

**Міністерство охорони здоров'я України
Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж
Житомирської обласної ради**

**Освітньо-професійна програма «Фармація»
Освітній компонент «Фармакологія»
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітньо-професійний ступінь фаховий молодший бакалавр**

**НАВЧАЛЬНО- МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ЛЕКЦІЙНОГО ЗАНЯТТЯ № 1
(МОДУЛЬ II)**

ТЕМА: Кардіотонічні та антиаритмічні засоби.

План лекції:

1. Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему.
2. Кардіотонічні засоби. Характеристика та класифікація серцевих глікозидів. Фармакодинаміка, фармакокінетика, показання до застосування.
3. Інтوكсикація серцевими глікозидами, профілактика та заходи допомоги.
4. Неглікозидні кардіотонічні засоби (добутамін). Особливості дії, показання до застосування, фармакобезпека.
5. Основні порушення ритму. Загальна характеристика та підходи до класифікації антиаритмічних засобів.
6. Засоби, які усувають тахіаритмію: мембраностабілізатори (лідокаїн, пропафенон, етацизин); β -адреноблокатори (атенолол, метопролол, пропранолол); блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем); препарати калію і магнію; інгібітори реполяризації (аміодарон). Механізм дії, порівняльна характеристика груп препаратів, фармакобезпека.
7. Засоби які усувають брадиаритмію (атропіну сульфат, добутамін). Особливості дії та застосування.

Література:

1. Дроговоз С. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підручник-довідник. Харків: Титул, 2017. 480 с. С.293 – 301, 313 – 319.

КАРДІОТОНІЧНІ ЗАСОБИ

Кардіотонічними називають лікарські засоби, що підвищують скоротливу здатність міокарда і сприяють нормалізації функцій серця.

Серед них виділяють глікозидні (стероїдні) — серцеві глікозиди і неглікозидні (нестероїдні).

Серцеві глікозиди (глікозидні, стероїдні кардіотонічні засоби) — це складні безазотні речовини рослинного походження, які мають вибірккову пряму кардіотонічну дію.

Серцеві глікозиди містяться в багатьох рослинах. Головними з них вважають наперстянку пурпурну, шерстисту (*Digitalis purpurea, lanata*), строфант (*Strophanthus kombe, Strophanthus gratus*), конвалію (*Convallaria majalis*), горицвіт весняний (*Adonis vernalis*).

Класифікація.

За походженням серцеві глікозиди поділяють на препарати груп:

- наперстянки (дигітоксин, дигоксин, целанід, метилазид та ін.);
- строфанту (строфантин);
- горицвіту (адонізид, настій трави горицвіту).

Серцеві глікозиди містяться в різних частинах рослин: у наперстянці — переважно в листі, у строфанту — в насінні, у конвалії — в траві. У медичній практиці застосовують чисті серцеві глікозиди, галенові (порошки, настої, екстракти) та неогаленові (корглікон) препарати.

Фармакокінетика. Полярні серцеві глікозиди (строфантин, корглікон) погано абсорбуються у травному каналі (їх вводять внутрішньовенно), не метаболізуються, виводяться переважно нирками. При порушенні функції нирок дозу цих глікозидів слід знижувати. Препарати не кумулюють.

Відносно полярні глікозиди (дигоксин, целанід, настій трави горицвіту) абсорбуються добре, але не повністю, частково біотрансформуються в печінці, екскретують з сечею та фекаліями, певною мірою кумулюють.

Неполярні (ліпофільні) серцеві глікозиди добре абсорбуються в кишках, швидко зв'язуються з білками плазми крові, головним чином з альбумінами, біотрансформуються в печінці. Виділяються з жовчю, виводяться через кишки, меншою мірою — через нирки, значно кумулюють.

В організмі СГ розподіляються відносно рівномірно, незначно переважає концентрація у тканинах надниркових залоз, підшлункової залози, стінки кишок, печінки, нирок. У серці виявлено 1 % серцевих глікозидів. Захоплення і зв'язування їх здійснюється мікросомною мембранною фракцією кардіоміоцитів.

Серцеві глікозиди виводяться з сечею (шляхом фільтрації та секреції) у вигляді неактивних або малоактивних метаболітів (дигітоксин), або в незміненому вигляді (строфантин).

Фармакодинаміка. Серцеві глікозиди впливають переважно на серцево-судинну, сечову і нервову системи. Дія на ССС проявляється центральними і системними гемодинамічними, а також метаболічними ефектами.

