

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА
УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Иркутск
ИГМУ
2012

УДК 615.222(075.8)

ББК 52.817.13.2я73

К48

Авторы:

О.П. Клёц – к.фарм.н., старший преподаватель кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ИГМУ;

А.И. Левента – к. фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО ИГМУ;

Л.Н. Минакина – к.м.н., доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ИГМУ

Рецензенты:

И.Ж. Семинский – д.м.н., заведующий кафедрой патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО ИГМУ

Г.Г. Раднаев – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИГМУ

К48 Антиаритмические средства: учебное пособие для самостоятельной работы студентов / сост.: О.П. Клёц, А.И. Левента, Л.Н. Минакина; ГБОУ ВПО ИГМУ. – Иркутск, 2012. – 27 с.

В учебном пособии изложены основные вопросы по теме «Антиаритмические средства», приведены классификации, механизмы и особенности действия отдельных препаратов, их побочные эффекты, показания к применению. Даны рецептурные задания и вопросы для самоконтроля с эталонами ответов. Пособие предназначено для самостоятельной подготовки студентов 3 курса лечебного, педиатрического, медико-профилактического, фармацевтического факультетов.

Рекомендовано ФМС медико-профилактического факультета ИГМУ в качестве учебного пособия по фармакологии для студентов ИГМУ (протокол № 2 от 17.09.12)

© Коллектив авторов, 2012
© ГБОУ ВПО ИГМУ, 2012

СОДЕРЖАНИЕ

Классификация аритмий.....	4
Классификация антиаритмических средств (исходя из основной направленности и механизма действия).....	6
Блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства).....	9
Подгруппа IA: хинидина сульфат, новокаинамид, дизопирамид, аймалин.....	9
Подгруппа IB: лидокаин, дифенин.....	11
Подгруппа IC: этmozин, этагизин, пропафенон, флекаинид ацетат.....	11
Блокаторы кальциевых каналов: верапамил, дилтиазем.....	12
Блокаторы калиевых каналов: амиодарон, орнид, соталол, нибентан.....	13
β -адреноблокаторы: пропранолол, окспренолол, пиндолол, атенолол, метопролол.....	15
Разные средства, обладающие антиаритмической активностью.....	16
Сердечные гликозиды: дигитоксин, дигоксин, целанид, строфантин, коргликон.....	16
Препараты калия и магния: калия хлорид, магния сульфат, калия оротат, «Аспаркам», поляризующая смесь.....	17
Аденозин.....	17
Препараты при брадиаритмиях: изадрин, атропин.....	17
Таблица препаратов.....	18
Рецептурное задание.....	19
Эталоны ответов на рецептурное задание.....	20
Вопросы для самоконтроля.....	21
Эталоны ответов.....	24
Источники информации.....	26

Антиаритмические средства – средства, которые применяют для устранения и профилактики аритмий сердечной деятельности.

Аритмии – типовая форма патологии сердечной деятельности, которая характеризуется нарушением частоты и периодичности генерации импульсов возбуждения или последовательности возбуждения предсердий и желудочков.

Наиболее частые причины нарушения ритма сердца:

1. ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия)
2. Воспалительные заболевания сердца (ревматизм, миокардиты)
3. Нарушение электролитного состава крови (гипокалиемия, гиперкальциемия, избыток или недостаток ионов магния)
4. Эндокринные заболевания (тиреотоксикоз)
5. Гормональные нарушения (климакс, беременность)
6. Интоксикации при инфекционных заболеваниях
7. Нарушения психоэмоционального и вегетативного статуса (чрезмерное воздействие на сердце катехоламинов, ацетилхолина)

Классификация аритмий

I. Аритмии вследствие нарушения функции автоматизма

1. **Номотопные** – аритмии, при которых меняется частота и регулярность генерации импульсов, но не меняется локализация водителя ритма (синусовый узел):
 - *синусовая тахикардия* (учащается генерация импульсов до 90-150 импульсов в минуту)
 - *синусовая брадикардия* (урежение импульсов менее 60 в минуту)

При этом ритм правильный, регулярный.

- *синусовая аритмия* (нерегулярная генерация импульсов синусовым узлом)
2. **Гетеротопные** – аритмии, связанные с изменением местонахождения водителя ритма. Его роль на себя берут атриовентрикулярный узел, пучок Гиса, волокна Пуркинье, или возникают дополнительные очаги возбуждения.
 - *предсердный медленный ритм* (обычно водитель в левом предсердии)
 - *атриовентрикулярный ритм* (водитель находится в атриовентрикулярном узле)
 - *идиовентрикулярный (желудочковый) ритм* (импульсы генерируются в пучке Гиса, в одной из его ножек, реже в волокнах Пуркинье)

II. Аритмии вследствие нарушения функции проводимости

1. **По виду нарушения:**
 - *замедление* (увеличение длительности сердечного цикла)
 - *блокада* (частичное или полное прекращение проведения импульсов)
 - *ускорение* (импульсы от предсердий к желудочкам проводится быстрее, чем в норме)
2. **По степени:**
 - *частичные*
 - *полные*
3. **По локализации:**
 - *синоатриальные*
 - *внутрипредсердные*
 - *атриовентрикулярные*
 - *внутрижелудочковые*

III. Аритмии вследствие нарушения функции возбудимости

1. **Экстрасистолия** – внеочередная преждевременная импульсация из эктопического очага возбуждения, которая приводит к преждевременному сокращению сердца или определенных его отделов. Различают несколько видов экстрасистол:
 - *наджелудочковые* (суправентрикулярные) и *желудочковые* (вентрикулярные)
 - *единичные* и *парные*
2. **Пароксизмальная тахикардия** – внезапно начинающийся и прекращающийся приступ учащения сердечной деятельности, обусловленный поступлением учащенной импульсации из эктопического очага. Различают два вида:
 - *наджелудочковые* (предсердные, атриовентрикулярные)
 - *желудочковые*
3. **Трепетание предсердий и желудочков** – учащенная регулярная деятельность предсердий (ЧСС до 350 в минуту) и желудочков (ЧСС до 300 в минуту).
4. **Мерцание (фибрилляция) предсердий и желудочков** – резко учащающаяся, нерегулярная, неправильная импульсация из эктопического очага (ЧСС до 300-500 в минуту).

