

УДК 615.2/.3.03:37

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ****Ивашев М.Н., Сергиенко А.В., Лысенко Т.А., Арльт А.В., Зацепина Е.Е.,
Куйнцева А.М., Савенко И.А., Саркисян К.Х.***ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА Минздравсоцразвития России», Пятигорск, e-mail: ivashev@bk.ru*

В настоящей статье представлен материал, который отражает современные классификации и краткую характеристику антиаритмических лекарственных средств. Тахикардии представляют собой заболевания, которые в настоящее время встречаются во всех возрастных категориях граждан. Знание клинической фармакологии антиаритмических средств важно для своевременной и эффективной терапии и профилактики любых состояний человека, которые сопровождаются экстрасистолиями. Материал, представленный в статье, преподается на практических занятиях по клинической фармакологии для студентов Пятигорской государственной фармацевтической академии.

Ключевые слова: клиническая фармакология, образовательный процесс**CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIARRHYTHMIC
MEDICINES IN TRAINING OF STUDENTS****Ivashev M.N., Sergienko A.V., Lysenko T.A., Arlt A.V., Zatsepina E.E.,
Kuyantseva A.M., Savenko I.A., Sarkisyan K.H.***Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, e-mail: ivashev@bk.ru*

The material which reflects modern classifications and the short characteristic of antiarrhythmic medicines is presented in the present article. Takhiaritmia represent diseases which meet now in all age categories of citizens. Knowledge of clinical pharmacology of antiarrhythmic means important for timely and effective therapy and prevention of any conditions of the person which are accompanied by ekstrasistolija. The material presented in article, is taught on a practical training on clinical pharmacology for students of Pyatigorsk state pharmaceutical academy.

Keywords: clinical pharmacology, educational process

Противоаритмические средства – это группа препаратов, которые применяются для лечения нарушений ритма сердечных сокращений, т.е. для лечения аритмий. Аритмии сердца могут протекать на фоне нормальной частоты сердечных сокращений (60–90 ударов в минуту), на фоне повышенной частоты сердечных сокращений (тахикардии) – 91–100 и более ударов в минуту, на фоне пониженной частоты сердечных сокращений (брадикардии) – 59–50 и менее ударов в минуту. Причины, приводящие к нарушению сердечного ритма: нарушение автоматизма; нарушение проводимости; сочетанный эффект. Виды аритмий: экстрасистолия; мерцательная аритмия; пароксизмальная тахикардия; блокады; сочетанные нарушения. В формировании различного типа аритмий принимают участие как кардиальные, так и экстракардиальные факторы [1, 3, 6, 10], а сами аритмии вызывают патологию большинства органов и систем организма [2, 4, 5, 7, 8, 9].

Требования, предъявляемые к антиаритмическим средствам: эффективность при различных видах аритмий; большая ширина терапевтического действия; достаточная продолжительность действия (12–24 часа); возможность введения различными путями; возможность применения длительное время; не должны давать побочных реакций

(не угнетать сократимость миокарда, не нарушать коронарный кровоток, не влиять на гемодинамику). Эти требования отражены в представленных ниже классификациях.

Классификация противоаритмических средств:

При тахикардии:

I Класс: мембраностабилизирующие ЛС (блокаторы натриевых каналов):

Класс I A: монокомпонентные препараты: аймалин (гилуритмал); бумеканин (пиромеканин); дизопирамид (ритмилен); праймалин битартрат (нео-гилуритмал); прокаинамид (новокаинамид); хинидин (хинидин дурулес, хинидина сульфат);

комбинированный препарат: пульснорма (аймалин + спартеин + антазолин + фенобарбитал).

Класс I B: лидокаин; мексилетин (мекситил); фенитоин (дифенин);

Класс I C: аллапинин; боннекор; пропранолон (ритмонорм); этагизин; этмозин.

II Класс: бета-адреноблокирующие средства (основной механизм действия развивается за счет блокады бета-1-адренорецепторов в синусовом узле):

1) Бета-1, бета-2 – адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (некардиоселективные): пропранолол (анаприлин); надолол (коргард); тимолол;

2) Бета-1, бета-2- адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (некардиоселективные): окспренолол (тразикор); пиндолол (вискен); бопиндолол;

3) Бета-1- адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (кардиоселективные): атенолол (тенормин); бисопролол (конкор); метопролол (спесикор);

4) Бета-1- адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (кардиоселективные): ацебутолол (ацекор, сектраль);

5) «Гибридные» бета + альфа – адреноблокаторы: проксодолол.