Серцеві глікозиди мають унікальну властивість: завдяки первинному кардіотонічному ефекту підвищувати коефіцієнт корисної дії серцевого м'яза, зменшувати або ліквідувати явища недостатності міокарда.

- 1) позитивний інотропний ефект або систолічна дія, – здатність підсилювати серцеві скорочення;
- 2) позитивний батмотропний ефект – зростання збудливості міокарда. У великих дозах серцеві глікозиди зменшують збудливість міокарда, але підвищують автоматизм.
- 3) негативний хронотропний ефект – зменшення частоти серцевих скорочень.
- 4) негативний дромотропний ефект – зменшення швидкості проведення імпульсів по провідній системі серця.

Збільшення хвилинного й систолічного (ударного) об'єму крові позитивно відбивається на гемодинаміці в умовах недостатності серця, насамперед спостерігається зменшення венозного застою, гідрофільності тканин.

Серцеві глікозиди зменшують або нормалізують венозний тиск, не змінюють або підвищують артеріальний. Поліпшують кровопостачання серця, зменшують ОЦК, оскільки зникають явища гіпоксії.

У строфантину та корглікону більш виразний систолічний, у препаратів наперстянки — діастолічний ефект. При введенні препаратів наперстянки у великих дозах може виявитися незначний прямий ефект звуження вінцевих судин.

Механізм позитивної інотропної дії пов'язаний з підвищенням вмісту функціонально активного йонізованого кальцію в цитоплазмі кардіоміоцитів і прямим впливом на скоротливі білки: активнішим утворенням тропонін-тропоміозин-кальцієвого комплексу, який полегшує взаємодію актину та міозину, утворення актоміозину, а також підвищення активності АТФ-азиміозину, що забезпечує процес енергії.

Нормалізують показники енергетичного, вуглеводного, білкового, ліпідного, електролітного обміну. Серцеві глікозиди, зменшуючи потребу міокарда в кисні, підвищують коефіцієнт корисної дії серця, збільшують енергозабезпечення функції міокарда.

Діуретична дія серцевих глікозидів пов'язана із зменшенням реабсорбції Na^+ , Cl^- і гідрофільності тканин, підвищенням швидкості метаболізму альдостерону.

Вплив серцевих глікозидів на функцію ЦНС (особливо конвалії, горицвіту) має заспокійливий ефект. Препарати конвалії й горицвіту часто застосовують разом з бромідами і препаратами валеріани лікарської.

Препарати горицвіту мають подразнювальний вплив на слизову оболонку травного каналу і тому їх призначають після їди. Дигоксин має також протисудомний вплив.

Серцеві глікозиди мають стимулюючий вплив на гладкі м'язи, підвищують перистальтику кишок, тонус жовчного міхура, матки, бронхів, діафрагми.

Показанням до призначення серцевих глікозидів є недостатність серця (гостра, підгостра, хронічна), профілактика недостатності серця, тріпотіння передсердь, миготлива, пароксизмальна передсердна, передсердно-шлуночкова тахікардія.

У хворих на хронічну недостатність серця серцеві глікозиди призначають при систолічній дисфункції. Найбільш виразний клінічний ефект серцевих

глікозидів спостерігається у хворих на хронічну недостатність серця з тахісистолічною формою фібриляції передсердь.

Дітям молодшого віку призначають швидкоелімінуючі серцеві глікозиди (строфантин, корглікон, дигоксин), а старшого — дигітоксин.

У випадках гострої недостатності серця слід призначати серцеві глікозиди з коротким латентним періодом (строфантин, корглікон), хронічної і порушень ритму серця — препарати наперстянки, горицвіту.

Препарати наперстянки, горицвіту призначають усередину, строфантин, дигоксин, целанід — внутрішньовенно струминно повільно, дигітоксин — ректально.

Внутрішньом'язове введення дигоксиу, целаніду, строфантину — болюче, небезпечне розвитком некрозів, не створює стабільної концентрації у крові, проте в деяких випадках за неможливості внутрішньовенного введення ці серцеві глікозиди вводять внутрішньом'язово. Для внутрішньовенного введення глікозиди розводять в ізотонічному розчині натрію хлориду.

Іноді спостерігається рефрактерність до серцевих глікозидів, що зумовлено генетичними чинниками. Зниження ефективності серцевих глікозидів може бути також у випадках перикардиту, недостатності серцевих клапанів (порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки), дифузного міокардиту, первинного порушення метаболізму міокарда при гіповітамінозах, дегенеративних змінах у міокарді (амілоїдоз, геміхроматоз), у випадках гострого міокардиту і перикардиту, при системному червоному вовчаку, гіпертиреозі, гіпертермії.