Классификация противоаритмических средств

Этиотропные

- Противовирусные средства
- НПВС
- Седативные, транквилизаторы
- Нормализующие энергетический обмен в миокарде (пантотеновая кислота, токоферол, кокарбоксилаза)

Истинные

При тахиаритмиях

1. Средства, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие средства)

Подгруппа IA

Хинидина сульфат, Новокаиномид, Дизопирамид, Аймалин

Подгруппа IB

Лидокаин, Дифенин

Подгруппа IC

Этмозин, Этагизин, Пропафенон, Флекаинид

2. Средства, блокирующие кальциевые каналы

Верапамил, Дилтиазем

3. Средства, блокирующие калиевые каналы

Амиодарон, Орнид, Соталол, Нибентан

4. Средства, ослабляющие адренергические влияния (β -адреноблокаторы)

Неизбирательного действия

Пропранолол, Окспренолол, Пиндолол

Избирательного действия

Атенолол, Метопролол, Талинолол

5. Разные средства, обладающие антиаритмической активностью

Сердечные гликозиды

Дигитоксин, Дигоксин, Целанид, Строфантин, Коргликон

Препараты калия и магния

Калия хлорид, Магния сульфат, Калия оротат, Панангин

Аденозин

При брадиаритмиях

1. Средства, ослабляющие холинергические влияния

М-холиноблокаторы

Атропина сульфат

2. Средства, усиливающие адренергические влияния

Адреномиметик

Изадрин

Симпатомиметик

Эфедрина гидрохлорид

Непрерывную ритмическую деятельность сердца обеспечивают следующие свойства сердечной мышцы:

- возбудимость
- автоматизм
- проводимость
- сократимость (и способность к расслаблению)
- рефрактерность

Автоматизмом называют явление сокращения сердца, изолированного от организма, в результате процессов происходящих внутри него.

Это свойство обеспечивает **проводящая система сердца**, представленная синоатриальным узлом, атриовентрикулярным узлом, пучком Гиса и волокнами Пуркинье.

В норме наибольшая скорость спонтанной диастолической деполяризации в синусно-предсердном узле, поэтому частота импульсов в нем наивысшая, что делает его ритмоводителем или пейсмекером 1-го порядка. Автоматические клетки имеются в атриовентрикулярном узле, пучке и ножках Гиса, и в небольшом количестве в волокнах Пуркинье. Они являются потенциальными водителями ритма, т. к. спонтанная деполяризация их мембран развивается медленнее.

При ряде патологических состояний генерация импульсов синусным узлом может уменьшиться (когда потенциал действия ниже нормы -70 мВ, то он не способен к распространению по всей проводящей системе). В результате повышается активность другого водителя ритма и могут возникать эктопические очаги. Для устранения нарушений ритма по механизму эктопического автоматизма используется способность антиаритмических препаратов уменьшать скорость спонтанной диастолической деполяризации и повышать пороговый потенциал, т. е. снижать возбудимость.

Проводимость представляет последовательное распространение потенциала действия вдоль мембраны проводящей системы. Ее нарушение проявляется в разных степенях блока проведения возбуждения, который может быть односторонним и аритмии развиваются по механизму «повторного входа» (re-entry). При macro-re-entry возникают дополнительные пути проведения или продольная диссоциация АВ-узла. А при micro-re-entry имеется минимальная длина пути для появления возвратного возбуждения при малой скорости проведения, являющиеся причинами экстрасистол и пароксизмальных тахикардий.

ЭРП – эффективный рефрактерный период – это минимальный временной интервал между двумя стимулами, вызывающими распространяющееся возбуждение (потенциал действия). При его уменьшении возможность экстрасистолий и проведение частых импульсов повышается.

Скорость спонтанной деполяризации зависит от состояния вегетативной нервной системы. Активация симпатической части ускоряет спонтанную деполяризацию, а парасимпатической - замедляет.

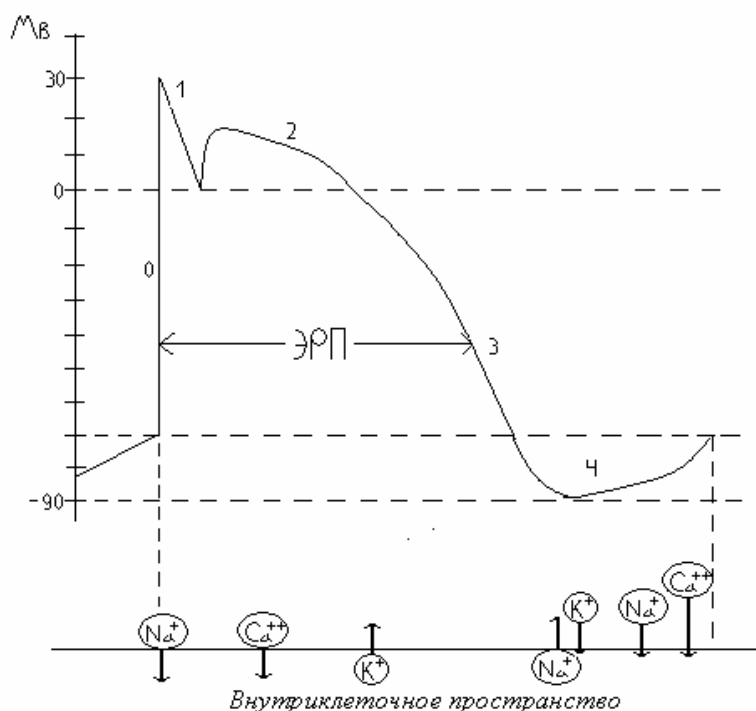
Миокард состоит из 2-х видов клеток: сократительных и специализированных (клетки-пейсмекеры синусового узла и проводящей системы сердца).

