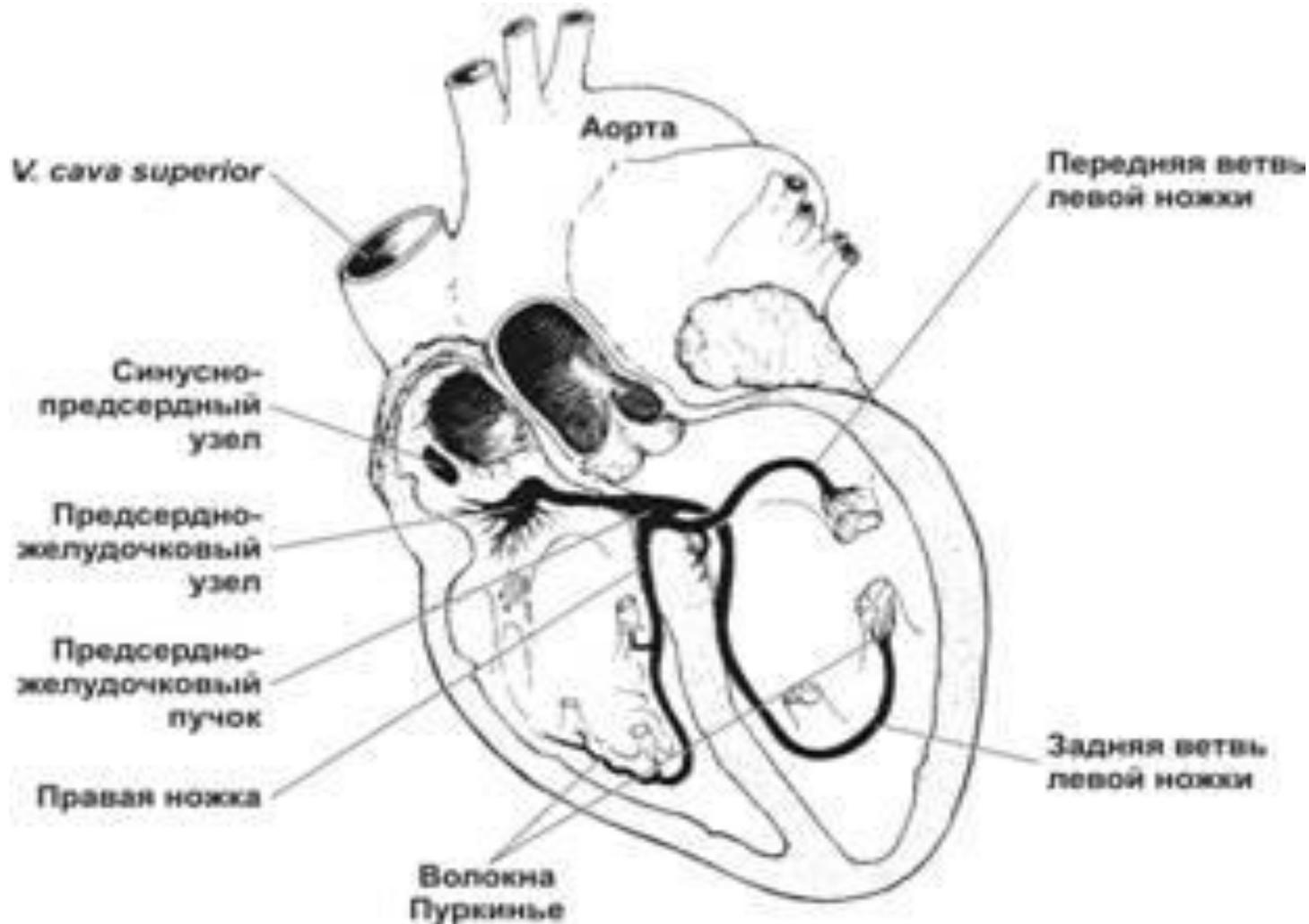


Тема лекции:
«Антиаритмические средства»

