyń wieńcowych po podaniu acetylocholino (ryc. VI.3 góra) i adrenaliny (ryc. VI.3 dół). Pod wpływem acetylocholino, dzięki rozszerzeniu naczyń, przepływ przez naczynia wieńcowe wzrasta, pomimo spadku ciśnienia krwi spowodowanego przez bradykardię. Z kolei po podaniu adrenaliny takiemu samemu spadkowi ciśnienia krwi i bradykardii towarzyszy zmniejszenie przepływu krwi przez naczynia wieńcowe, co dowodzi ich zwężenia.

Wyjaśniono też powody różnicy w działaniu adrenaliny na sercu izolowanym i na sercu *in situ*. Okazało się, że w odróżnieniu od doświadczenia na sercu izolowanym wprowadzenie adrenaliny do krążenia powoduje wzrost poziomu we krwi noradrenaliny endogennej, co jest następstwem wymiany pomiędzy adrenaliną egzogenną, którą wprowadzono do krwi, i noradrenaliną zmagazynowaną w neuronach adrenergicznych (str. 197). Noradrenalina działa silniej na α -receptory adrenergiczne niż na β -receptory i wywołuje skurcz naczyń wieńcowych; o tym zaś, że naczynia wieńcowe zawierają receptory α , świadczy m. in. fakt, że po zablokowaniu β -receptorów adrenalina kurczy naczynia wieńcowe także w sercu izolowanym. Obserwacje kliniczne przemawiają też za poglądem, że w warunkach pobudzenia układu adrenergicznego dochodzi do skurczu naczyń wieńcowych serca.

Zmiana częstości skurczów serca także wywiera wpływ na krążenie

wieńcowe. Podczas bradykardii obserwuje się duże różnice pomiędzy prędkościami systolicznymi i diastolicznymi. W skurczu serca wypływ krwi z zatoki wieńcowej ulega gwałtownemu przyspieszeniu, a w rozkurczu zupełnie ustaje. Prąd krwi pulsuje (ryc. VI.3) i pogarsza wymianę gazów.

Przykłady zaczerpnięte z badań nad działaniem adrenaliny i acetylocholino na krążenie wieńcowe pozwalają zrozumieć, jakimi prawami rządzi się krążenie wieńcowe i jak wpływają na nie: wysokie i niskie ciśnienie krwi, siła i częstość skurczów serca oraz stan napięcia, czyli opór naczyń wieńcowych.

Lekom stosowanym w celu usprawnienia krążenia wieńcowego stawia się przeto następujące wymagania:

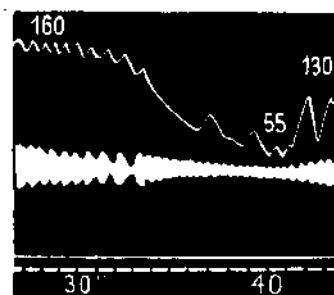
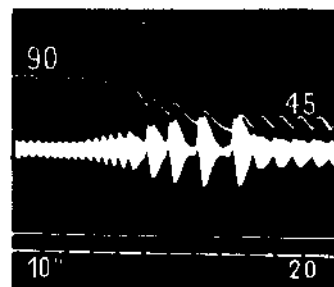
powinny: a) rozszerzać naczynia wieńcowe,
b) wywierać działanie uspokajające i osłabiać nadmierny wpływ układu adrenergicznego na serce;

nie powinny zaś: a) powodować zbyt dużych zmian w sile i częstości skurczów serca i obniżać ciśnienia krwi,