В клетках сократительного миокарда потенциал покоя поддерживается на относительно постоянном уровне (-90 мВ) и определяется концентрационным градиентом ионов калия. В клетках проводящей системы наблюдается спонтанная диастолическая деполяризация, при достижении критического уровня которой (-50 мВ) возникает новый потенциал действия. Это обеспечивает способность клеток к автоматизму.

В пейсмекерских клетках в период покоя возникает **спонтанная деполяризация кальциевого типа** (фаза 4), ионы натрия и кальция медленно входят в клетку. После достижения пороговой величины деполяризации (-60 мВ), проницаемость для этих ионов резко увеличивается, и они проникают через быстрые каналы, развивается **быстрая деполяризация** (фаза 0), и потенциал действия достигает положительного значения +30 мВ (овершут).

Реполяризация может быть быстрая (фаза 1) – начало восстановления потенциала покоя в результате входа в клетку ионов хлора. Медленная реполяризация (фаза 2) определяется выходом ионов калия и медленным входом ионов кальция и натрия. Поздняя реполяризация (фаза 3) обусловлена инактивацией входящего тока ионов натрия и кальция, ионы калия удаляются из клетки. Восстанавливается исходный потенциал клеточной мембраны.

Потенциал действия кардиомиоцита



Блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Подгруппа IA

1. **Хинидина сульфат**
2. **Новокаинамид**
3. **Дизопирамид**
4. **Аймалин**

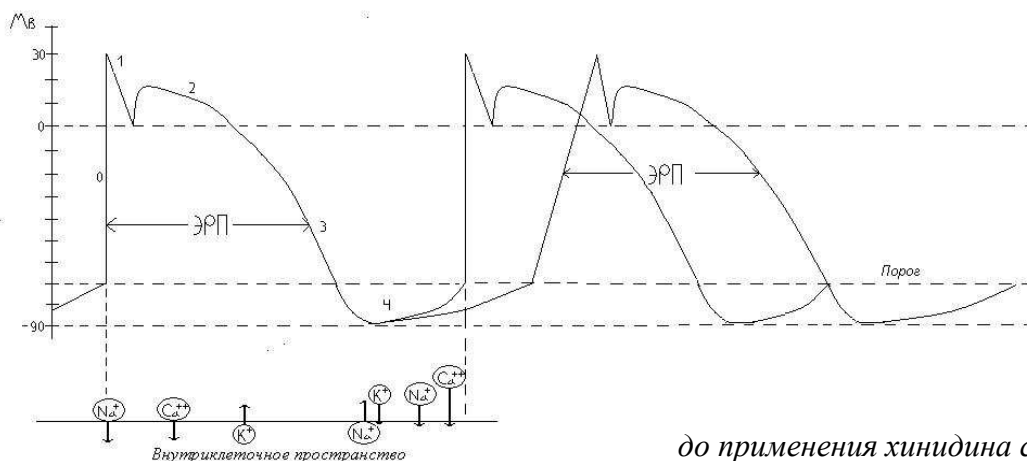
Хинидина сульфат – алкалоид коры хинного дерева, правовращающий изомер хинина.

Механизм действия:

1. Уменьшает проницаемость мембран для ионов натрия, в результате снижается входящий натриевый ток, что приводит к замедлению фазы быстрой деполяризации и **угнетению проводимости** по проводящей системе, а в клетках со спонтанным автоматизмом – к **подавлению автоматизма** за счет снижения скорости спонтанной диастолической (медленной) деполяризации.
2. Тормозит выход ионов калия из клетки в фазу реполяризации, в результате реполяризация замедляется, удлиняются потенциал действия и эффективный рефрактерный период (ЭРП), что приводит к **уменьшению возбудимости миокарда**.
3. Оказывает кардиодепрессивное действие, **уменьшая сократимость миокарда**.

Таким образом, антиаритмическое действие хинидина реализуется за счет подавления основных свойств миокарда – автоматизма, возбудимости, проводимости, сократимости.

Влияние хинидина сульфата на потенциалы действия изолированного волокна Пуркинье (график)



до применения хинидина сульфата
после применения хинидина сульфата

Другие эффекты:

1. Уменьшает стимулирующие адренергические влияния на сердце
2. Угнетает передачу возбуждения с окончаний блуждающего нерва на миокард (за счет м-холиноблокирующих свойств)
3. Обладает гипотензивным эффектом (за счет α -адреноблокирующих свойств и прямого миотропного действия)

Применение: при мерцательной аритмии, трепетании предсердий, пароксизмальной тахикадии.

Побочные эффекты:

Кардиальные – блокады (атриовентрикулярная, синоатриальная, межжелудочковая), тахикардии, снижение артериального давления.

Экстракардиальные – диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), гематотоксическое действие (тромбоцитопения, гемолитическая анемия), нарушения со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, звон в ушах, диплопия), тромбоэмболии

(возможны при длительном лечении мерцательных аритмий, когда в ушках сердца имеются тромбы), иногда идиосинкразия (тромбоцитопеническая пурпура).

Препараты хинидина пролонгированного действия

«**Хинидин-дурулес**» - состоит из нерастворимой пористой основы, в ее порах находится хинидина бисульфат, который лучше растворяется в воде и равномернее выделяется из полимерной основы (достаточно принимать 2-3 раза в день).

«**Хинипэк**» - таблетки на полимерной основе, содержащие по 0,2 г хинидина сульфата (принимают два раза в сутки).

Новокаинамид (Прокаинамид)

По химическому строению близок к новокаину (вместо эфирной группы содержит амидную группу). Подобно новокаину оказывает местноанестезирующее действие.

Обладает сходным с хинидином действием, но уступает ему по антиаритмической активности. Менее выражено кардиодепрессивное действие. Отсутствует α -адреноблокирующее действие.

Применение. По показаниям к применению сходен с хинидином.

Побочные эффекты. Основная проблема – гиперчувствительность, проявлениями которой могут быть лихорадка, крапивница, бронхоспазм, артриты, синдром красной волчанки. Возможны гипотония (особенно при внутривенном введении), атриовентрикулярная блокада, асистолия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, сонливость, депрессия, ощущение горечи во рту, диспепсические явления (тошнота, рвота, понос).

