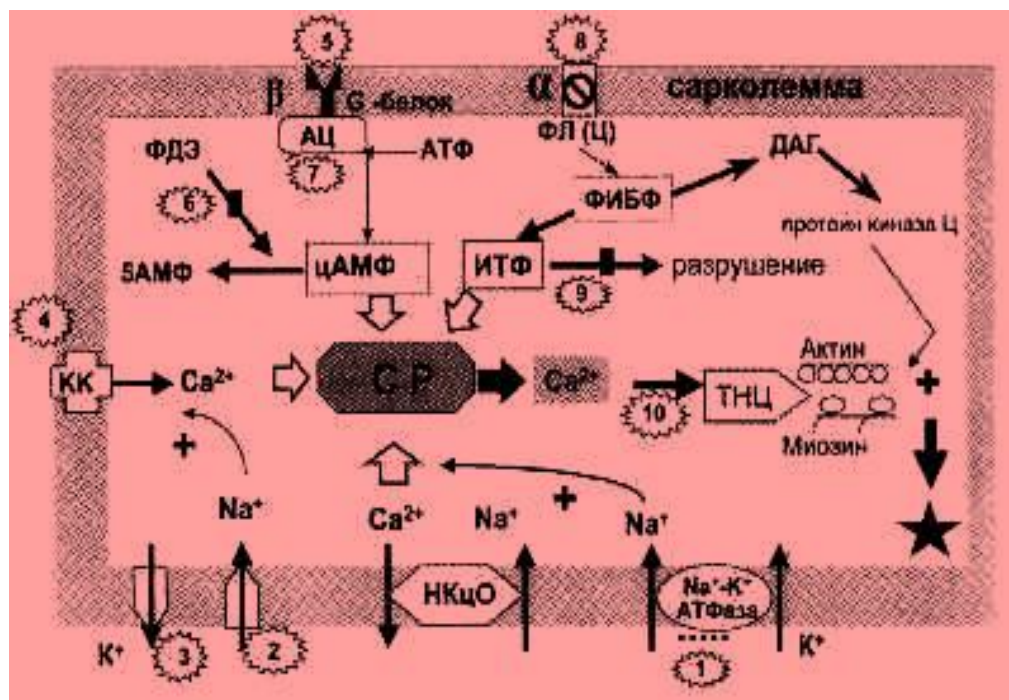


Лекарственные средства, применяемые
для лечения сердечной недостаточности и
антиаритмические средства.

лекция

Механизмы сокращения кардиомиоцитов и места воздействия ионотропных средств



- 1 – $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФ-аза}$;
- 2 – Na^+ каналы;
- 3 – K^+ каналы;
- 4 – КК – Ca^{++} каналы;
- 5 – β - адренорецептор;
- 8 – α - адренорецептор

Существует несколько определений сердечной недостаточности:

По Gyton. Недостаточность сердца – это недостаточность насосной функции сердца, т.е. падает сердечный выброс.

По Ф.З. Меерсону. Сердечная недостаточность – это состояние, при котором нагрузка, падающая на сердце, превышает его способность совершать работу.

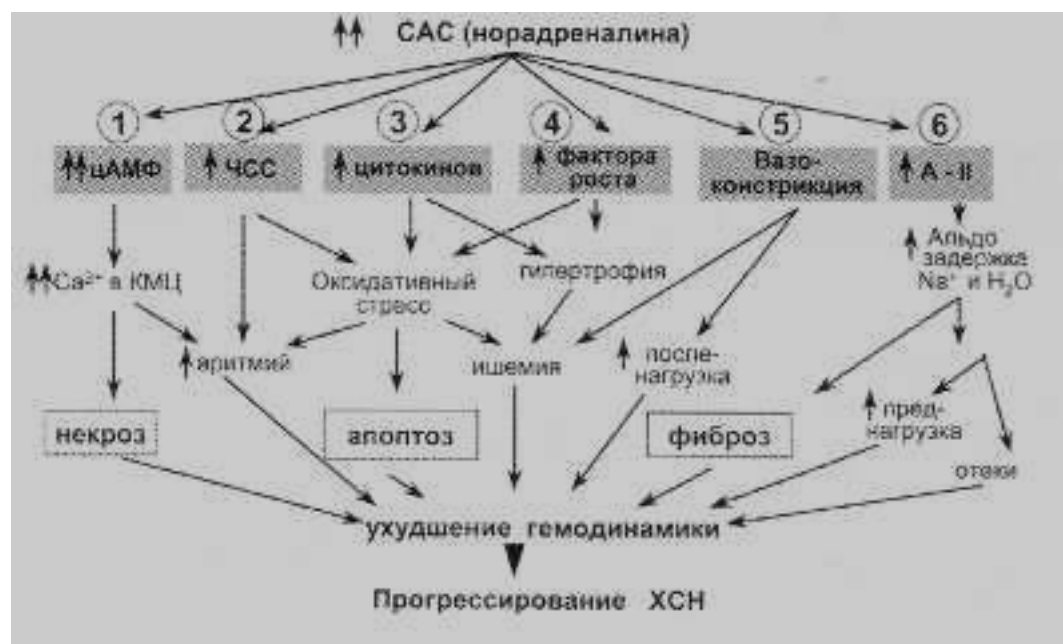
Сердечная недостаточность – это состояние, характеризующееся снижением резервных возможностей сердца.