Абсолютним протипоказанням для застосування серцевих глікозидів вважають їх передозування, відносним — брадикадію, передсердно-шлуночкову блокаду, гемодинамічно виражений аортальний стеноз, нестабільну стенокардію, гострий інфаркт міокарда без ознак застійної декомпенсації, синдрому Моргана-Адамса — Стокса та Вольфа — Паркінсона — Уайта, гіпокаліємію, хронічну недостатність нирок, мікседему, гострий інфекційний міокардит, тиротоксикоз.

Пильності потребує введення СГ з препаратами кальцію та засобами, що підвищують рівень іонізованого кальцію, а також у випадках гіпокаліємії.

Тривале застосування, повільне виведення серцевих глікозидів з організму, здатність до кумуляції (особливо препаратів наперстянки), підвищена чутливість до серцевих глікозидів можуть призводити до ускладнень та інтоксикації.

Чинники, які визначають підвищену чутливість організму до серцевих глікозидів: недостатнє зв'язування серцевих глікозидів з білками крові,

- підвищення проникності мембранних структур міокарда до них,
- низький рівень інактивації, зниження інтенсивності елімінації,
- генетичні чинники.

У токсичних дозах СГ можуть порушувати процеси метаболізму, викликати затримку кальцію в цитоплазмі внаслідок порушення механізмів виведення його з клітин та депонування ендоплазматичною сіткою.

Інтоксикації глікозидами сприяє загальний дефіцит калію як наслідок підвищеного діурезу або призначення кортикотропіну, інших глюкокортикоїдів, глюкози з інсуліном, резерпіну, еуфіліну, катехоламінів, а

також недостатності нирок, печінки, емболії судин легень, гіперкальціємії. Регіональне зменшення рівня калію в міокарді у хворих на ревмокардит, інфаркт міокарда; при легеновому серці також зменшується толерантність до глікозидів.

Побічна дія:

1. Кардіальні симптоми: значна брадикадія, аритмія (екстрасистолія) повна, неповна передсердно-шлуночкова блокада, при гострому отруєнні — іноді підвищення артеріального тиску.
2. Диспептичні явища: нудота, блювання, діарея, відчуття переповненого шлунка, втрата апетиту.
3. Ураження органа зору (внаслідок ретробульбарного невриту): погіршення гостроти зору, порушення колірного сприймання. Хворі бачать навколишні предмети в жовто-зеленому або блакитно-сірому кольорах, у зменшеному чи збільшеному вигляді. Неврит зникає без залишкових явищ після відміни препарату або при зменшенні його дози.
4. Нервово-психічні симптоми (серед осіб похилого віку): слабкість, тривожність, головний біль, збудження (галюцинації), запаморочення, інсомнія (безсоння), млявість, адинамія.
5. Порушення функції нирок: зменшення діурезу, підвищення маси тіла хворих, зниження клубочкової фільтрації.
6. Алергічні реакції (рідко), гінекомастія (естрогеноподібна дія), міастенія.
7. При внутрішньом'язовому і підшкірному введенні — значна подразнювальна Дія.

Засоби допомоги при отруєнні СГ

1. Відміна препаратів.
2. Унітіол, метіонін, L-цистеїн.
3. Введення препаратів, містящих K^+ (панаїи, калію хлорид).
4. ЕДТА і цитрат Na^+ зв'язують надлишок Ca^{2+} в крові.
5. Алтиаритмічні засоби (β -адреноблокатори, антагоністи Ca^{2+} та інш.).
6. Коронаророзширюючі.
7. Вітамін С і пантотенова кислота.

Нестероїдні кардіотонічні засоби

Амрион має пряму інотропну та вазодилатуючу дії на периферичні судини, збільшує серцевий викид, зменшує навантаження на серце. Інотропна дія препарату зумовлена пригніченням активності фосфодіестерази, накопиченням цАМФ та блокадою аденозинових рецепторів. Ефект розвивається через 2-5 хвилин і триває 1-2 години при парентеральному введенні. Може сприяти розвитку тромбоцитопенії, гіпотензії, викликати нудоту, блювання, аритмію. Застосовується тільки для короткочасної терапії гострої і застійної серцевої недостатності.

Мілрион. Фармакодинаміка і показання до застосування близькі до амриону, не викликає тромбоцитопенію, більш активний (має у 20 разів вищу кардіотонічну активність, ніж амрион).