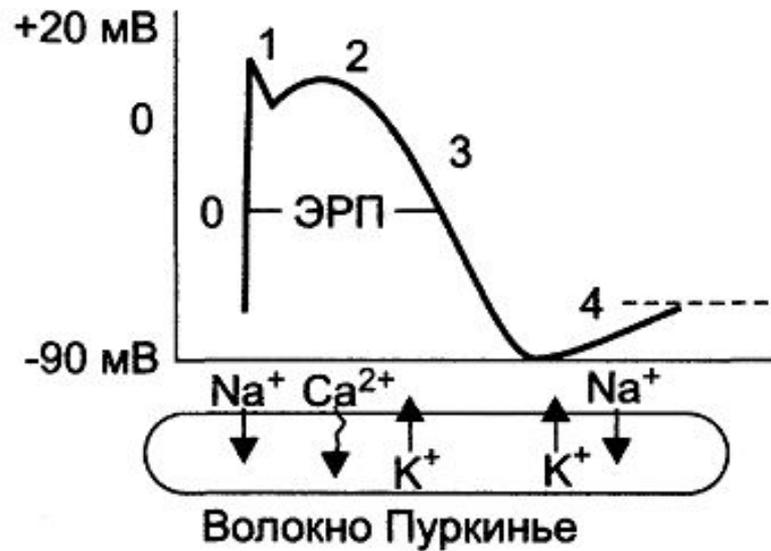
Антиаритмические средства

Это средства, применяемые при нарушениях сокращения сердца.

Проводящая система сердца



Потенциал действия волокон Пуркинье



- 0 – фаза быстрой деполяризации клетки: вход Na^+ через «быстрые» натриевые каналы;
- 1 – фаза ранней реполяризации клетки: выход K^+ из клетки по калиевым каналам;
- 2 – фаза плато: медленный вход Ca^{2+} в клетку.

3 – фаза поздней реполяризации: выход K^+ из клетки; потенциал клеточной мембраны достигает потенциала покоя.

ЭРП – *эффективный рефрактерный период* – период, в течение которого не удастся вызвать распространяющееся возбуждение.

4 – фаза медленной диастолической деполяризации: медленно нарастающий вход Na^+ и в незначительной степени – Ca^{2+} при постепенном уменьшении выхода K^+ ; от скорости фазы зависит автоматизм сердца.

Нарушения ритма сердца

1. Экстрасистолия – появление добавочных (внеочередных) сокращения миокарда предсердий или желудочков.
2. Тахикардии:
 - а) синусовая тахикардия – ритм правильный, частый, ЧСС в пределах 100-120 ударов в минуту;
 - б) пароксизмальная тахикардия – внезапное увеличение ЧСС более 130 ударов в минуту: может быть наджелудочковой (суправентрикулярной) и желудочковой (вентрикулярной);
 - в) мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) – очень частые (350-600) хаотические сокращения отдельных пучков мышечных волокон предсердий;
 - г) фибрилляция желудочков – хаотическое асинхронное возбуждение отдельных мышечных волокон или небольших групп волокон с частотой 400-600 а минуту и с остановкой сердца.

Нарушения ритма сердца

3. Брадиаритмии:

а) синусовая брадикардия – снижение ЧСС менее 60 ударов в минуту;

б) блокады сердца – частичное или полное нарушение проведения возбуждения по проводящей системе сердца.

Наиболее часто встречается атриовентрикулярный (AV) блок.

Нарушения ритма сердца связаны с изменением автоматизма и/или проводимости кардиомиоцитов, в том числе возникновением эктопических водителей ритма.

Причинами аритмий могут быть заболевания сердца, нарушения нервной и эндокринной регуляции.

Средства, применяемые при тахиаритмиях

Средства, применяемые при тахиаритмиях, включают 4 класса.