Дизопирамид (Ритмилен)

По эффективности почти не уступает хинидину, менее токсичен. Оказывает существенное кардиодепрессивное действие. Выражено м-холиноблокирующее действие.

Применение: при желудочковых аритмиях, угрожающих жизни (резистентных к другим средствам).

Побочные эффекты: такие же, как у хинидина, но встречаются реже (особенно связанные с угнетением кроветворения). В связи с м-холиноблокирующими свойствами возможны сухость во рту, нарушение аккомодации, затруднение мочеотделения.

Аймалин (Аритмал) – алкалоид раувольфии змеевидной.

Основные параметры сердца изменяет подобно хинидину. Подавляет импульсообразование преимущественно в эктопических очагах автоматизма (действует на волокна Пуркинье – снижает их потенциал покоя, длительность потенциала действия, скорость проведения возбуждения). Кардиодепрессивное действие незначительно. Несколько снижает артериальное давление, улучшает коронарное кровообращение (за счет умеренного симпатолитического действия). В отличие от резерпина, также содержащегося в раувольфии, нейролептической активностью не обладает.

Применение. По показаниям к применению сходен с хинидином. Эффективен также при аритмиях, связанных с интоксикацией препаратами наперстянки.

Побочные эффекты. Обычно переносится хорошо. Иногда вызывает гипотонию, общую слабость, диспепсические явления, при внутривенном введении – ощущение жара.

Пульснорма – комбинированный препарат, содержащий аймалина 0,03 г, спартеина сульфата 0,025 г, антазолина гидрохлорида 0,05 г и фенотарбата 0,005 г.

Спартеин – алкалоид, левовращающий изомер пахикарпина; помимо ганглиоблокирующего действия, оказывает угнетающее действие на синусовый узел.

Антазолин (антигистаминное средство, близкое по действию к димедролу) оказывает умеренное хинидиноподобное действие. Фенобарбитал действует как седативное.

Подгруппа IV

1. *Лидокаин*
2. *Дифенин*

Механизм действия:

1. Уменьшают проницаемость мембран для ионов натрия, в результате снижается входящий натриевый ток и, соответственно, скорость диастолической деполяризации → подавляют автоматизм (главным образом – в волокнах Пуркинье).
2. Увеличивают проницаемость мембран для ионов калия, в результате облегчается выход ионов калия из клетки в фазу реполяризации, процесс реполяризации ускоряется, длительность потенциала действия и ЭПР уменьшаются.

Таким образом, антиаритмическое действие препаратов этой подгруппы обусловлено подавлением автоматизма, главным образом, в волокнах Пуркинье. На проводимость и сократимость миокарда они влияют незначительно.

Лидокаин (Ксикаин) – относится к местноанестезирующим средствам.

Достоинства: отсутствуют кардиодепрессивное действие, гипотензивный эффект (или незначительно).

Действует быстро и кратковременно (продолжительность действия при однократном введении 10 – 20 мин).

Применение: при желудочковых аритмиях – желудочковой экстрасистолы, тахикардии (особенно в острой фазе инфаркта миокарда), для профилактики фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда.

Побочные эффекты. Обычно переносится хорошо. Возможны гипотония (при быстром поступлении в кровоток), сонливость, головокружение, судорожные реакции, тахикардия.

Дифенин (Фенитоин) – относится к противоэpileптическим средствам.

По действию сходен с лидокаином. Практически не влияет на проводимость, но если она была угнетена, то может улучшить. На сократимость миокарда и артериальное давление в терапевтических дозах влияния не оказывает.

Проникая через ГЭБ, оказывает центральное действие – уменьшает адренергические влияния на сердце, что усиливает лечебный эффект при тахикардиях. Действует продолжительно ($t_{1/2}$ 20 – 30 ч), может кумулировать.

Применение: при тахикардиях, вызванных передозировкой сердечными гликозидами; желудочковых тахикардиях иного генеза.

Побочные эффекты: аритмии, гипотензия (при внутривенном введении), нейрогенные нарушения (головокружение, атаксия, тремор, нистагм, диплопия и др.), гиперпластический гингивит, тошнота, рвота, кожная сыпь.

Подгруппа IC

1. *Этмозин*
2. *Этагизин*
3. *Пропафенон*
4. *Флекаинид ацетат*

Этмозин, *Этагизин* – препараты смешанного типа действия, по химической структуре являются производными фенотиазина (однако нейролептической активностью не обладают).

Этмозин (Морацизин)

Сочетает в себе характеристики подгрупп IA, IB. Угнетает проводимость в AV-узле, пучке Гиса и волокнах Пуркинье. На автоматизм синусового узла влияет мало. Скорость реполяризации практически не изменяет. На сократимость миокарда существенного влияния не оказывает. Обладает спазмолитическим, м-холинолитическим, умеренным коронарорасширяющим и местноанестезирующим действием.

Применение: для купирования желудочковых аритмий; эффективен при аритмиях, вызванных передозировкой сердечными гликозидами.

Побочные эффекты: со стороны ЦНС – головокружение, головная боль, утомляемость, парестезии; сердцебиение, гипотензия, тромбоцитопения, боли в эпигастриальной области, местная болезненность при внутримышечном введении (за счет раздражающего действия), диспепсические явления.

Этацизин

Блокирует не только натриевые, но и кальциевые каналы. По сравнению с этмозином более эффективен. Оказывает выраженное угнетающее влияние на проводимость (превосходит в этом хинидин). Благодаря блокирующему влиянию на кальциевые каналы, снижает сократимость миокарда.

Применение. По показаниям к применению сходен с этмозином.

Побочные эффекты: такие же, как у этмозина, но встречаются чаще (наиболее часто при внутривенном введении).

Пропафенон (Ритмонорм)

Подавляет автоматизм синусового узла и эктопических очагов. Угнетает проводимость в AV-узле, пучке Гиса, волокнах Пуркинье и желудочках. Уменьшает скорость реполяризации и удлиняет ЭРП. Снижение сократимости миокарда проявляется на фоне сердечной недостаточности. Оказывает слабое β -адреноблокирующее и кальций-блокирующее действие.