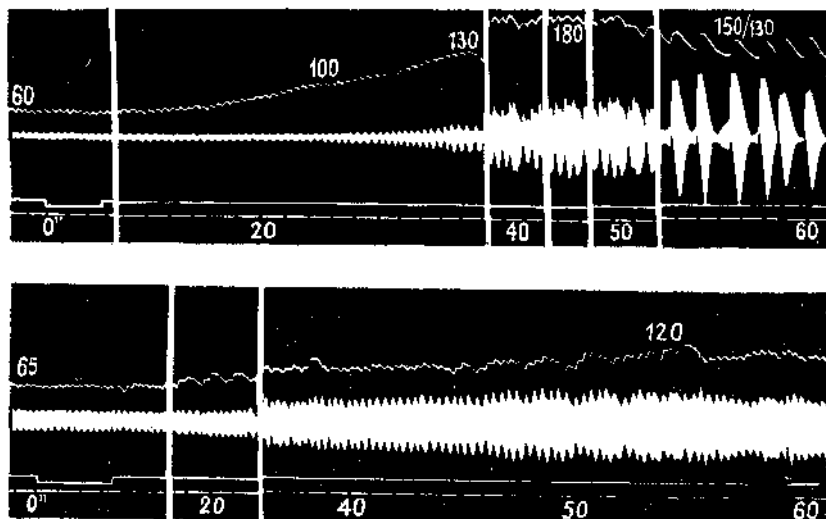
b) pobudzać metabolizmu serca i zwiększać zapotrzebowania na tlen.

Leki zawierające jeden związek czynny nie spełniają tych wszystkich warunków i terapia w przypadkach zaburzeń czynnościowych ukrwienia serca wymaga często złożonego leczenia, a co najmniej łącznego podawania środka rozkurczającego naczynia wieńcowe i leku uspokajającego.

Środkami usprawniającymi krążenie wieńcowe są: azotyny i organiczne azotany, prenylamina (Prenylamin^o), dipirydamol — znany jako



Ryc. VI.3. Przepływ krwi w zatoce wieńcowej psa w czasie bradykardii spowodowanej dożylną iniekcją acetylocholino (fotogram górny) oraz w odruchowej bradykardii wywołanej iniekcją adrenaliny (dolny fotogram); na fotogramach od góry w dół: ciśnienie krwi, pasmo przepływu krwi w zatoce wieńcowej, linia czasu w sek.



Ryc. VI.4. Wpływ osłony nitroglicerolowej na działanie adrenaliny na krążenie wieńcowe: *fotogram górny* — podano adrenalinę dożylnie; *fotogram dolny* — podano tę samą dawkę adrenaliny po uprzednim zastosowaniu nitroglicerolu; na *fotogramach od góry w dół*: ciśnienie tętnicze, pasmo przepływu krwi w zatoce wieńcowej, linia sygnału z zaznaczeniem momentu iniekcji adrenaliny, czas w sek.

persantyna (Curantyl), heksobendyna (Andiamin^o), karbokromen (Intenkordin^o), efloksat (Efloxatum^o), Bicordin^o, nifedipina (Corinfar), wera-pamil (Isoptin), kelina, związki adenozynowe (Fosfobion^o).

Azotyny i organiczne azotany (*Nitroglycerinum^o*, *Natrium nitrosum^o* i inne), opisane w rozdziale o lekach rozkurczających mięśnie gładkie (str. 249), są powszechnie stosowane w chorobie wieńcowej u ludzi, wykazując często swą wyższość leczniczą nad nowoczesnymi środkami. Istota terapeutycznego wpływu tych leków wydaje się być związana nie tylko z rozszerzeniem naczyń wieńcowych, lecz także z wpływem na samo serce, na jego przemianę i aparat odruchowy. Jon azotynowy hamuje wpływ katecholamin na serce. Azotyn sodowy i nitrogliceryl osłaniają rezerwy energetyczne serca przed katabolicznym wpływem katecholamin, podobnie jak stwierdza się to w działaniu środków β -adrenolitycznych. Obydwie te grupy leków — azotyny i środki β -adrenolityczne — różnią się jednak między sobą we wpływie na glikogenolizę. Podczas gdy β -adrenoliza pociąga za sobą spadek aktywności enzymów glikogenolitycznych i prowadzi do odkładania glikogenu, to pod wpływem azotynu aktywność glikogenolityczna (zwłaszcza amyloliza glikogenu) zostaje wzmożona i poziom glikogenu maleje. Z tego wynika, że w interakcji z adrenaliną azotyn w przeciwieństwie do β -adrenolityków mobilizuje cukry w mięśniu sercowym, co umożliwia sercu — w razie potrzeby — korzystanie z ich przemiany beztlenowej lub niskotlenowej — z glikolizy i spalania pirogronianów. Poprawia to zapewne bilans tlenowy w sercu niedostatecznie dotlenionym, nie mogącym przy niedostatku tlenu wykorzystywać