I класс – мембраностабилизаторы/блокаторы натриевых каналов, подразделяется во влиянию на фазы потенциала действия на IA, IB и IC-подгруппы

Средства IA-подгруппы, характеристика:

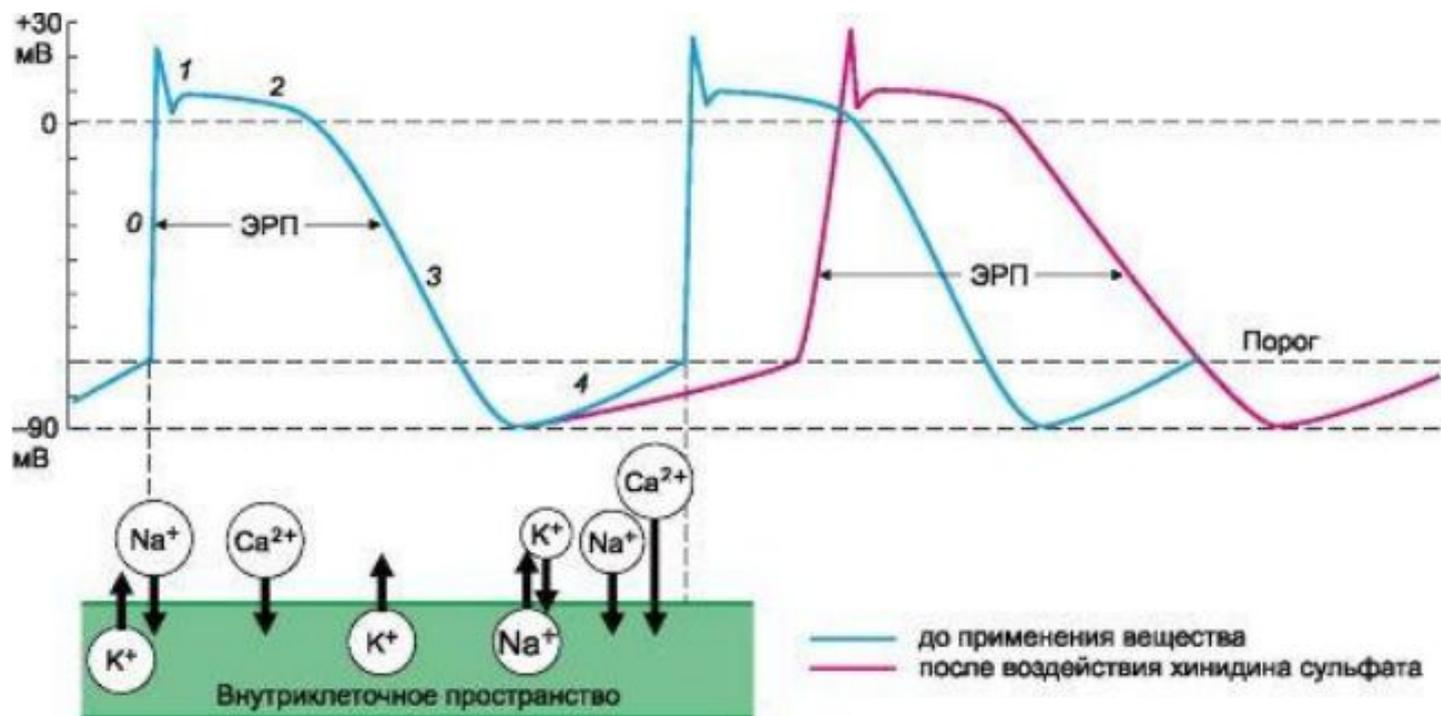
- замедляют спонтанную деполяризацию (возникает в 4 фазу);
- повышают пороговый потенциал, при котором возникает быстрая деполяризация (фаза 0);
- удлиняют ЭРП и процесс реполяризации (фаза 3);
- прекращают циркуляцию круговой волны возбуждения;
- препятствуют ранней и поздней следовой деполяризации;
- преимущественно угнетают активность клеток эктопических очагов;
- назначают при мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии, для лечения предсердной и желудочковой экстрасистолии

Средства IA-подгруппы: препараты

Хинидин (Chinidini sulfas, табл. по 100 и 200 мг) – алкалоид коры хинного дерева:

- Уменьшает проводимость волокон Пуркинью, сократительного миокарда, в меньшей степени влияет на AV-проводимость.