Применение: при желудочковых аритмиях в случае неэффективности других препаратов, а также для лечения наджелудочковых аритмий (тахикардия, фибрилляция, трепетание предсердий).

Побочные эффекты: аритмогенное действие¹, слабость, утомляемость, бронхоспазм, диспепсические явления (тошнота, рвота, запор).

Флекаинида ацетат

Значительно угнетает проводимость, что проявляется в снижении скорости быстрой деполяризации (в AV-узле, пучке Гиса, волокнах Пуркинье и желудочках). Автоматизм синусового узла подавляет незначительно. Скорость реполяризации в желудочках не изменяет. Сократимость миокарда снижает в небольшой степени.

Применение: при желудочковых тахикардиях (с осторожностью, т. к. аритмогенный эффект возникает у 4-15% пациентов).

Побочные эффекты: аритмогенное действие¹, головокружение, головная боль, нарушение зрения, диспноэ, диспепсические явления.

Блокаторы кальциевых каналов

1. **Верапамил** (Изоптин)
2. **Дилтиазем** (Кардил)

¹ желудочковые экстрасистолы и желудочковая тахикардия, изменения на ЭКГ (удлинение интервала P-Q, расширение комплекса QRS)

Препараты этого класса блокируют медленные кальциевые каналы, чем обеспечивается их антиаритмическое действие.

Механизм действия: основное действие проявляется в угнетении входящего медленного кальциевого тока (затрудняется вход кальция внутрь клеток), обусловленном блоком потенциалзависимых каналов. Последние открываются при деполяризации клеточной мембраны. В итоге происходит угнетение проводимости и увеличение продолжительности рефрактерного периода в атриовентрикулярном узле. Благодаря этому эффекту блокаторы кальциевых каналов препятствуют поступлению к желудочкам чрезмерно высоких частот стимулов, что нормализует их деятельность. Одновременно подавляется автоматизм синоатриального узла и как следствие снижается скорость диастолической деполяризации.

Преимущественное влияние блокаторов кальциевых каналов на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы обусловлено тем, что они активируются входящим кальциевым током.

Также препараты оказывают антиангинальное и гипотензивное действие.

Применение: лечение и профилактика наджелудочковых аритмий (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, мерцание предсердий, трепетание предсердий, экстрасистолия), артериальная гипертензия, купирование гипертонического криза (внутривенное введение).

Побочные эффекты:

- со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны покраснение лица, выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия, появление симптомов сердечной недостаточности. При быстром внутривенном введении в единичных случаях – полная поперечная блокада сердца, асистолия, коллапс.

- со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, запоры; в отдельных случаях – транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови.

Блокаторы калиевых каналов

1. *Амиодарон*
2. *Орнид*
3. *Соталол*
4. *Нибентан*

***Амиодарон* (Кордарон)**

Механизм действия: препарат существенно увеличивает продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов (за счет пролонгирования реполяризации и таким образом удлиняет эффективный рефрактерный период предсердий, желудочков, предсердно-желудочкового узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, а также добавочных путей проведения возбуждения. Снижает автоматизм и замедляет проводимость в предсердно-желудочковом узле и волокнах Пуркинье. Определенную роль может играть его способность блокировать калиевые каналы клеточных мембран (снижается выведение ионов калия из кардиомиоцитов). Также препарат блокирует натриевые каналы в сердце, в небольшой степени блокирует кальциевые каналы и вызывает неконкурентный блок α - и β -адренорецепторов.

Лечебный эффект достигается через несколько дней и достигает максимума через 2-4 недели. Помимо антиаритмического действия амиодарон обладает антиангинальным действием.

Применение: лечение и профилактика пароксизмальных нарушений ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, трепетание предсердий, синусовая тахикардия) и экстрасистол (наджелудочковой и желудочковой); профилактика приступов стенокардии.

Побочные эффекты:

- со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны тяжелая брадикардия, блокада синусового узла, нарушения проведения, тяжелая артериальная гипотензия (более вероятна при быстром в/в введении), усиление желудочковых тахикардий; редко – сердечная недостаточность.
- со стороны эндокринной системы: возможно развитие гипо- или гипертиреозидизма.
- со стороны дыхательной системы: возможны легочный фиброз и интерстициальная пневмония (обычно обратимы и исчезают после отмены амиодарона, но, тем не менее, являются потенциально опасными).
- со стороны пищеварительной системы: возможны отклонения функциональных проб печени, цирроз, гепатит; тошнота, рвота, металлический привкус во рту.
- со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны периферическая невропатия, миопатия, атаксия, тремор, бессонница, кошмарные сновидения.
- со стороны органа зрения: при длительном применении возможно отложение пигмента липофусцина в эпителии роговицы, иногда приводящее к нечеткости зрения (исчезает после прекращения терапии).
- дерматологические реакции: фоточувствительность, редко – серо-голубое окрашивание кожных покровов.
- местные реакции: тромбофлебит.

Орнид (Бретилия тозилат)

Механизм действия: увеличивает продолжительность потенциала действия, а также эффективный рефрактерный период волокон Пуркинью и кардиомиоцитов желудочков за счет блокады калиевых каналов. Считается, что ослабление адренергических влияний на миокард способствует подавлению желудочковой тахикардии.

Применение: желудочковые аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), устойчивые к действию других противоаритмических средств.

Побочные эффекты:

- со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны артериальная гипотензия, начальное транзиторное повышение АД, увеличение ЧСС с угрозой нарушений сердечного ритма (обусловлено высвобождением норадреналина).
- со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота (наиболее вероятны при быстрой в/в инфузии).
- местные реакции: некроз ткани в месте в/м инъекции (редко).

Соталол (Гилукор)

Механизм действия: увеличение длительности потенциала действия и удлинение абсолютного рефрактерного периода во всех участках проводящей системы сердца за счет β -блокирующих свойств и блокирования калиевых каналов. Уменьшает ЧСС и сократительную способность миокарда, замедляет АВ проводимость. Повышает тонус гладкой мускулатуры бронхов.