Сердечные аритмии – это нарушение частоты, периодичности и силы сердечных сокращений, в основе которых лежит патология основных свойств сердечной мышцы: автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости.

Патогенез ХСН



Схема нейрогормональной модели ХСН



Лекарственные средства, применяемые для лечения сердечной недостаточности

Кардиотоники

- Сердечные гликозиды: дигоксин;
- β_1 -адреномиметики: добутамин;
- ингибиторы фосфодиэстеразы III типа: милринон
- сенсibilизаторы миофибрилл к ионам кальция: левосимендан;

Препараты, уменьшающие нагрузку на миокард

- препараты, уменьшающие миокардиальную нагрузку: β_1 -адреноблокаторы;
- препараты, уменьшающие нейрогуморальную нагрузку : ингибиторы АПФ, антагонисты альдостерона;
- вазодилататоры: нитраты, α -адреноблокаторы
- диуретики

Сердечные гликозиды: дигоксин

Дигоксин является производным циклопентанпергидрофенатрена, содержится в растении наперстянка. Молекула состоит из несахаристой части – агликона, которая связана с одним из сахаров – гликоном. Фармакологические эффекты обусловлены агликоном, от гликона зависит растворимость в жирах, всасываемость в ЖКТ.

Механизм действия: Сердечные гликозиды блокируют Na^+/K^+ АТФ-азу, насос, который регулирует соотношение натрия и калия внутри и снаружи клетки. Инактивация этого насоса ведет к повышению уровня Na^+ в клетке, что в свою очередь запускает работу $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ обменника и открытие кальциевых каналов. Увеличение Ca^{++} в клетке способствует дополнительному выходу кальция из саркоплазматического ретикулума, это инициирует более сильное сокращение – положительный ионотропный эффект. В то же время дигоксин замедляет автоматизм и проведение в А-В узле. Особенность сердечных гликозидов: они повышают работу сердца без повышения миокарда в кислороде.

Фармакокинетика: f – 70%, V_d – 3-6 л/кг; связь с белками плазмы 25%, максимальная концентрация в плазме через 45-60 мин., метаболиты выводятся желчью, часть с мочой. $T_{0,5}$ – 35 часов. Дозы 0,125 – 0,5 мг в сутки.

Строфантин

- В отличие от дигоксина, водорастворимый сердечный гликозид. Содержится в строфанте.
- Строфантин не всасывается в ЖКТ, применяют только парентерально; не подвергается биотрансформации в печени.
- Строфантин выводится с фекалиями при приеме внутрь, при парентеральном введении выводится почками; $T_{0,5}$ – 20 часов.
- Дозы: 0,000125 – 0,0005 в/в или в/м.

Показания для сердечных гликозидов:

1. Хроническая сердечная недостаточность
2. Мерцательная аритмия

Противопоказания для сердечных гликозидов:

1. Выраженная брадикардия
2. А-В блокада
3. Желудочковая экстрасистолия
4. Интоксикация сердечными гликозидами

Передозировка сердечными гликозидами:

- ❖ *Кардиальные эффекты:* выраженная брадикардия, А-В блокада, мерцание и фибрилляция желудочков вплоть до остановки сердца.
- ❖ *Желудочно –кишечные эффекты:* потеря аппетита, тошнота и рвота.
- ❖ *ЦНС:* головокружение, нарушение зрения, нарушение цветового восприятия, галлюцинации.
- ❖ *Лечение интоксикации сердечными гликозидами:* отмена препарата, коррекция электролитных нарушений, антиаритмические препараты при нарушениях ритма – препарат выбора дифенин или лидокаин, введение препарата антител к сердечным гликозидам.