Влияние хинидина сульфата на потенциалы действия волокна Пуркинью:



Средства IA-подгруппы: препараты

Хинидин:

- Практически не оказывает влияния на синоатриальный узел, в котором деполяризация в фазы 0 и 4 определяется входом Ca^{2+} .

- Снижает сократимость миокарда и расширяет периферические сосуды из-за блокады α -адренорецепторов, умеренно снижает АД. Биодоступность при приеме внутрь – 70-80 %, связывание с белками плазмы крови – 60-80 %, $T_{1/2} = 6-7$ ч.

- Назначают при пароксизмальной форме мерцательной аритмии предсердий, пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии.

- Побочные эффекты: снижение сократимости миокарда, гипотензия, AV-блок, аритмогенное действие, нарушения слуха, зрения, звон в ушах, головокружения, диспептические явления.

Дизопирамид: - сходен с хинидином;

- обладает M-холиноблокирующими свойствами.



Средства IA-подгруппы: препараты

Прокаинамид (Procainamidi hydrochloridum, табл. по 250 и 500 мг; 10% раствор в ампулах по 5 мл):

- Оказывает умеренное ганглиоблокирующее действие, меньше, чем хинидин, снижает сократимость миокарда.

- Назначают внутрь внутривенно при желудочковых и наджелудочковых аритмиях, экстрасистолии.

- Биодоступность 75-95 %, незначительно связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – N-ацетилпрокаинамида. По скорости метаболизма пациентов подразделяют на быстрые и медленные «ацетиляторы».

- Побочные эффекты: гипотония, нарушение проводимости, диспептические реакции, судороги, нервно-психические расстройства, аллергические реакции, проявляющиеся в виде лихорадки, болей в суставах и мышцах, кожной сыпи и в виде синдрома, подобного системной красной волчанке, агранулоцитоза.



Средства IV-подгруппы – «местные анестетики»

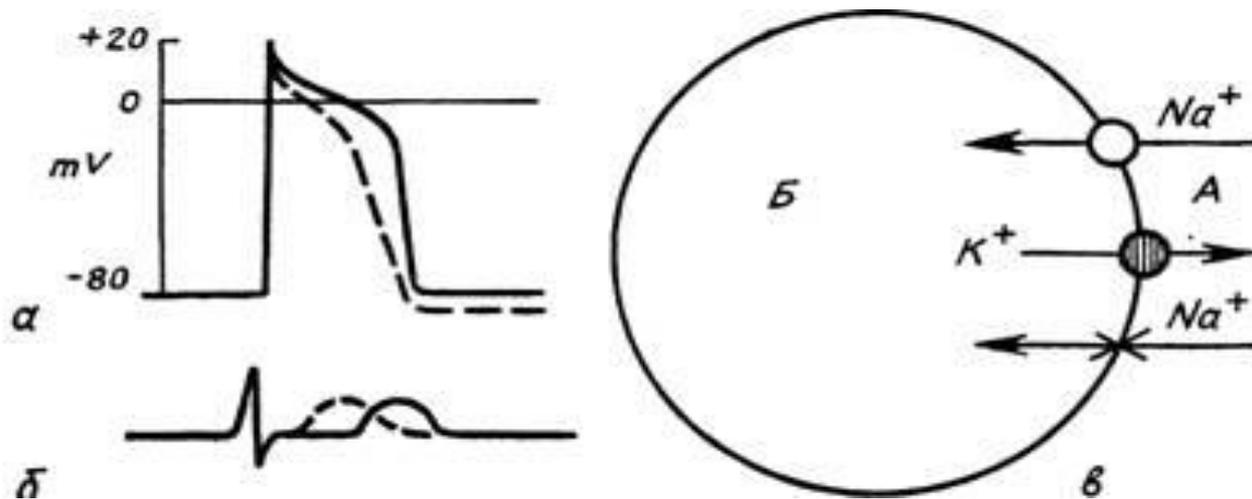
Средства IV-подгруппы, характеристика:

- замедляют спонтанную деполяризацию (фаза 4);
- не изменяют (лидокаин, мексилетин) или ускоряют (дифенин) деполяризацию в фазе 0;
- укорачивают ЭРП, повышая выход K^+ в фазе 2;
- прекращают циркуляцию волны возбуждения, т.к. устраняют зону «функционального» блока в основном проводящем пути;
- оказывают преимущественное влияние на желудочки сердца.