Применение: наджелудочковая тахикардия, пароксизмальная форма мерцания предсердий, желудочковая тахикардия.

Побочные эффекты:

- со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, АВ блокада, усиление симптомов сердечной недостаточности, артериальная гипотензия; в отдельных случаях – усиление приступов стенокардии.
- со стороны пищеварительной системы: редко – диспепсические расстройства; редко – сухость во рту.

- со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны головная боль, головокружение, утомляемость, сонливость, парестезии; редко – нарушение сна, депрессия; в отдельных случаях – нарушение остроты зрения, воспаление роговицы и конъюнктивы.
- со стороны обмена веществ: гипогликемия.
- со стороны дыхательной системы: бронхоспазм.
- со стороны репродуктивной системы: снижение потенции.
- аллергические реакции: кожная сыпь, зуд (редко).

β-адреноблокаторы

Неселективные:

1. **Пропранолол**
2. **Оксипренолол**
3. **Пиндолол**

Селективные:

4. **Атенолол**
5. **Метопролол**
6. **Талинолол**

Пропранолол (Индерал, Анаприлин)

Механизм действия: блокирует β-адренорецепторы, устраняя влияние на сердце адренергической иннервации и циркулирующего в крови адреналина. При этом подавляется активность синусового узла и эктопических очагов возбуждения. Анаприлин повышает эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла, снижает автоматизм клеток сердца, угнетает проводимость в атриовентрикулярном узле и снижает возбудимость. Угнетается сократимость миокарда. Оказывает успокаивающее влияние на центральную нервную систему. Помимо антиаритмического действия пропранолол обладает антиангинальным и гипотензивным действием.

Применение: как антиаритмическое средство применяется при синусовой и наджелудочковой тахикардии, экстрасистолии, мерцании предсердий.

Побочные эффекты: брадикардия, бронхоспазм, нарушение периферического кровообращения, слабость, нарушение сна, диспепсия.

Оксипренолол (Тразикор)

По действию близок к анаприлину, но оказывает менее выраженное угнетающее влияние на силу и частоту сокращений миокарда, так как обладает внутренней симпатомиметической активностью.

Применение: тахикардия различной этиологии, предсердные и желудочковые экстрасистолии, нарушение сердечного ритма при передозировке препаратами наперстянки.

Атенолол (Тенормин)

Механизм действия: блокирует преимущественно β₁-адренорецепторы, поэтому может назначаться больным, склонным к бронхоспазму. Следует учитывать, что препарат иногда может вызвать сильную брадикардию и атриовентрикулярную блокаду.

Применение: суправентрикулярные и желудочковые тахиаритмии.

Талинолол (Корданум)

Применение: пароксизмальная тахикардия, трепетание и мерцание предсердий, желудочковая тахикардия, суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолии.

Разные средства, обладающие антиаритмической активностью

Сердечные гликозиды
Препараты калия и магния
Аденозин

Сердечные гликозиды

1. *Дигитоксин*
2. *Дигоксин*
3. *Целанид*
4. *Строфантин*
5. *Коргликон*

Преимущественно применяют *препараты наперстянки*.

Механизм действия: оказывая прямое угнетающее влияние на проводящую систему сердца и тонизируя блуждающий нерв, замедляют атриовентрикулярную проводимость, увеличивают эффективный рефрактерный период AV-узла → способны прерывать (предупреждать) возникновение узловой тахикардии. Урежение ритма связано с **кардиокардиальным рефлексом**: при воздействии сердечных гликозидов возбуждаются окончания чувствительных нервов сердца, и рефлекторно через систему блуждающего нерва возникает брадикардия.

Высокая их эффективность при трепетании предсердий связана со следующим: замедление ритма сокращений желудочков при высокой частоте сокращений предсердий возникает в результате угнетения ими проводимости в предсердно-желудочковом узле и увеличения его рефрактерного периода. Кроме того, тонизируя блуждающий нерв, они укорачивают рефрактерный период предсердий. Это приводит к переходу трепетания предсердий в мерцание. При этом на фоне увеличенного рефрактерного периода и пониженной проводимости AV-узла поступление импульсов к желудочкам еще больше затрудняется.

Применение: при пароксизмальной тахикардии, трепетании и мерцании предсердий, узловой атриовентрикулярной аритмии.

Побочные эффекты: в больших дозах могут привести к образованию эктопических очагов возбуждения и возникновению экстрасистол, либо вызвать атриовентрикулярный блок.

Препараты калия и магния

1. *Калия хлорид*
2. *Магния сульфат*
3. *Калия оротат*

Комбинированные препараты:

4. *«Панангин» («Аспаркам»)* - содержит аспарагиновые соли калия и магния.
5. *Поляризующая смесь* – состоит из калия хлорида, раствора глюкозы и инсулина.

Гипокалиемия характеризуется эктопическими ритмами (экстрасистолой, тахикардией, фибрилляцией желудочков). Гиперкалиемия характеризуется брадикардией, замедлением внутрижелудочковой проводимости, развитием предсердно-желудочковой блокады. При этом могут возникнуть фибрилляция желудочков и асистолия.

Недостаток магния вызывает тахикардию, избыток – брадикардию, замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости.

Применение: при аритмиях, обусловленных электролитными нарушениями (в первую очередь – гипокалиемией, гипомагниемией, вызванными приемом салуретиков); при нарушениях ритма, связанных с передозировкой сердечными гликозидами.

Побочные эффекты: возможно угнетение дыхания (препараты магния), увеличение экстрасистол, парестезии (при внутривенном введении калия хлорида). Поэтому препараты применяют с осторожностью.

Аденозин – эндогенный нуклеозид, присутствующий во всех клетках организма. Аденозин в виде трифосфата (АТФ) участвует во многих метаболических процессах. Энергия, высвобождающаяся при распаде АТФ, используется для осуществления механической работы мышц, синтетических процессов.

Механизм действия: повышает проницаемость цитоплазматической мембраны для ионов калия и подавляет вызванный ЦАМФ вход ионов кальция в клетку, результатом чего является гиперполяризация и угнетение кальцийзависимых потенциалов действия.