kwasów tłuszczowych (str. 352). Ponadto stwierdzono, że nie powoduje on rozkojarzenia tlenowej fosforylacji w nieuszkodzonych mitochondriach, a w uszkodzonych poprawia jej wydajność.

Z powyższego wynika, że azotyny i azotany organiczne w jakimś stopniu spełniają większość warunków stawianych środkom przeznaczonym do leczenia schorzeń wieńcowych. W ostrych bólach wieńcowych podaje się z reguły nitroglicerol, którego ważnym walorem jest szybkość działania. Lekiem azotynowym, w skład którego wchodzi środek przeciwlękowy, jest Elpentrin^o.

Prenylamina (Prenylamine* lactate, Prenylamin^o, Segontin, Coronin) — mleczan N-(3,3-difenylopropylo)- α -metylofenyloaminy — powoduje rozszerzanie naczyń wieńcowych i obniża ciśnienie krwi. Efekt leczniczy jest opóźniony, gdyż mechanizm działania tego leku polega na zmniejszeniu w sercu zawartości amin katecholowych i serotoniny. Zmniejsza przewodnictwo w układzie bódźcoprzewodzącym serca i nie może być stosowany w bloku serca.

Zmiany sklerotyczne naczyń wieńcowych ograniczają skuteczność prenylaminy i wówczas lepiej działa **dipirydamol** (Dipyridamole*, persantyna, Curantyl — 2,6-bis—(diestanoloamino)-4,8-dipiperydynopirimido-(5,4-d)—pirymidyna. Działanie tego leku jest antagonizowane przez wpływ metyloksantyn (kofeina, teofilina). Nadmienić należy, iż badania ukrwienia zdrowego serca królika wykonane za pomocą metod izotopowych wykazały, że w odróżnieniu od prenylaminy, nitroglicerolu i azotynu sodowego, które poprawiają ukrwienie włósciczkowe serca, persantyna nie wykazuje takiego działania.

Heksobendyna (Hexobendine* dihydrochloride, Andiamine^o) — dwuchlorowodorek N,N'-dimetylo-N,N'-bis—[3-(3',4',5'-trimetoksybenzoiloksy)-propylo]-etylenodiaminy — rozszerza naczynia wieńcowe i wpływając jednocześnie na metabolizm serca obniża zużycie tlenu, co prowadzi do zmniejszenia głodu tlenowego w mięśniu sercowym. Do ustąpienia bólów pochodzenia wieńcowego przyczynia się miejscowe działanie znieczulające tego leku. Prócz tego dodatkowego działania heksobendyna jako pochodna etylenodiaminy wykazuje też wpływ przeciwhistaminowy i cholinolityczny. Nie zmienia jednak ciśnienia krwi i nie jest toksyczna. Nadaje się przeto do leczenia przewlekłej niewydolności serca na tle miażdżycy, choroby wieńcowej i zawału mięśnia sercowego.