Неглікозидні кардіотонічні засоби.

Добутамін - стимулятор α_1, β_1 -адренорецепторів, з інотропним ефектом прямої дії та непрямим позитивним хронотропним ефектом. Посилює скорочення міокарда з підвищенням ударного об'єму крові і серцевого викиду; підвищує атріовентрикулярну провідність і автоматизм синусового вузла; тимчасово знижує агрегацію тромбоцитів; підвищує потребу міокарда в кисні, але збільшення хвилинного об'єму серця і в результаті цього підвищення коронарного кровотоку, як правило, компенсують ці ефекти і зумовлюють тенденцію до більш сприятливого кисневого балансу порівняно з іншими позитивними інотропними речовинами; може спричиняти появу аритмій.

Фармакокінетика.

Дія препарату починається через 1-2 хвилини після початку вливання, але постійний рівень добутаміну у плазмі крові при безперервному введенні реєструється тільки через 10-12 хвилин. Зростання рівня добутаміну у плазмі крові є лінійним відносно дози та швидкості введення. Період напіввиведення становить 2-3 хвилини.

АНТИАРИТМІЧНІ ПРЕПАРАТИ

Антиаритмічні препарати нормалізують ритм серцевих скорочень: попереджають або усувають аритмії.

Нормальний ритм серця забезпечують властивості міокарда (автоматизм, збудливість, провідність, скоротливість), вплив НС і здатність кардіоміоцитів до синхронного скорочення. Ритм скорочень серця регулює основний водій ритму - синусовий вузол і його Р-клітини (pace maker), які володіють автоматизмом і здатні спонтанно генерувати імпульси. Імпульси, що генеруються в синусовому вузлі поширюються по провідній системі серця: атріовентрикулярний вузол, пучок Гіса, його права і ліва ніжки, волокна Пуркін'є, досягають кардіоміоцитів і викликають їх скорочення. Нормальний ритм серця визначається також швидкістю проведення нервового збудження, тобто часом поляризації, деполяризації і реполяризації.

Автоматизм, збудливість і провідність міокарда залежать від електролітного обміну, в основному від обміну іонів. Так, Na^+ (позаклітинний іон) проникає в клітину в момент деполяризації. Концентрація Na^+ в організмі завжди достатня, тому порушення обміну Na^+ , здатне істотно вплинути на серцевий ритм, виникає рідко. K^+ - внутрішньоклітинний іон, дефіцит K^+ призводить до розвитку тахікардії, надлишок K^+ викликає брадикардію (зниження збудливості і провідності). Ca^{2+} сприяє посиленню збудливості, провідності і скорочуваності міокарда. Антагоністами Ca^{2+} є іони K^+ і Mg^{2+} .

Класифікація та препарати

Засоби, що усувають тахіаритмії					Засоби, що усувають брадіаритмії
<i>I клас (мембраностабілізатори): I A, I B* і I C**</i>	<i>II клас (β-адрено-блокатори)</i>	<i>III клас (уповільнюють реполяризацію)</i>	<i>IV клас (блокатори кальцієвих каналів)</i>	<i>Препарати калію і магнію</i>	<i>M-холіноблокатори*, β-адреноміметики** та інші</i>
Хінідин Прокаїнамід Дизопірамід Фенітоїн* Праймалін* Мексилетин* Морацизин** Лідокаїн** Пропафенон** Етацизин**	Атенолол Ацебутолол Метопролол Надолол Пропранолол	Соталол Аміодарон Ібутилід	Верапаміл Дилтіазем	Калію і магнію аспарагінат	Атропіну сульфат* Ізопреналін** Добутамін* Глюкагон

Розподіл антиаритміків на I-IV класи заснований на класифікації Вохена Вільямса, в основі якої - вплив на електрофізіологічні параметри.

По механізму дії антиаритмічні препарати поділяються на 4 класи:

- Препарати I класу блокують натрієві канали і зменшують максимальну швидкість деполяризації, збільшують поріг збудливості, знижують швидкість розповсюдження збудження. Препарати (підкласи) розрізняються за впливом на кінетику взаємодії з натрієвими каналами провідної системи:

- I A клас: препарати блокують «повільні» натрієві і калієві канали, збільшують тривалість спонтанної деполяризації і ефективний рефрактерний період в провідній системі, міокарді передсердь і шлуночків;

- I B клас: препарати переважно впливають на «швидкі» калієві канали, полегшують вихід калію з клітини, вкорочують ефективний рефрактерний період в основному в міокарді шлуночків;

- I C клас: мають «повільну» кінетику блокади натрієвих каналів, що не впливають на калієву провідність, не впливають на ефективний рефрактерний період.