II Класс: *средства, увеличивающие продолжительность потенциала действия* (блокаторы калиевых каналов): амиодарон (кордарон).

IV Класс: *блокаторы кальциевых каналов*:

1) Селективные блокаторы кальциевых каналов I типа: верапамил (изоптин, финоптин);

2) Селективные блокаторы Ca каналов III типа: дилтиазем (дилзем, кардил).

V Класс: *разные препараты, применяемые при тахикардиях*:

Препараты калия. Аденозин. Сульфат магния. Сердечные гликозиды.

При брадикардиях (блокады проведения импульсов):

1) Препараты, стимулирующих адренергическую иннервацию: изадрин (стимулятор бета-1- и бета-2- адренорецепторов), добутамин (стимулятор бета-1-адренорецепторов);

2) Препараты, блокирующие холинергическую иннервацию: атропин, скополамин.

По длительности действия антиаритмические средства классифицируют:

1) Короткого действия ($T_{1/2}$ – 3–4 ч): верапамил, лидокаин, новокаинамид;

2) Среднего действия ($T_{1/2}$ – до 1 суток): анаприлин, хинидин, дифенин;

3) Длительного действия ($T_{1/2}$ – более 1 суток): орнид, амиодарон, дифенин.

Краткая характеристика отдельных групп противоаритмических средств.

Препараты из числа блокаторов натриевых каналов условно подразделяют на три подгруппы – «А», «В», «С». Препараты группы «А» уменьшают максимальную скорость деполяризации клеток миокарда за счет нарушения функций, так называемых быстрых натриевых каналов клеточной мембраны. Блокаторы натриевых каналов подгрупп «В» и «С» отличаются от препаратов подгруппы «А» в основном тем, что не увеличивают, а уменьшают эффективный рефракторный период и продолжительность потенциала действия, не

изменяют либо несколько увеличивают скорость проведения и в терапевтических дозах почти не оказывают отрицательного инотропного действия. Терапевтический эффект блокаторов натриевых каналов наблюдается при аритмиях, возникающих как следствие циркуляции возбуждения, в том числе развивающихся по механизму «вторного входа» возбуждения, в связи с угнетающим влиянием препаратов на проводимость миокарда, а также при аритмиях, в основе которых лежит механизм усиления автоматизма в результате подавления блокаторами натриевых каналов спонтанной диастолической деполяризации.

Препараты из группы бета-адреноблокаторов – анаприлин, окспренолол, талинолол и другие – оказывают антиаритмическое действие главным образом за счет блокады симпатического влияния на сердце, осуществляемых через бета-адренорецепторы. Вызываемая этими препаратами блокада бета-адренорецепторов сопровождается угнетением активности аденилатциклазы, в результате чего уменьшается образование циклического АМФ, который является внутриклеточным передатчиком эффектов катехоламинов. Бета-адреноблокаторы увеличивают продолжительность потенциала действия клеток миокарда и эффективный рефракторный период, уменьшают автоматизм, понижают возбудимость и угнетают атриовентрикулярную проводимость. Сократимость миокарда под влиянием бета-адреноблокаторов снижается. Препараты данной группы эффективны при различных желудочковых и наджелудочковых аритмиях.

К препаратам, увеличивающим продолжительность потенциала действия, относятся амиодарон. Амиодарон влияет на все отделы рабочего миокарда и проводящей системы сердца. Он оказывает отрицательные батмо-, ино-, хроно- и дромотропный эффекты. Благодаря значительному увеличению эффективного рефрактерного периода, амиодарон обладает выраженным антиаритмическим действием, подкрепляющимся также блокадой натриевых каналов. В отличие от препаратов I класса, амиодарон обладает незначительной аритмогенностью. Действие амиодарона развивается медленно.

Из числа блокаторов кальциевых каналов (БКК) наиболее выраженной противоаритмической активностью обладает верапамил. Он уменьшает активность синусового узла, угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле. В проводящей системе сердца кальций принимает участие в генерации потенциала действия узлов: синоатриального и атриовентрику-

лярного. Кальциевые каналы делятся на 2 типа: рецепторзависимые (например, альфа-1-адренорецепторы); потенциалзависимые: P-тип, N-тип, T-тип, L-тип. БКК, применяющиеся для лечения аритмий, влияют на L-тип каналов. Практически все БКК в той или иной степени снижают артериальное давление. При аритмиях используются представители только двух групп: фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем). БКК используется для лечения наджелудочковых аритмий: синусовой тахикардии (оказывает отрицательное хронотропное действие), наджелудочковой пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии и др. В целом, БКК хорошо переносятся и обладают низкой аритмогенностью.