Karbokromen (Carbocromen* hydrochloride, Intenkordin^o) — chlorowodorek estru etylowego kwasu 3-(2-dietyloaminoetylo)-4-metylo-2-okso-2H-1-benzopiran-7-ylooksyoctowego — pochodna kumaryny — rozszerza naczynia wieńcowe wielokrotnie silniej niż papaweryna. Nie zmienia w zasadzie czynności serca (słabe dodatnie działanie inotropowe) i nie działa na naczynia obwodowe, a co za tym idzie, nie wpływa istotnie na poziom ciśnienia krwi. Hamuje działanie angiotensyny i wazopresyny na naczynia wieńcowe. Zwiększa przepływ krwi przez ognisko ischemiczne

nie wzmagając zużycia tlenu. Zmniejsza spalanie kwasów tłuszczowych, a pobudza tlenową glikolizę. Spalanie cukrów wymaga mniej tlenu niż spalanie kwasów tłuszczowych. Karbokromen jest lekiem bezpiecznym — nie stwierdzono działań ubocznych. Jego skuteczność jest zadowalająca w mniej zaawansowanych stanach niewydolności wieńcowej. Można go stosować w skojarzeniu z lekami uspokajającymi i innymi nasercowymi.

Środki β -adrenolityczne, takie jak: Propranolol^o, oksprenolol (Coretal^o), znajdują zastosowanie głównie w leczeniu zaburzeń rytmu serca (str. 350), ale nierzadko są stosowane również w celu zmniejszenia deficytu tlenowego w mięśniu sercowym w chorobie wieńcowej, ponieważ obniżają tempo metabolizmu przez hamowanie biosyntezy cAMP. Często jednak działanie tych leków nie kończy się na usunięciu głodu tlenowego, lecz ingeruje głębiej niż to jest zamierzone i prowadzi do niepożądanego obniżenia współczynnika wykorzystania tlenu. Stan taki jest o tyle niebezpieczny, że w przypadku ogniska niedokrwienia może spowodować jego przekształcenie w ognisko martwicze. Blokada β -receptorów, np. w doświadczalnym ostrym niedotlenieniu, przyspiesza zatrzymanie czynności serca. Leki te nie są pozbawione innych jeszcze ubocznych działań, np. stwierdzono u ludzi, że propranolol może wywoływać zmiany skórne i zmiany stwardnieniowe w obrębie oczu, uszu, na otrzewnej, a praktolol zmętnienie rogówki.

Lekiem, który usprawnia ukrwienie serca i obniża zarazem ciśnienie tętnicze na drodze blokowania obydwu receptorów adrenergicznych, jest amiodaron (Cordarone) stosowany w przewlekłej dusznicy bolesnej.

B. ŚRODKI WPŁYWAJĄCE NA OBWODOWE NACZYNIA KRWIONOŚNE

1. Środki rozkurczające naczynia (*vasodilatantia*)

Naczynia krwionośne zaopatrzone są w receptory adrenergiczne α i β . W niektórych narządach naczynia unerwione są ponadto przywspółczulnie (naczynia trzewne jamy brzusznej, serca, nerek, mózgu i skóry). Rozszerzenie naczyń na drodze działania neurotropowego wywołują leki α -adrenolityczne, β -adrenomimetyczne, parasympatykotoniczne, ganglioplegiczne, na drodze zaś działania miotropowego — leki spazmolityczne o papawerynowym działaniu oraz leki azotynowe.

Szereg leków syntetycznych rozkurczających naczynia krwionośne stosowanych jest w stanach skurczowych tętnic kończyn i innych naczyń. Pochodna teofiliny ksantynol (Xantinol*, Sadamin^o), β -mimetyk bametan

(Bamethan^o) oraz pochodne kwasu nikotynowego Nicotol^o i Provasan^o, podawane są w zakrzepach i mażdżycy naczyń obwodowych. W zaburzeniach ukrwienia mózgu stosuje się cinnaryzynę (str. 210).