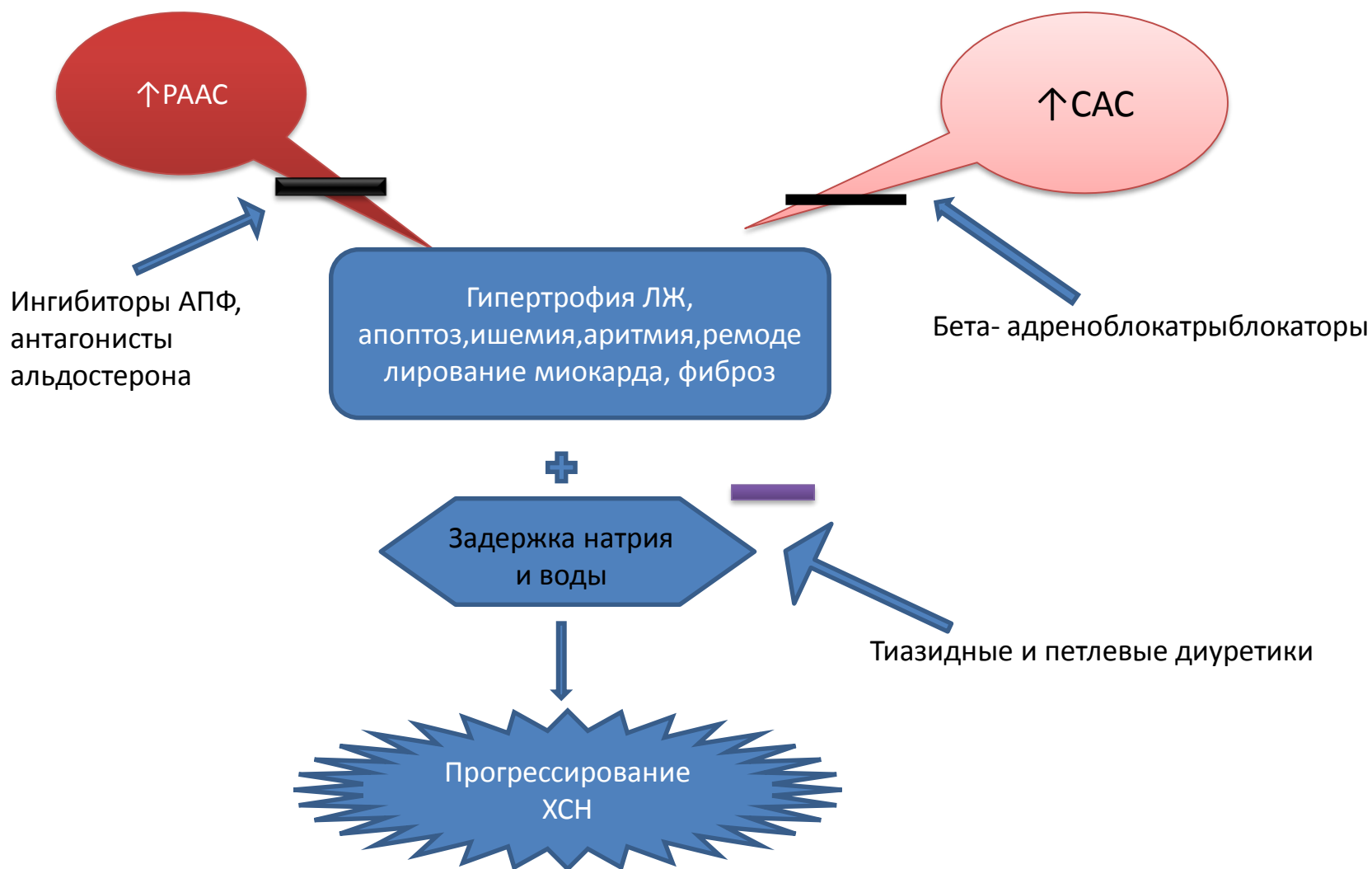
Факторы повышающие риск интоксикации сердечными гликозидами



Положительные инотропные средства негликозидной природы

- *β_1 -адреномиметики – добутамин* стимулирует адренорецепторы активизируется аденилатциклаза, это ведет к образованию цАМФ, которая стимулирует выход кальция из депо, увеличение свободного кальция в цитоплазме снимает тропониновый блок, что приводит к сокращению. Повышают автоматизм и проводимость, потребность миокарда в кислороде повышается. Назначают обычно при острой сердечной недостаточности на непродолжительное время, обладают аритмогенным действием.
- *ингибиторы ФД III типа – милринон, амринон* за счет блокады фермента, который участвует в деградации цАМФ, уровень цАМФ в кардиомиоците растет, это стимулирует выход кальция из депо и повышение его уровня в цитоплазме, что вызывает в конечном итоге сокращение. Также, как адреномиметики назначают в основном при острой сердечной недостаточности на короткий период. Может повышать частоту сердечных сокращений, вызывать аритмии.
- *сенситизаторы миофибрилл к ионам кальция – левосеминдан* не повышает уровень кальция, но повышает чувствительность к кальцию миофибрилл, что сопровождается более сильным сокращением миокарда. Применяют при острой и хронической сердечной недостаточности короткими периодами. Не повышает потребность миокарда в кислороде, не вызывает тахикардии.

Механизмы действия препаратов, вызывающие разгрузку миокарда при ХСН



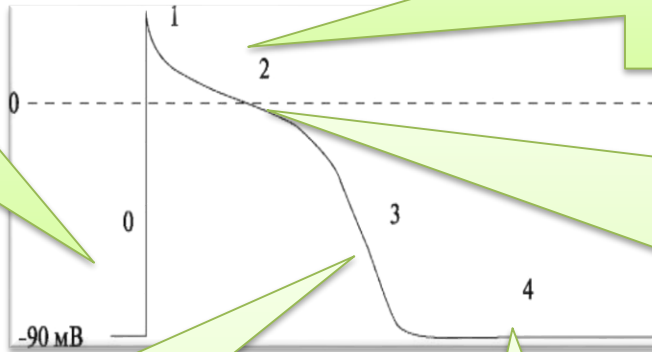
Антиаритмические препараты

Физиология сердечной мышцы.