Препараты калия применяются в основном при аритмиях, вызванных гипокалиемией при различных состояниях (например, при гиперальдостеронизме), а также при передозировке сердечных гликозидов. Ионы калия, поступающие в кровь с помощью $\text{Na} + /\text{K} + \text{-ATP-азы}$ активно транспортируются в клетки, в том числе, кардиомиоциты. Поскольку $\text{Na} + /\text{K} + \text{-ATP-аза}$ является магнием-зависимой, оральные препараты калия сочетают с магнием. Препараты калия способствуют повышению мембранного потенциала и снижают возбудимость и автоматизм миокарда. Внутривенно калий и магний вводятся нередко в составе так называемых поляризующих смесей (инсулин + глюкоза + калий + магний). Инсулин способствует переходу глюкозы из плазмы в клетку вместе с ионами калия. Название эти смеси получили благодаря восстановлению мембранного потенциала, то есть, повышению поляризации кардиомиоцитов.

Аденозин является эндогенным антиаритмиком, воздействуя на A_1 аденозиновый рецептор, он угнетает аденилатциклазу и снижает концентрацию циклического АМФ. Он открывает калиевые каналы и вызывает гиперполяризацию клеток, что приводит к снижению их автоматизма и проводимости. Однако сокращение эффективного рефрактерного периода может привести к повышению возбудимости и аритмиям. Применяют аденозин в основном при наджелудочковых и узловых тахиаритмиях, включая аритмии re-entry. В некоторых случаях аденозином может быть купирована предсердная тахикардия. Благодаря рецепторзависимой активации калиевых каналов, аденозин вызывает укорочение рефрактерного периода миокарда предсердий. Это является нежелательным эффектом, поскольку может вызвать фибрилляцию предсердий, особенно при внутривенном введении. При внутривенном введении аденозин

вызывает временную полную атриовентрикулярную блокаду. При использовании аденозина в качестве средства для купирования аритмии нормальным эффектом считается желудочковая асистолия в течение нескольких секунд. Такой эффект может дезориентировать пациента, находящегося в сознании, и связан с неприятными ощущениями в груди.

Сульфат магния, механизм действия, предположительно, связан с активацией фермента $\text{Na} + /\text{K} + \text{-ATP-азы}$ и калиевых каналов. Сульфат магния считается препаратом выбора для купирования приступа особой желудочковой тахикардии, называемой «пируэт» (torsade de pointes). Её еще именуют веретенообразно двунаправленной желудочковой тахикардией. Она нередко возникает на фоне удлинения интервала QT. При этой форме комплексы QRS непрерывно меняются по форме, направлению, амплитуде и длительности: как бы «пляшут» вокруг изолинии. Удлинение интервала QT может быть вызвано электролитными нарушениями (прежде всего гипокалиемией и гипوماгнемией), приемом антиаритмических препаратов класса IA и IC, а также некоторых препаратов, удлиняющих интервал QT: терфенадина, астемизола, фенотиазинов, трициклических антидепрессантов. Тахикардия «пируэт» может также возникать при питании жидкой белковой диетой. Нередко такие заболевания, как инсульт, брадиаритмии (особенно АВ-блокадой с проведением 2:1) могут осложняться веретенообразно двунаправленной желудочковой тахикардией. Также эта тахикардия может быть идиопатической.

Сердечные гликозиды, оказывая выраженное положительное инотропное действие, усиливают систолический выброс. В результате активируются барорецепторы сердца, дуги аорты и сонного клубочка. По афферентным ветвям блуждающего нерва импульсы достигают ядра нервных образований (солитарный тракт, солитарный пучок), возбуждая его. В результате возбуждаются эфферентные парасимпатические волокна блуждающего нерва, иннервирующие сердце. Следствием этого являются снижение частоты сердечных сокращений и затруднение атриовентрикулярной проводимости. Последнее свойство нередко используется для лечения сердечной недостаточности, осложнённой мерцательной аритмией: восстановление сократительной способности миокарда сопровождается нормализацией частоты сердечных сокращений.

Средства, применяющиеся при блокадах сердца (брадиаритмиях).