Эффекты аденозина:

1. Угнетение автоматизма синоатриального узла;
2. Выраженное угнетение атриовентрикулярной проводимости;
3. Удлинение эффективного рефрактерного периода АВ-узла;
4. Снижение сократимости миокарда;
5. Сосудорасширяющее действие, в т. ч. коронарорасширяющее.

Применение: для купирования пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, в качестве диагностического средства в кардиологии.

Побочные эффекты: покраснение лица, артериальная гипотензия, тахикардия, головная боль, головокружение, тошнота.

Препараты при брадиаритмиях

1. β -адреномиметики: *Изадрин*
2. м-холиноблокаторы: *Атропин*

Изадрин

Механизм действия: стимулирует β -адренорецепторы и вызывает учащение, и усиление сокращений сердца.

Применение: нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Побочные эффекты: тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция желудочков.

Атропин

Механизм действия: блокируя м-холинорецепторы, атропин делает их нечувствительными к ацетилхолину, тем самым снижает влияние парасимпатической нервной системы на сердце.

ТАБЛИЦА ПРЕПАРАТОВ

№ п/п	Название препарата	Форма выпуска	Пути введения
1.	Анаприлин (Anaprilinum)	Таб. 0,01 и 0,04; амп. 0,1% 1 (5) мл; 0,25% 1 мл	Внутрь и в/в медленно
2.	Аймалин (Ajmalinum)	Таб. 0,05; амп. 2,5% 2 мл	Внутрь, в/в, в/м
3.	Верапамил (Verapamilum)	Таб., покрытые оболочкой 0,04; 0,08; 0,12; амп. 0,25% 2 мл	Внутрь, в/в
4.	Дифенин (Dipheninum)	Таб. 0,117	Внутрь
5.	Калия хлорид (Kalii chloridum)	Амп. 4% 10 (20) мл; 10% раствор для приёма внутрь 250 мл; таб. 0,5; 1,0	Внутрь, в/в
6.	Лидокаин (Lidocaini hydrochloridum)	Амп. 1 (2)% 5 (10) мл; 10% 2 мл	В/в, в/м
7.	Орнид (Ornidum)	Амп. 5% 1 мл	В/в, в/м
8.	Строфантин (Strophantinum K)	Амп. 0,025 (0,05)% 1 мл	В/в медленно, предварительно растворив в 5% растворе глюкозы
9.	Хинидина сульфат (Chinidini sulfas)	Таб. 0,1; 0,2	Внутрь

РЕЦЕПТУРНОЕ ЗАДАНИЕ

1. Блокатор кальциевых каналов при пароксизмальной тахикардии.
2. Антиаритмический препарат из группы местных анестетиков.
3. Алкалоид раувольфии при аритмии.
4. Препарат калия в растворе внутрь.
5. Антиаритмическое средство с наиболее выраженным кардиодепрессивным действием.
6. Сердечный гликозид при мерцательной аритмии.
7. Адреноблокатор при сердечных аритмиях.
8. Симпатолитик как антиаритмическое.
9. Антиаритмическое средство с противоэпилептическим действием.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА РЕЦЕПТУРНОЕ ЗАДАНИЕ

1. Rp.: Sol. Verapamili 0,25% - 25 ml
D.t.d.N. 5 in amp.
S. В/в
2. Rp.: Sol. Lidocaini hydrochloridi 2% - 10 ml
D.t.d.N. 5 in amp.
S. В/в
3. Rp.: Sol. Ajmalini 2,5% - 2 ml
D.t.d.N. 5 in amp.
S. В/в по 2 мл в 10 мл 5% раствора глюкозы (вводить медленно)
4. Rp.: Sol. Kalii chloridi 10% - 250 ml
D.S. Внутрь по 1 столовой ложке 4 раза в день
5. Rp.: Tab. Chinidini sulfatis 0,1 N. 20
D.S. Внутрь по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до еды
6. Rp.: Sol. Strophantini 0,05% - 1 ml
D.t.d.N. 5 in amp.
S. По 0,5-1 мл в/в в 20 мл 5% раствора глюкозы (вводить медленно)
7. Rp.: Tab. Anaprilini 0,01 N. 30
D.S. Внутрь по 1 таблетке 3 раза в день
8. Rp.: Sol. Ornidi 5% - 1 ml
D.t.d.N. 5 in amp.
S. В/в
9. Rp.: Tab. Diphenini 0,117 N. 20
D.S. Внутрь по 1 таблетке 2 раза в день

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

№1

1. Перечислить блокаторы натриевых каналов.
2. Механизм действия антиаритмических препаратов при тахиаритмиях может быть обусловлен:
 - а) блокадой натриевых каналов
 - б) блокадой кальциевых каналов
 - в) уменьшением эффективного рефрактерного периода
 - г) удлинением эффективного рефрактерного периода
 - д) возбуждением Н-холинорецепторов
 - е) блокадой адренергических влияний на сердце
 - ж) блокадой холинергических влияний на сердце

№2

1. Перечислить β -адреноблокаторы.
2. Антиаритмическое действие хинидина обусловлено:
 - а) блокадой β -адренорецепторов
 - б) блокадой натриевых каналов
 - в) увеличением концентрации ионов калия внутри клетки
 - г) снижением концентрации ионов калия внутри клетки
 - д) увеличением длительности эффективного рефрактерного периода
 - е) снижением длительности эффективного рефрактерного периода

№3

1. Перечислить блокаторы калиевых каналов (увеличивающих продолжительность реполяризации).
2. Антиаритмическое действие верапамила обусловлено:
 - а) блокадой β -адренорецепторов
 - б) блокадой кальциевых каналов
 - в) блокадой натриевых каналов
 - г) увеличением эффективного рефрактерного периода
 - д) уменьшением эффективного рефрактерного периода
 - е) подавлением автоматизма клеток сердца
 - ж) увеличением автоматизма клеток сердца

№4

1. Перечислить блокаторы кальциевых каналов.
2. К побочным эффектам хинидина относят:
 - а) блокады
 - б) гепатотоксичность
 - в) диспепсические явления
 - г) нефротоксичность
 - д) тромбоцитопения
 - е) снижение артериального давления