1. Миокард состоит из двух типов клеток: рабочий миокард, который обладает способностью к возбуждению и сокращению, и проводящей системы (пейсмекерных клеток), которые обладают автоматизмом, и проводимостью.
2. Сердечная мышца обладает следующими свойствами: автоматизмом, возбудимостью, проводимостью и сократимостью.
3. Водителем ритма является синоатрикулярный узел, где спонтанно генерируются импульсы с частотой 60 -70 в минуту.
4. Атриовентрикулярный узел, тоже может спонтанно генерировать импульсы, но с более редкой частотой; он служит фильтром для импульсов от синусного узла к желудочкам.
5. От А-В узла идут пучки Гисса и дальше в миокарде волокна Пуркенье.

- ☐ Электрический импульс в сердце возникает в клетках- водителях ритма – в синусном узле
- ☐ распространяется по предсердиям через атриовентрикулярный узел к желудочкам
- ☐ по пучку Гиса, ножкам пучка Гиса и по волокнам Пуркинье по всему миокарду.

Потенциал действия волокон Пуркинье



Фаза 0:

деполяризация

- открытие Na^+ каналов
- Na^+ входит в клетку, изменение заряда с «-» на «+»
- Антиаритмики I кл блокируют Na каналы

Фаза 1: ранняя быстрая реполяризация

- инициация этой фазы обусловлена:
1) закрытием Na каналов
2) быстрым открытием и закрытием K^+ каналов и потоками K^+ из клетки

Фаза 2: медленная реполяризация

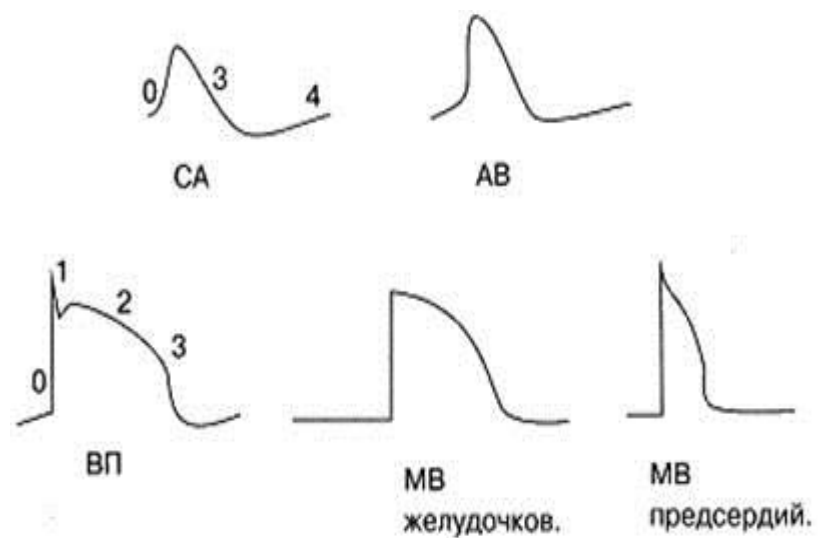
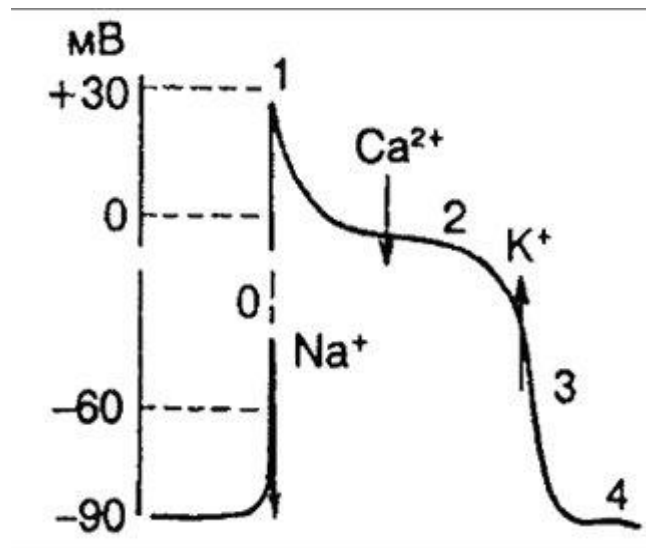
- открытие вольтаж-чувствительных Ca^{++} каналов, баланс между потоками Ca внутрь клетки и K из клетки