Средства IV-подгруппы: препараты

Лидокаин (Lidocainin hydrochloridum, 2 % и 10 % р-р в амп. по 2 мл; табл. по 250 мг) оказывает угнетающее действие на автоматизм в волокнах Пуркинье и мышцах. Сократимость миокарда не изменяет или несколько снижает. Является препаратом выбора для терапии желудочковых аритмий при инфаркте миокарда. Обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь, связывается с белками крови на 50-80 %, $T_{1/2}=2$ ч, метаболизируется в печени. Переносится хорошо; возможны нарушения со стороны ЦНС, снижение AV-проводимости, гипотензия.

Влияние лидокаина на потенциал действия:



Средства IV-подгруппы: препараты

Мексилетин – структурный аналог лидокаина, эффективен при приеме внутрь (биодоступность 90-100 %), действует длительно. Назначают при желудочковых аритмиях внутрь и внутривенно. Побочные эффекты: брадикардия, гипотензия, нарушения AV-проводимости, аритмии, неврологические и диспептические нарушения.

Дифенин (Фенитоин) сходен по активности с лидокаином; применяют (внутри, внутривенно) при желудочковых аритмиях, в том числе вызванных сердечными гликозидами. При внутривенном введении могут развиваться аритмии и гипотензия; при длительном применении внутрь развиваются побочные эффекты со стороны ЦНС, ЖКТ, органов кроветворения; гиперплазия десен.

Средства IC-подгруппы: препараты

Средства IC-подгруппы, характеристика:

- уменьшают скорость деполяризации в фазу 0 и 4 за счет торможения транспорта Na^+ ;
- мало влияют на продолжительность потенциала действия и ЭРП;
- обладают выраженным аритмогенным действием, поэтому используются при нарушениях ритма, рефрактерных к действию других антиаритмиков (искл. – аллапинин).

Средства IC-подгруппы: препараты

Этацизин (Aethacizinum, 2,5 % р-р амп. по 2 мл, табл. по 50 мг) блокирует не только натриевые, но и кальциевые каналы. Препарат назначают внутрь и внутривенно при желудочковых и наджелудочковых аритмиях.



Аллапинин (Allapininum, табл. по 25 мг) блокирует натриевые каналы. Применяют при желудочковых и предсердных аритмиях. Побочные эффекты при длительном лечении редки (наиболее частый – головокружения).



Средства IC-подгруппы: препараты

Морацизин (Moracizinum, Этмозин, табл. по 50 и 100 мг; 2,5 % р-р в амп. по 2 мл) – структурный аналог нейролептиков:

- блокирует натриевые каналы, угнетает проводимость в AV-узле, пучке Гиса, волокнах Пуркинье;
- не нарушает сократимости миокарда;
- обладает умеренным коронарорасширяющим, спазмолитическим, гипотензивным и холиноблокирующим действием;
- назначают внутрь и внутривенно при желудочковых и наджелудочковых аритмиях;
- интервал между приемом этмозина и антидепрессантов-ингибиторов МАО должен быть не менее 2 недель.

Средства II класса

Препаратами II класса являются β -адреноблокаторы, устраняющие влияние симпатической иннервации и циркулирующих в крови катехоламинов, в результате чего:

- уменьшают ток Na^+ в 0 и 4 фазу потенциала действия;
- снижают автоматизм синоатриального узла и ЧСС;
- снижают активность эктопических очагов;
- снижают автоматизм и AV-узла, волокон Пуркинье;
- оказывают отрицательное инотропное действие;
- назначаются при наджелудочковых тахиаритмиях, при предсердных и желудочковых экстрасистолиях;
- противопоказаны при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Соталол (Sotalolum, табл. по 160 мг, 0,02 % р-р в амп. по 5 мл) обладает свойствами препаратов II и III групп, неселективный блокатор β -адренорецепторов и калиевых каналов.