№5

1. Перечислить средства, усиливающие адренергические влияния на сердце (улучшающие атриовентрикулярную проводимость).
2. К основным источникам ритма сердца относятся:
 - а) клетки синусового узла
 - б) клетки атриовентрикулярного узла

- в) ножки пучка Гиса
- г) волокна Пуркинье

№6

1. Перечислить препараты калия.
2. К побочным эффектам дифенина относятся:
 - а) разрастание слизистой оболочки десен
 - б) диспепсические явления
 - в) тромбоцитопения
 - г) гипотензия
 - д) нефротоксичность
 - е) бронхоспазм

№7

1. Антиаритмическим действием обладают:
 - а) β -адреноблокаторы
 - б) диуретики
 - в) блокаторы кальциевых каналов
 - г) органические нитраты
 - д) блокаторы натриевых каналов
 - е) сердечные гликозиды
2. Механизм антиаритмического действия анаприлина.

№8

1. Перечислить препараты (по группам), применяемые при тахиаритмиях.
2. Антиаритмический эффект анаприлина обусловлен:
 - а) урежением ритма сердечных сокращений
 - б) усилением ЧСС
 - в) снижением эффективного рефрактерного периода
 - г) увеличением эффективного рефрактерного периода
 - д) увеличением автоматизма клеток сердца
 - е) снижением автоматизма клеток сердца

№9

1. Указать препараты, применяемые при брадиаритмиях:
 - а) верапамил
 - б) адреналин
 - в) аймалин
 - г) атропин
 - д) дифенин
 - е) изадрин
 - ж) новокаиномид
2. Дать определение – «эффективный рефрактерный период».

№10

1. Указать препараты, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие):
 - а) хинидин
 - б) новокаиномид
 - в) анаприлин
 - г) атропин
 - д) дифенин
 - е) лидокаин

ж) дигоксин

2. Перечислить наиболее частые причины нарушений ритма сердца.

№11

1. Указать антиаритмические препараты из группы β -адреноблокаторов:

а) этmozин

б) анаприлин

в) верапамил

г) талинолол

д) лидокаин

е) метопролол

ж) панангин

2. Механизм антиаритмического действия блокаторов кальциевых каналов.

№12

1. Указать препараты, регулирующие обменные процессы:

а) дифенин

б) аденозин

в) анаприлин

г) амиодарон

д) кокарбоксилаза

е) хинидин

2. Механизм антиаритмического действия β -адреноблокаторов.

№13

1. Указать антиаритмические препараты из группы блокаторов кальциевых каналов:

а) дигоксин

б) этmozин

в) верапамил

г) орнид

д) дилтиазем

2. Механизм действия хинидина.

№14

1. Назвать антиаритмический препарат – алкалоид раувольфии змеевидной:

а) аймалин

б) нифедипин

в) раунатин

г) строфантин

2. Перечислить разновидности аритмий (тахи- и бради- формы)

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

№1

1. хинидин, новокаиномид, дизопирамид, аймалин, лидокаин, дифенин, этмозин, этализин
2. а, б, г, е

№2

1. анаприлин, тразикор, метопролол, атенолол, талинолол
2. б, в, д

№3

1. амиодарон, орнид, соталол, нибентан
2. б, г, е

№4

1. верапамил, дилтиазем, фенигидин
2. а, в, д, е

№5

1. адреналин, изадрин, эфедрин
2. а

№6

1. калия хлорид, аспаркам, поляризующая смесь
2. а, б, г

№7

1. а, в, д, е
2. блокируя β -адренорецепторы, урежает ритм сердечных сокращений, увеличивает эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла, уменьшает автоматизм клеток сердца, угнетает проводимость в атриовентрикулярном узле и снижает возбудимость

№8

1. блокаторы натриевых каналов; β -адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов; средства увеличивающие продолжительность реполяризации; препараты калия; сердечные гликозиды
2. а, г, е

№9

1. б, г, е
2. это минимальный временной интервал между двумя стимулами, вызывающими распространяющееся возбуждение

№10

1. а, б, д, е
2. ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия), воспалительные заболевания сердца (ревматизм, миокардиты), нарушение электролитного состава крови (гипокалиемия, гиперкальциемия, избыток или недостаток магния)

№11

1. б, г, е

2. блокада кальциевых каналов (затрудняет вход внеклеточного кальция внутрь клетки) приводит к угнетению проводимости и увеличению эффективного рефрактерного периода в атриовентрикулярном узле. Одновременно подавляется автоматизм синоаурикулярного узла и снижает скорость диастолической деполяризации. Преимущественное влияние блокаторов кальциевых каналов на синоаурикулярный и атриовентрикулярный узлы обусловлено тем, что они активируются входящим кальциевым током

№12

1. б, д
2. см. №7 (2)

№13

1. в, д
2. блокируя натриевые каналы, уменьшает вход натрия в клетку, что замедляет фазу деполяризации и, следовательно, распространение возбуждения по миокарду. Угнетает автоматизм клеток водителей ритма (в большей степени подчиненных, чем клеток синусного узла). Увеличивает концентрацию калия в клетке, что приводит к повышению потенциала покоя, а, следовательно, и к росту порога возбудимости. Увеличивает длительность реполяризации, удлиняя тем самым потенциал действия. В результате увеличивается длительность эффективного рефрактерного периода. Оказывает антихолинергическое действие. Оказывает кардиодепрессивное действие, уменьшает сократимость миокарда.

№14

1. а
2. тахикардии: пароксизмальная тахикардия (желудочковая, предсердная), экстрасистолия (желудочковая, предсердная), трепетание и мерцание предсердий; брадикардии: синоатриальная блокада, внутрипредсердная блокада, внутрисердечная блокада, атрио-вентрикулярная блокада.

Источники информации:

1. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 750 с.
2. Харкевич Д.А. Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии. М.: МИА, 2004. – 452 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства в 2 т. М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств. Москва, 2010.
5. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. – 16-й вып. /Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: «РЛС - 2008», 2007. – 1456 с.
6. Лекционный курс по фармакологии.