Фаза 3: поздняя реполяризация

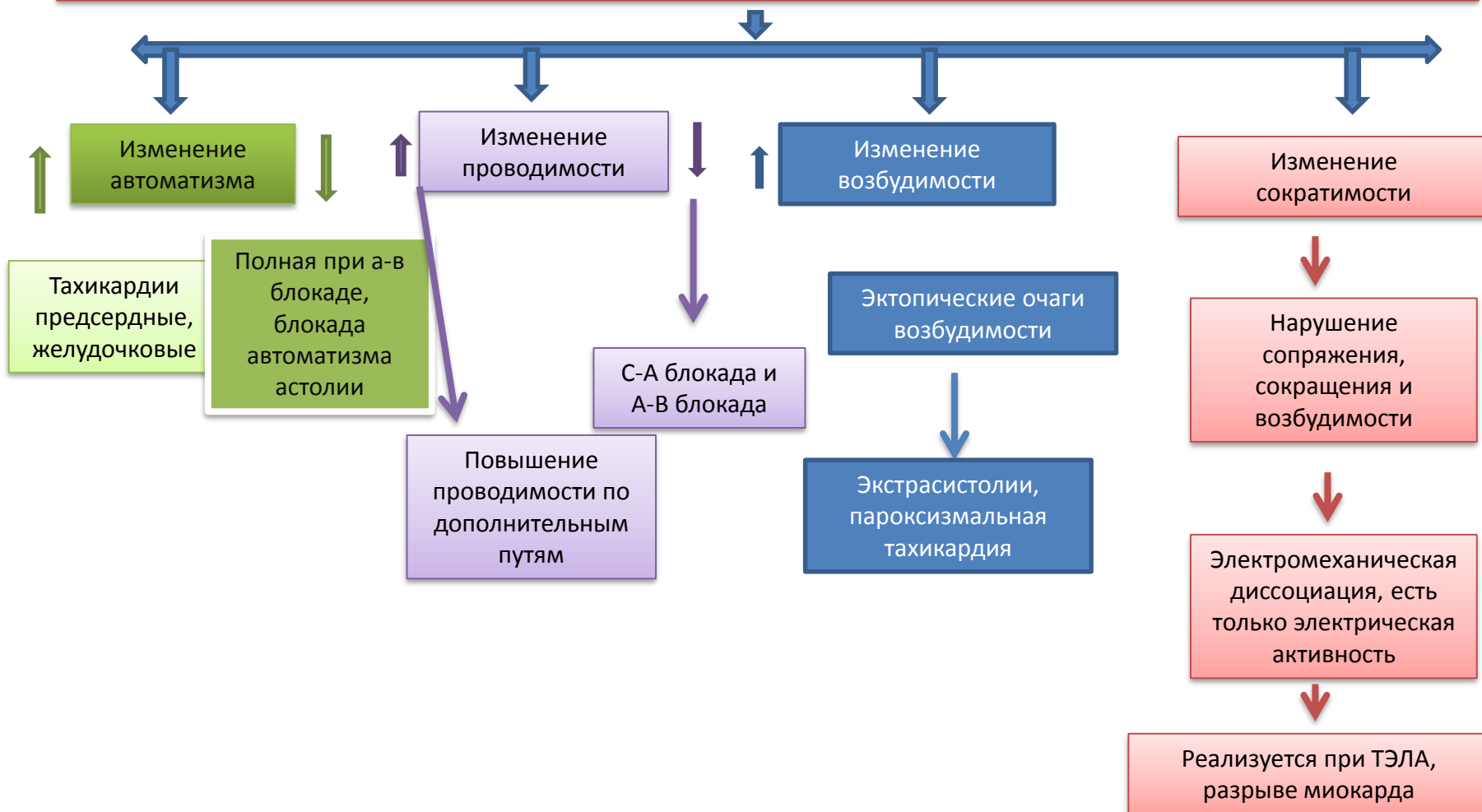
- Ca каналы закрыты
- K каналы открыты
- Это ведет к дисбалансу между Na^+ (высокий) и K^+ (низкий) внутри клетки. Этот дисбаланс корректирует Na^+/K^+ -АТФ-аза.

Фаза 4:

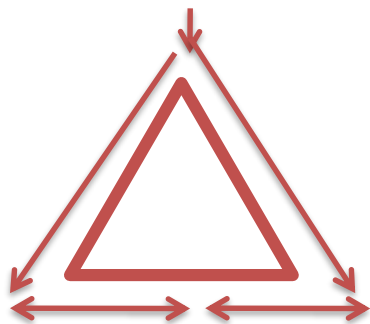
- увеличение деполяризации результат увеличения градиента Na^+
- спонтанная деполяризация автоматически достигает порога для следующего потенциала действия (медленная диастолическая деполяризация в специализированных клетках).



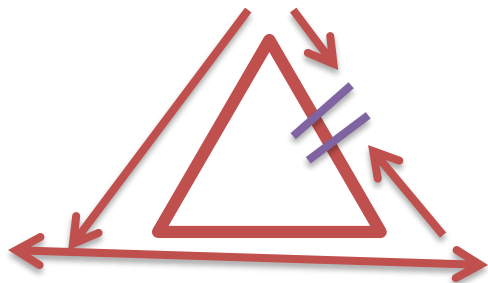
Аритмии – это изменение частоты, периодичности и силы сердечных сокращений. В основе аритмии лежит нарушение процесса образования и/или проведения электрического импульса, следствием чего будет нарушение свойств миокарда:



Механизм формирования аритмий по механизму повторного входа



норма

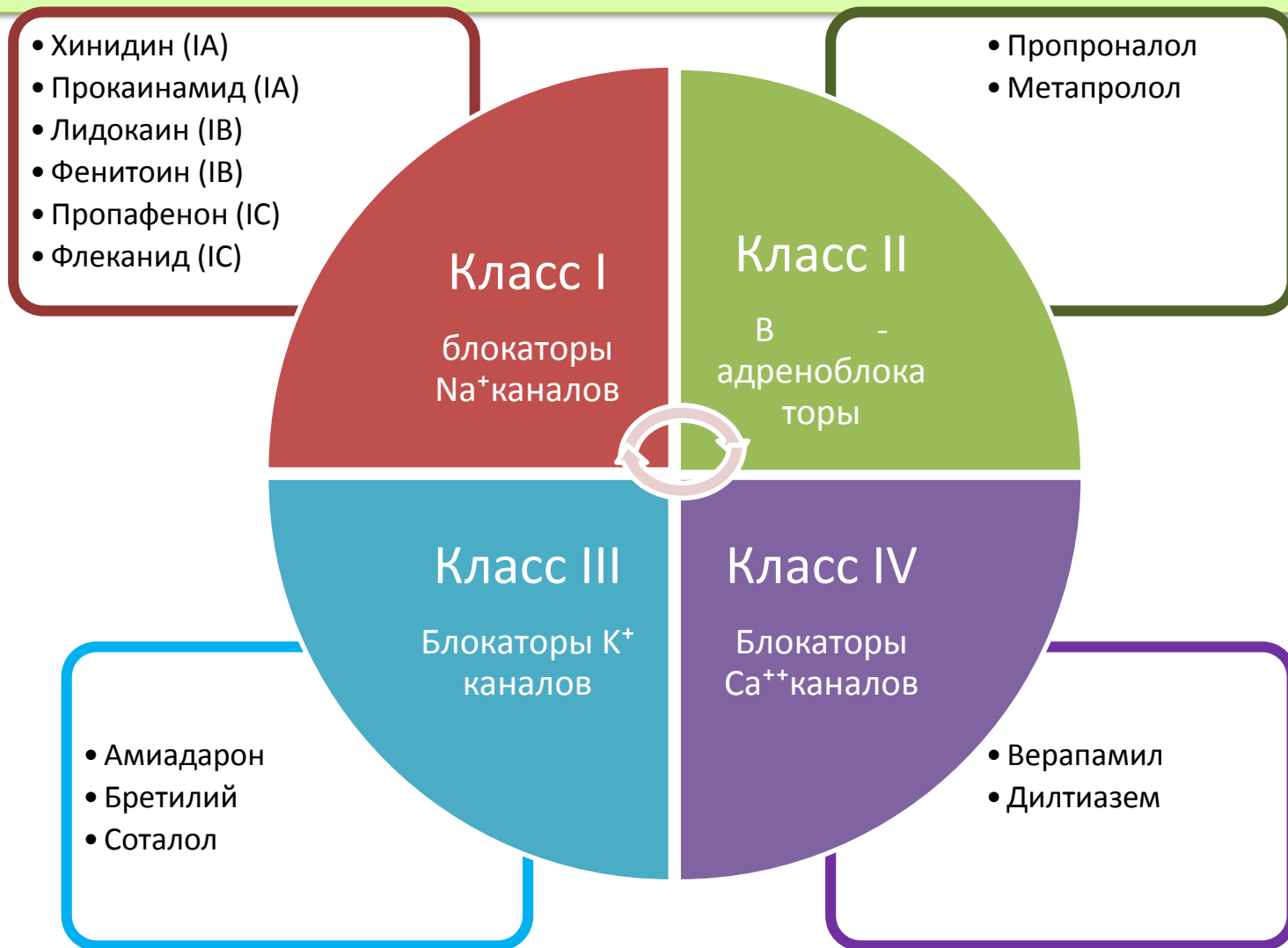


Двухсторонний блок под действием хинидина



Односторонний блок
(развивается аритмия)

Антиаритмические препараты



Электрофизиологический механизм действия блокаторов Na-каналов (I класс)

- Блокаторы Na-каналов уменьшают способность этих каналов к открытию при электрическом возбуждении (*мембраностабилизирующий эффект*) →
- уменьшается скорость деполяризации и скорость распространения возбуждения в миокарде; распространения «ложного возбуждения» затруднено;
- деполяризация замедляется или полностью отсутствует → патологическое возбуждение подавляется;
- промежуток времени до возникновения следующего потенциала действия (*рефрактерный период*) увеличивается →
- предупреждение преждевременного возбуждения.

Хинидин (IA)

Механизм действия: связывается с открытыми Na-каналами и предупреждает ток натрия в клетку, что приводит уменьшению наклона фазы 0) потенциала действия и фазы 4 медленной спонтанной деполяризации, удлиняется время потенциала действия.

Эффекты: блокирует эктопические очаги возбуждения в предсердиях и желудочках, которые являются причиной аритмий, а также вызывая двунаправленную блокаду проведения и увеличивает эффективный рефрактерный период → предупреждает развитие аритмий по механизму повторного входа – ре-ентри. Мало влияет на нормальный автоматизм. Может вызывать тахикардию, так как обладает атропиноподобным действием.