Остальные β -адреноблокаторы, вкл. неселективные и селективные, – см. предыдущие лекции.

Средства III класса

Препаратами III класса являются блокаторы калиевых каналов, удлиняющие ЭРП.

Основной препарат этой группы – амиодарон (Amiodaronum, табл. по 200 мг):

-аналог тиреоидных гормонов, содержит в своей структуре йод;

- блокируя натриевые, калиевые и кальциевые каналы, замедляет спонтанную деполяризацию в фазе 4;

- за счет блокады калиевых каналов в фазе 2 удлиняет ЭРП;

- неконкурентно блокирует β -адренорецепторы;

- эффективен почти при всех формах тахиаритмии и экстрасистолии;

- уменьшает потребность сердца в кислороде и расширяет коронарные сосуды, поэтому оказывает антиангинальное действие при стенокардии;

- при приеме внутрь терапевтический эффект развивается в течение нескольких недель;



Средства III класса

Основной препарат этой группы – амиодарон (Amiodaronum, табл. по 200 мг):

- накапливается в тканях, метаболизируется в печени, ингибирует микросомальные ферменты печени;
- побочные эффекты: брадикардия, снижение сократимости миокарда, затруднение AV-проводимости, нарушение функции щитовидной железы, неврологические симптомы, фиброзные отложения в легких, нарушения функции печени, отложение липофусцина в роговице глаза, в коже (окрашивание кожи в серо-голубой цвет), фотосенсибилизация кожи;
- отсутствует аритмогенное действие и синдром «отдачи».

Средства IV класса

Препаратами IV класса являются блокаторы потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа. Т.к. эти каналы находятся в мембранах кардиомиоцитов и гладкомышечных клетках сосудов, препараты действуют на сердце и сосуды.

Классификация блокаторов кальциевых каналов L-типа:

1. Фенилалкиламины (верапамил, галлопамил) в большей степени блокируют каналы кардиомиоцитов;
2. Дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, исрадипин) в большей степени блокируют каналы сосудов;
3. Бензотиазепины (дилтиазем) в равной степени действуют на сердце и на сосуды.

В качестве антиаритмиков применяют в основном фенилалкиламины (верапамил), реже – дилтиазем.

Средства IV класса

Характеристика блокаторов потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа в качестве антиаритмиков:

- замедляют спонтанную деполяризацию и развитие потенциала действия в синусном и AV-узлах, предсердиях;
- удлиняют ЭРП, нарушая вход Ca^{2+} в фазе 2 реполяризации;
- препятствуют циркуляции волны возбуждения в AV-узле;
- снижает сократимость миокарда, расширяют периферические артериальные и коронарные сосуды;
- применяются только при наджелудочковых аритмиях и экстрасистолии.

Средства IV класса: препараты

Верапамил (Verapamilum, табл. по 40, 80 и 120 мг; 0,25 % р-р в амп. по 2 мл):