Związki rozkurczające naczynia wchodzi ponadto w skład leków obniżających ciśnienie tętnicze, które są używane w leczeniu objawowym choroby nadciśnieniowej. Najczęściej w nadciśnieniu stosowana jest rezerpina (Raupasil^o, str. 205) lub leki złożone z rezerpiny i związków rozkurczających naczynia obwodowe oraz wydalających sód z organizmu (moczopędnych). Do takich leków należy Retiazid^o (rezerpina + hydrochlorotiazyd — str. 406), Brinerdin (rezerpina + dihydroergokrystyna [str. 202] + kłopamid, jako *diureticum*). Inną grupę leków hipotensyjnych tworzą hydrazynoftalazyny (Binazin^o).

2. Środki kurczące naczynia krwionośne (*vasoconstrictoria*)

Liczne środki kurczące naczynia krwionośne i podnoszące ciśnienie krwi omówiono w poprzednich rozdziałach. Są to związki o wpływie α -agonistycznym, następnie angiotensyna, wazopresyna, rodzime alkaloidy sporyszu (*spastica*), a ponadto środki działające miejscowo, które stosuje się do hamowania miejscowych krwawień (ałun — str. 70) lub zwięzienia małych naczyń i włosniczek w zwalczaniu odczynów zapalnych (tanina — str. 227) i *antihistaminica* (str. 210).

3. Środki przeciwdziałające łamliwości i przepuszczalności naczyń

Należą tutaj preparaty wapniowe, rutyna, kwas askorbowy. Zostały one opisane w rozdziale o środkach przeciwzapalnych (str. 239).

C. LEKI STOSOWANE W ZAPAŚCI I WSTRZĄSIE

Zapaść (*collapsus*) występuje wskutek nagłego zmniejszenia wydolności układu krążenia, w następstwie zaburzeń czynnościowych samego serca, bądź chwilowej utraty sprawności aparatu adaptacyjnego (odruchów serca) — często przy jednoczesnym rozszerzeniu naczyń krwionośnych (zmniejszeniu oporu obwodowego). Objawem klinicznym zapaści jest

utrata przytomności w wyniku głębokiego spadku ciśnienia krwi. Zapaść jest więc postacią ostrej niedomogi sercowej lub sercowo-naczyniowej.

Głęboka hipotensja (poniżej 60 mm/Hg) powoduje, niedotlenienie mózgu i utratę świadomości. Długotrwała zapaść wywołuje silne niedotlenienie organizmu i prowadzi do śmierci, głównie wskutek nieodwracalnych zmian w pozbawionym tlenu ośrodkowym układzie nerwowym.

Zapaść może być m. in. spowodowana porażeniem nerwowych ośrodków sercowo-naczyniowych, pobudzeniem ośrodków nerwu błędnego lub bezpośrednim wpływem chemicznym na mięsień sercowy i naczynia krwionośne. Wśród czynników mogących wywołać zapaść wymienia się: silnie działające leki (narkotyki), trucizny, jady bakteryjne, hipertemię wywołaną przez wysoką temperaturę otoczenia i hiperpyreksję z gorączki, niedostatek tlenu i nadmiar bezwodnika węglowego, silne urazy mechaniczne, ból, reakcje emocjonalne, wyczerpanie fizyczne. Może ona nastąpić również wskutek nagłego ortostatycznego chwilowego przemieszczenia krwi żyłnej do naczyń trzewnych i tym samym zbyt dużego ograniczenia dopływu do prawego serca.

Postępowanie lecznicze w zapaści musi być rozpoczęte możliwie jak najszybciej. Podaje się leki cucące (str. 333), a ponadto atropinę celem porażenia wpływu nerwu błędnego na serce. Najczęściej jednak stosuje się strofantynę (str.347) lub środki kurczące naczynia i pobudzające serce — noradrenalinę albo efedrynę (str. 197, 201) — w celu podwyższenia ciśnienia krwi. W zatruciu uwzględnia się ponadto odpowiednie *antidotum* w ramach leczenia przyczynowego. Korzystnym uzupełnieniem terapii jest podanie tlenu z domieszką CO₂ do oddychania.