Показания: предсердные, атриовентрикулярные и желудочковые тахиаритмии.

Побочные эффекты: может вызвать СА или АВ блокаду и асистолию, токсические дозы могут вызывать желудочковую тахиаритмию, токсический эффект на сердце выше при гиперкалемии.

Прокаинамид (IA)

Механизм действия: такой же как хинидина, является производным прокаина местного анестетика.

Эффекты: сходны с хинидином.

Фармакокинетика: при введении энтерально полностью всасывается; период полувыведения 2-3 часа; часть препарата ацетируется в печени, этот метаболит выводится почками.

Побочные эффекты: при системном введении может быть волчаночный синдром у 25-30% пациентов, токсические дозы могут вызывать асистолию или желудочковую аритмию. Со стороны ЦНС может быть депрессия, галлюцинации и психоз.

Дизопирамид (IA)

Механизм действия и эффекты схожи с действием прокаинамида и хинидина, но у дизопирамида отрицательный иотропный эффект выше, чем у прокаинамида; дизопирамид вызывает периферическую вазоконстрикцию. Может вызывать снижение сократительной функции миокарда.

Дизопирамид используют при желудочковых аритмиях как альтернатива прокаинамиду и хинидину.

Фармакокинетика: большая часть выводится почками в неизменном виде, около 30% метаболизируется в печени.

Побочные эффекты: выраженные антихолинэргические эффекты – сухость во рту, задержка мочеиспускания, нарушение зрения и запоры.

Лидокаин, мексилитин, фенитоин (ІВ)

Механизм действия: препараты этой группы быстро связываются и быстро диссоциируют из натриевых каналов; редуцируют фазу 0 потенциала действия → укорочению длительности потенциала действия, подобно хинидину, лидокаин угнетает автоматизм эктопических очагов, особенно в желудочках.

Показания: желудочковые экстрасистолы на фоне ишемии миокарда, не показаны при предсердных и атриовентрикулярных аритмиях. Фенитоин используют при дигиталисных аритмиях и у детей с желудочковыми аритмиями.

Побочные эффекты: для лидокаина – парестезии, судороги, фиброз легких для токаицидина.

Флеканид, пропафенон (IC)

Механизм действия: флеканид медленно диссоциирует из натриевых каналов и оказывает выраженный эффект при нормальном ритме. Угнетает подъем фазы 0 в волокнах Пуркинье, миофибриллах, оказывает незначительный эффект на продолжительность потенциала действия и рефрактерность. Снижает проведение во всей проводящей системе сердца. Автоматизм подавляется за счет увеличения порога потенциала действия и уменьшения наклона фазы 4 деполяризации.

Показания: используют для лечения рефрактерной желудочковой аритмии.

Фармакокинетика: флеканид всасывается при приеме внутрь, незначительная часть подвергается биотрансформации, период полувыведения 16-20 часов.

Побочные эффекты: вызывает угнетение сократимости миокарда, что усиливает застойную сердечную недостаточность, может вызывать угрожающую жизни желудочковую аритмию резистентную к терапии.

Бета-адреноблокаторы (II)

Механизм действия: действуют на фазу 4, замедляя медленную спонтанную деполяризацию, угнетают автоматизм, замедляют АВ проведение и замедляют ритм и сократимость миокарда.

Показания: используют для лечения тахиаритмий связанных с усилением симпатической активности, при мерцании и фибрилляции предсердий, а также при АВ узловой реентри тахикардии.

Антиаритмические препараты III класса (амиодарон)

Механизм действия: блокируют K-каналы, это уменьшает ток калия из клетки, который ведет к реполяризации; увеличивают время потенциала действия без изменения фазы 0 деполяризации, пролонгируют эффективный рефрактерный период.

Показания: рефрактерные суправентрикулярные и вентрикулярные аритмии, ограничивает использование амиодарона токсичность.

Фармакокинетика: амиодарон имеет длительный период полувыведения до нескольких недель; полный клинический эффект развивается после 6 недель от начала лечения.

Побочные эффекты: амиодарон при продолжительном использовании у половине пациентов вызывает побочные эффекты – фиброз легких, гипер- и гипотиреодизм, нейропатии, окрашивание кожи в синий цвет из-за накопления йода в коже.

Антиаритмические препараты IV класса (верапамил)

Механизм действия: эти препараты блокируют кальциевые каналы; уменьшают вход кальция в клетку, в результате уменьшается скорость спонтанной деполяризации фаза 4 и это замедляет проведения в клетках, где эта фаза деполяризации зависит от ионов кальция, в АВ узле, увеличивает эффективный рефрактерный период. Верапамил больше блокирует кальциевые каналы в миокарде, чем в сосудах.