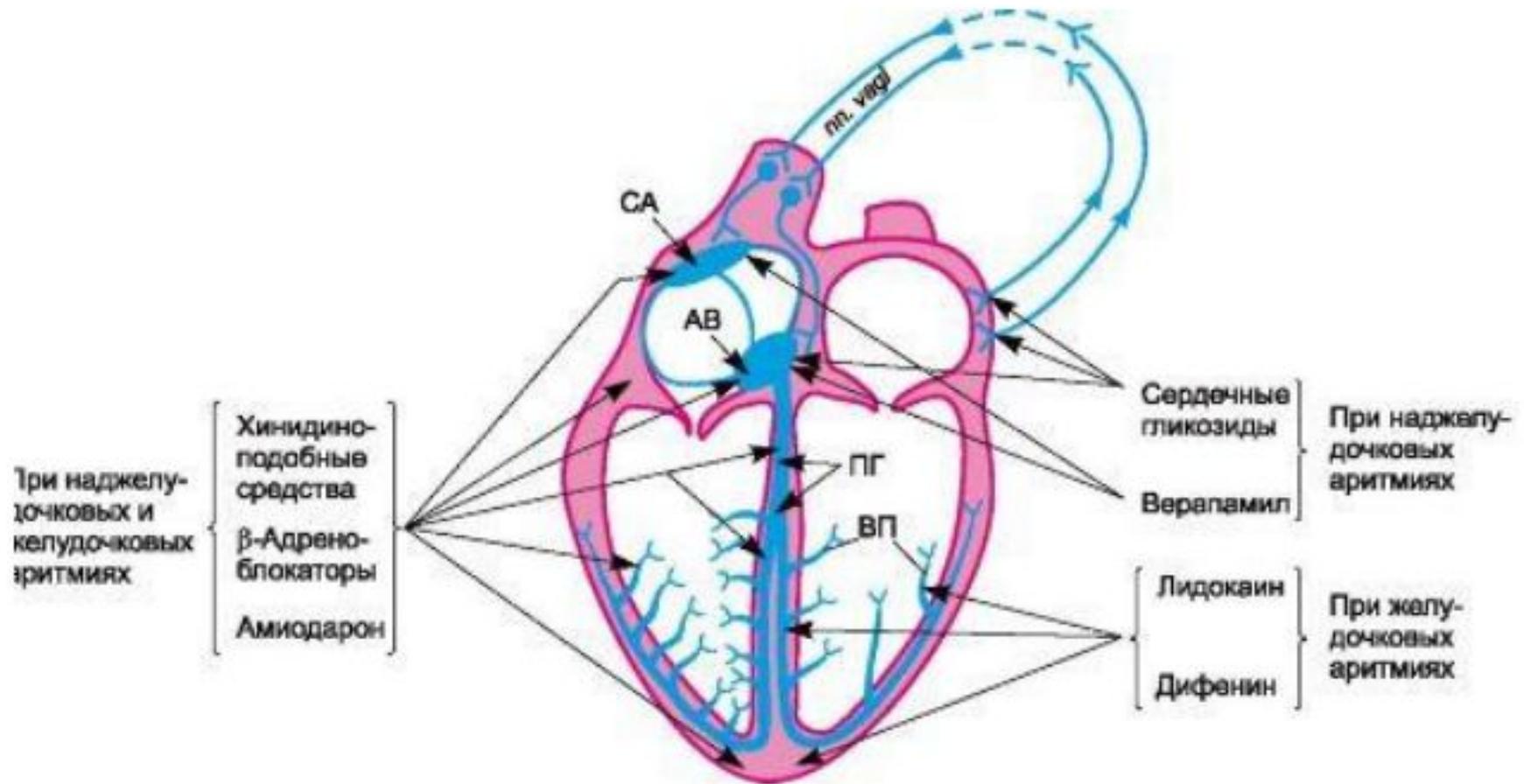
- хорошо всасывается при приеме внутрь, максимальный эффект через 1,5-2 ч после приема; связывается с белками плазмы крови более, чем на 90 %; $T_{1/2}=3-7$ ч.

- побочное действие: снижение AV-проводимости, ослабление и урежение сердечных сокращений, гипотензия, диспептические нарушения, аллергия.



Средства для терапии тахикардий

Основная направленность действия средств для терапии тахикардий и экстрасистол:



Средства, применяемые при брадиаритмиях

1. М-холинолитики (атропин) – устраняют влияние блуждающего нерва на сердце. Назначают при синусовой брадикардии, АВ-блокадах, при отравлении сердечными гликозидами.
2. β -адреномиметики (добутамин, допамин, изадрин) – улучшают АВ-проводимость, повышают возбудимость миокарда. Применяют при брадикардии, АВ-блокадах.