Из блокад наиболее часто наблюдаются внутрижелудочковые. Блокада одной из ножек пучка Гиса лечения не требуют. Блокада двух ветвей с замедлением атрио-вентрикулярной проводимости требует установки кардиостимулятора. При нарушениях внутрипредсердной проводимости лечения также обычно не требуется: поскольку импульс распространяется в них как по трем пучкам, так и диффузно по рабочему миокарду предсердий, полная блокада здесь встречается редко. В клинической практике наиболее опасно нарушение атриовентрикулярной проводимости. Атриовентрикулярное соединение – самое узкое место в проводящей системе. При его поражениях возможно как замедление атриовентрикулярной проводимости, так и полное прекращение проведения с развитием полной поперечной блокады сердца. При последней единственным способом лечения является установка кардиостимулятора. В случае же неполной блокады могут назначаться следующие средства: бета-адреномиметики (изадрин, орципреналин); мускарин-холиноблокаторы (атропин, платифиллин).

Бета-адреномиметики оказывают действие, противоположное М-холиноблокаторам. Они, взаимодействуя с бета-1-адренорецепторами, активируют аденилатциклазу и повышают внутриклеточную концентрацию цАМФ. Это сопровождается активацией кальциевых каналов клеток узлов и проявляется положительными хроно-, дромо- и батмотропными эффектами. Бета-адреномиметики повышают автоматизм и облегчают атриовентрикулярную проводимость. Наиболее опасные побочные эффекты – это аритмии. Также бета-адреномиметики повышают уровень глюкозы и жиров в крови, вызывают тремор скелетных мышц. В этой связи их можно применять в очень ограниченный промежуток времени.

М-холиноблокаторы устраняют эффекты блуждающего нерва, тонус которого значительно повышается при нижнем инфаркте миокарда, а также при операциях на органах желудочно-кишечного тракта. Ацетилхолин, выделяющийся из эфферентных окончаний блуждающего нерва, открывает рецептор-зависимые калиевые каналы и вызывает гиперполяризацию клеток синоатриального и атриовентрикулярного узлов. Следствием этого являются отрицательный хроно-, батмо-, и дромотропный эффекты. Атропин

и скопаламин устраняют эти эффекты. Атропин обладает небольшой терапевтической широтой и при передозировке может вызвать тахикардию, сухость слизистых, задержку мочи, особенно у лиц с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, а также психические нарушения. Побочные эффекты значительно меньше выражены у скополамина и практически отсутствуют у платифиллина.

Прежде чем назначить больному лекарственную противоаритмическую терапию, необходимо убедиться в целесообразности ее проведения. Абсолютное показание к назначению антиаритмиков является наличие опасных для жизни нарушений сердечного ритма, например желудочковой тахикардии в сочетании с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью, желудочковой экстрасистолии высокой степени у больного ишемической болезнью сердца.

Список литературы

1. Клиническая фармакология лекарственных средств, для терапии ВИЧ – инфекции в образовательном процессе / А.В. Арлыт [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 8. – С. 43–47.
2. Исследование роли нейро-гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин, Е.А. Городецкая, М.Н. Ивашев, А.Н. Крутиков // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т.2. – № 4. – С. 292.
3. Клиническая фармакология противоязвенных препаратов в образовательном процессе студентов / Е.Е. Зацепина [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 8. – С. 48–49.
4. Ивашев М.Н. Влияние ГАМК и пирacetama на мозговое кровообращение и нейрогенные механизмы его регуляции / М.Н. Ивашев, В.И. Петров, Т.Н. Щербакова // Фармакология и токсикология. – 1984. – № 6. – С. 40–43.
5. Биологическая активность соединений, полученных синтетическим путем / М.Н. Ивашев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – Ч.2. – С. 441–444.
6. Пути совершенствования преподавания клинической фармакологии / М.Н. Ивашев [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 8. – С. 82–84.
7. Масликова Г.В. Роль селена и его соединений в терапии цереброваскулярных заболеваний / Г.В. Масликова, М.Н. Ивашев // Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 94–96.
8. Фармакологическое исследование влияния когитума на моделированную патологию желудка крыс / И.А. Савенко, А.В. Крищенко, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 123–125.
9. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии / И.А. Савенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – Ч. 2. – С. 422–425.
10. Клиническая фармакология пероральных сахароснижающих лекарственных средств в обучении студентов фармацевтических вузов / А.В. Сергиенко [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 10. – С. 17–20.