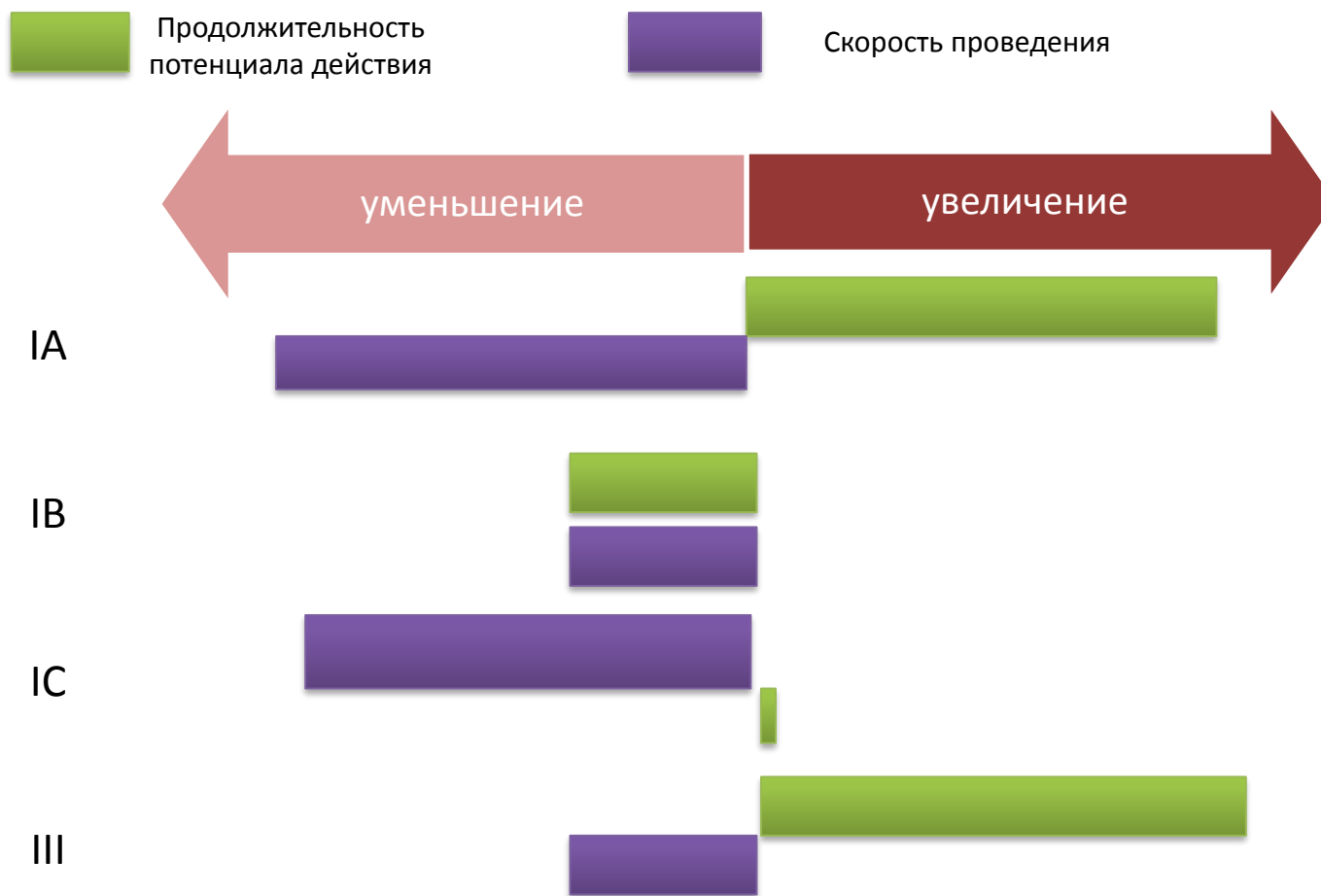
Показания: наиболее эффективны при предсердных тахиаритмиях, чем при желудочковых, таких как мерцание и фибрилляция предсердий, так как замедляют проведение импульсов к желудочкам через АВ узел.

Побочные эффекты: отрицательный инотропный эффект – усиление симптомов сердечной недостаточности, вазодилатация.

Механизм действия антиаритмических средств

Класс препарата	Механизм действия	Изменение потенциала действия
IA	Блокада Na^+ каналов	Замедление 0 фазы деполяризации
IB	Блокада Na^+ каналов	Укорочение фазы 3 реполяризации
IC	Блокада Na^+ каналов	Значительно замедляют 0 фазу деполяризации
II	Блокада β -адренорецепторов	Супрессия фазы 4 деполяризации
III	Блокируют K^+ каналы	Пролонгируют фазу 3 реполяризации
IV	Блокируют Ca^{++} каналы	Укорачивают потенциал действия

Эффекты антиаритмических средств на сердечный потенциал действия



Выбор антиаритмического препарата в зависимости от типа аритмий

Тип аритмии	Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV
Предсердные аритмии				
Трепетание/фибрилляция предсердий	Дигоксин + хинидин	пропранолол		верапамил
Пароксизмальная тахикардия	дигоксин	пропранолол		верапамил
Желудочковые аритмии				
Экстрасистолия при инфаркте миокарда	лидокаин			
Экстрасистолия при дигиталисной интоксикации	лидокаин			
Рефрактерные желудочковые тахикардии			амиодарон	

Препарат выбора

Альтернативный препарат