Wstrząs (szok) jest złożonym stanem patologicznym o różnym przebiegu i przez to trudnym do jednoznacznego określenia. Wstrząs powstaje w wyniku przełamania bariery adaptacyjnej organizmu przez czynniki działające szkodliwie (przez barierę adaptacyjną rozumie się reakcje nerwowe uruchamiane przez czynniki hormonalne i humoralne w celu przywrócenia zaburzonej homeostazy). W konsekwencji pojawiają się silne zaburzenia wszystkich funkcji organizmu z ostrą zazwyczaj niewydolnością krążenia, obniżeniem ciepłoty ciała i zagęszczeniem krwi w wyniku zwiększonej przepuszczalności naczyń.

Objawy towarzyszące wstrząsowi są zróżnicowane zależnie od jego przyczyn (uraz fizyczny lub psychiczny, zatrucie, krwotok, anafilaksja). Początkowy okres wstrząsu często charakteryzuje silne pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego; stan taki nazywany jest wstrząsem pierwotnym. Objawy te mogą przeminać bez przejścia we właściwy wstrząs — wstrząs wtórny, który cechuje zmniejszenie objętości krwi krążącej (czasem zapaść) wskutek uszkodzenia naczyń włosowatych i przemieszczenia wody, soli i białek krwi do płynu tkankowego (hiperosmoza tkanek), lub przeciwnie, z rozwodnieniem krwi (hydremią), jak po krwotoku, a także niedotlenieniem tkanek (hipoksją). Zależnie też od

przyczyny wstrząsu wyróżnia się wstrząsy: pourazowy, pooparzeniowy, toksyczny i endotoksyczny, pokrwotoczny, nerwowy oraz anafilaktyczny.

Bez względu na etiologię, we wtórnej postaci wstrząsu uruchamiane są kolejno reakcje zazębiające się i tworzące błędne koło (*circulus vitiosus*): zmniejszenie objętości krwi krążącej → spadek pojemności wyrzutowej serca → obniżenie ciśnienia tętniczego → odruchowy wyrzut katecholamin i skurcz naczyń → anemizacja (niedotlenienie tkanek) → kwasica tkankowa → wzrost aktywności proteaz leukocytarnych i tkankowych → procesy degradacyjne: rozpad mukopolisacharydów z uwolnieniem heparyny, uwalnianie histaminy i kinin → dalszy wzrost przepuszczalności naczyń i dalsze zmniejszenie się objętości krwi krążącej.

Leczenie we wstrząsie pierwotnym polega na podawaniu środków uspokajających i wstrzykiwaniu dożylnym lidokainy lub prokainamidu z atropiną w celu zahamowania rozwoju niedomogi serca. W przypadku wystąpienia zapaści stosowana jest dopamina.

We wtórnej postaci wstrząsu podstawowe postępowanie zmierza do przywrócenia właściwej objętości krwi krążącej, często również i wtedy, gdy przyczyną wstrząsu nie był krwotok. Do tego celu służą w przypadku braku dawcy krwi lub krwi konserwowanej płyny zastępcze krwi, jak np. dekstran. W razie odwodnienia organizmu i zagęszczenia krwi (*dehydratio et haemoconcentratio*) podaje się fizjologiczne roztwory elektrolitów i glukozy, która w warunkach niedotlenienia tkanek jest głównym źródłem energii. We wstrząsie anafilaktycznym i histaminowym (pooperacyjnym) dochodzi do trudności oddechowych wskutek skurczu oskrzelików i dlatego w celach leczniczych stosuje się adrenalinę z efedryną (*Vetephrin W*). Efedryna przedłuża sympatykotonię wywołaną adrenaliną. Równie skutecznym, a bezpieczniejszym środkiem od adrenaliny jest β -mimetyk oncyprenalina (str. 200). Jednocześnie z lekami sympatykomimetycznymi podawane są często leki przeciwhistaminowe. Dodać należy, że leki β -adrenomimetyczne (m. in. adrenalina i efedryna) mają zdolność podwyższania poziomu glikokortykosterydów we krwi, które działają przeciwwstrząsowo.

We wszystkich postaciach wstrząsu wskazana jest jednorazowa iniekcja dużej dawki glikokortykosterydu, jak np. *Hydrocortisonum hemisuccinatum*^o dożylnie w mg: konie 1000—1500, bydło 750—1250, świnie 100—150, psy 50—100. Glikokortykosterydy (str. 231) polepszają mikrokrażenie, stabilizują membrany lizosomalne, zmniejszają przepuszczalność kapilarów i hamują działanie autakoidów uwalnianych we wstrząsie. Korzystne działanie po podaniu dożylnym widoczne jest już niedługo po zastrzyku. Ponadto podawane są preparaty wapniowe — *Calcium gluconicum* 10—20 mg/kg — dożylnie, powoli.

Dekstran (*Dextranum hydrolysatum*, Dextran*, Macrodex) jest polimerem glukozy o m.cz. 40 000—80 000. Wytwarza go z cukrów drobno-

ustrój *Leuconostoc mesenteroides*. Fabrycznie otrzymuje się dekstran także biosyntetycznie metodą enzymatyczną przy użyciu bezkomórkowego przesączu hodowli tego drobnoustroju, zawierającego enzym polimeryzujący glukozę. Dekstran wiąże wodę w naczyniach krwionośnych, uzupełnia objętość krwi krążącej i zapewnia utrzymanie właściwego ciśnienia koloidoosmotycznego. Wydala się powoli przez nerki, częściowo zostaje rozłożony do glukozy, która ulega dalszej przemianie. Nie uszkadza narządów mięsaszowych, nie blokuje układu śródbrinkowego i nie zaburza wytwarzania przeciwciał. Stosowany jest w leczeniu wstrząsów, w zapaleniu otrzewnej, zatruciach różnego pochodzenia, w przypadkach zmniejszonego ciśnienia koloidoosmotycznego, obrzękach, towarzyszących hipoproteinemii, biegunkach i innych stanach, w których stwierdza się znaczne odwodnienie ustroju. Przeciwwskazania dotyczą obrzęku płuc i poważniejszych schorzeń nerek.

Do dyspozycji lekarza oddano dwa preparaty: **Dextran 70 000°** średnicząsteczkowy o m.cz. 60—70 tys. i **Dextran 40 000°** — drobnocząsteczkowy o m.cz. 40 tys.

Masa cząsteczkowa pierwszego odpowiada m.cz. albumin krwi, które zapewniają 80% ciśnienia onkotycznego osocza. Pełni on więc w tym względzie rolę albumin, a nawet wywiera wyższe ciśnienie koloidoosmotyczne niż białka osocza. Przetoczony wkrótce po urazie, krwotoku lub oparzeniu bądź w czasie zabiegu operacyjnego, polepszając krążenie zapobiega wstrząsowi, przez co stwarza korzystne warunki wyjściowe do dalszego leczenia. Wykazuje ponadto działanie antytrombogeniczne, a zatem zapobiega powikłaniom zakrzepowo-zatorowym.

Między dekstranem średnicząsteczkowym i dekstranem drobnocząsteczkowym występuje zasadnicza różnica w zwiększaniu objętości osocza w niedługim czasie po przetoczeniu. Pierwszy powoduje przyrost objętości osocza nieco większy lub równy przetoczonej objętości, natomiast drugi wywołuje dwukrotne i wyższe zwiększenie objętości osocza w stosunku do przetoczonej objętości dekstranu, przy czym już po 3—5 godz. objętość krwi krążącej powraca do wartości sprzed przetoczenia. Te nagłe zmiany powodują przeciążenie układu krążenia i nadmierne odwodnienie tkanek. W przeciwieństwie do dekstranu średnicząsteczkowego dekstran drobnocząsteczkowy przechodzi przez nerki bardzo szybko, co powoduje wzrost lepkości moczu i może utrudnić jego wydalanie. Lek ten ma jednak pewien ważny walor, a mianowicie zdolność usprawniania mikrokrażenia, co uzasadnia jego użycie w stanach, w których krążenie to ulega zaburzeniu, jak np.: we wstrząsie septycznym, w oparzeniach, rozległej zakrzepicy, zatorach, przeszczepach, chirurgii naczyniowej i plastycznej.

W przypadkach odwodnienia organizmu w gorączkach i biegunkach znajdują zastosowanie płyny wieloelektrolitowe. W ich składzie występują: *Kalium chloratum*, *Kalium phosphoricum monobasicum*,

Natrium chloratum, Natrium lacticum, Natrium citricum, Magnesium chloratum, Calcium chloratum z dodatkiem lub bez dodatku glukozy. Dla cieląt takim płynem wieloelektrolitowym jest **Solfin**^o.

W leczeniu zapaści i wstrząsu oddają niekiedy usługi peptydy kurczące naczynia krwionośne, takie jak angiotensyna i wazopresyna, zawsze zaś uabaina jako środek stosowany w ostrych niedomogach serca. Angiotensyna jest chętniej podawana niż sympatykomimetyki, które zbyt silnie ingerują w metabolizm serca. Jednakże we wstrząsie, któremu towarzyszy zmniejszenie objętości krwi krążącej, zakazuje się stosowania środków zwężających naczynia, gdyż bardziej jeszcze pogarszają zaopatrzenie tkanek w tlen. Podobnie leki α -adrenolityczne i inne środki rozkurczające naczynia mogą być podane dopiero wtedy, gdy uzupełniona zostanie objętość krwi krążącej.

We wstrząsie kardiogenym z zaburzeniami rytmu serca znajduje zastosowanie glukagon (*Glucagon* hydrochloride*), hormon trzustki szybko podnoszący poziom glukozy we krwi i usprawniający metabolizm serca niedotlenionego przez wzmożenie przemiany mleczanów jako źródła energii.

U koni we wstrząsie krążeniowym występują niekiedy objawy ostrego zapalenia okrężnicy (zaciemnione błony śluzowe, pot, płytki i gwałtowny oddech). Podstawowym wskazaniem jest również przywrócenie objętości krwi krążącej przez powolny wlew dożylny płynu wieloelektrolitowego w ilości 12 l (1 1/5 min).

We wstrząsie septycznym, powstającym wskutek zatrucia toksynami pochodzenia bakteryjnego, stosuje się zarówno leczenie objawowe, jak i przyczynowe. Podawać można noradrenalinę i związki działające przeciwoleczynowo — inhibitory enzymów proteolitycznych i kinin uwalnianych do krwiobiegu, jak: glikokortykosterydy (jednorazowo duża dawka — str. 365), trasyolol, tribenozyd. Przyczynowo stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum działania — np. tetracykliny. W leczeniu tego wstrząsu oddaje usługi również dopamina (str. 198), która jest naturalną katecholaminą — prekursorem noradrenaliny. Leki o działaniu przeciwoleczynowym znajdują też zastosowanie we wstrząsach innego pochodzenia — pourazowym, po oparzeniu, anafilaktycznym i poprzeczeniowym.

We wstrząsie anafilaktycznym (uczuleniowym), który wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej z uwagi na niebezpieczeństwo rozwoju zapaści i duszenia się z powodu skurczu mięśni oskrzelowych, podaje się adrenalinę dożylnie — u dużych zwierząt 1—5 ml roztworu 1:1000, u małych 1—5 ml roztworu 1:10 000. Celem dalszego przeciwdziałania skurczowi oskrzelików stosowana jest aminofilina (*Aminophyllinum*^o) — pies domięśniowo 10 mg/kg co 6 godz.