Засоби I класу пригнічують гетеротопні і ектопічні вогнища і менше впливають на синусовий вузол.

Лідокаїн - місцевий анестетик, при внутрішньовенному введенні викликає

виражену, але короточасну антиаритмічну, а також незначну коронаророзширювальну дію, знижує збудливість і автоматизм, але не пригнічує провідність міокарда, не зменшує скорочення міокарда, не змінює артеріального тиску. Дія лідокаїну швидка, але коротка - 10-15 хвилин. Після введення у вену створює максимальну концентрацію в крові «на кінці голки», при ін'єкції в м'язи - через 5-15 хв.

Аміодарон містить 37% йоду в молекулі, взаємодіє з рецепторами тиреоїдних гормонів у ядрі клітин.

Антиаритмічний ефект розвивається після накопичення препарату в міокарді протягом 6-8 днів і зберігається до 15-20 днів. Концентрація аміодорону в міокарді вища, ніж у плазмі крові, у 20 разів, в жировій тканині вища у 300 разів. При короткотривалому використанні аміодарон не токсичний, але при тривалому застосуванні може кумулюватися. Препарат повільно виводиться з організму (в середньому близько 50 діб).

β -адреноблокатори - найбільш безпечні препарати для лікування аритмій протягом тривалого часу, не володіють аритмогенною дією.

Порівняльна характеристика антиаритмічних препаратів

Препарат и	Блокада			Інші ефекти
	іонних каналів		$\beta 1-AP$	
	Na^{+}	Ca^{++}/K^{+}		
Хінідин	+++	-/ ++		Жарознижуючий, анальгезуючий, місцевоанастезуючий, утеротонічний
Прокаїнамід	+++	-/++		Гіпотензивний, антихолінергічний
Лідокаїн	+			Місцевоанестезуючий
Пропранолол	+		+++	Седативний, антиангінальний, гіпотензивний
Метопролол	+		+++	Антиангінальний, гіпотензивний
Верапаміл	+	+++/-		
Калію та магнію аспарагінат	Джерело K^{+} , Mg^{2+}			Ефективний при отруєнні серцевими глікозидами

Інші засоби для лікування тахіаритмій

Препарати, які містять іони калію (калію хлорид, панангін), є засобами етіотропної та патогенетичної терапії аритмій.

При дефіциті іонів K^{+} та гіпокаліємії, гіпокалігестії міокарда виникають екстрасистолії, надшлуночкова пароксизмальна тахікардія, може спостерігатися фібриляція шлуночків. Препарати калію ефективні і тоді, коли серцева аритмія не пов'язана з гіпокаліємією.

Калію хлорид використовується всередину по 1 столовій ложці 10 % розчину 4-6 разів на добу, після їди, запивають обволікальними розчинами. У гострих випадках (важка інтоксикація серцевими глікозидами та ін.) калію

хлорид вводять в/в крапельно із швидкістю 20-30 крапель/хв у вигляді 0,25 %-0,5 % розчину. Розчин калію хлориду в 5-10 % розчині глюкози з інсуліном (1 ОД на 3-4 г глюкози), або поляризуюча суміш, також використовується при гострих порушеннях ритму, наприклад при гострому ІМ.

При прийомі калію хлориду всередину можливі нудота, блювання, парестезії, подразнення і виразкування слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

При швидкому наростанні концентрації іонів калію в крові може спостерігатися зупинка серця.

Препарат протипоказаний при повній атріовентрикулярній блокаді, при порушенні видільної функції нирок.

Панангін, або аспаркам - комбінований препарат, який містить калію і магнію аспарагінат.

Застосовується при порушеннях ритму, зумовлених гіпокаліємією, при передозуванні серцевих глікозидів, пароксизмальній тахікардії, екстрасистолії, інфаркті міокарда. Призначають всередину по 2 драже 4 рази на день. Часто вводять в/в крапельно, попередньо розчинивши вміст ампули в 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

Препарат протипоказаний при нирковій недостатності, при гіперкаліємії.

Магнію сульфат за своєю дією частково нагадує верапаміл. Він відновлює нормальне співвідношення Mg^{2+}/Ca^{2+} всередині клітин, понижує вивільнення катехоламінів із закінчень симпатичних нервів.

Магнію сульфат є ефективним засобом попередження важких шлуночкових порушень серцевого ритму, які можуть розвиватися при гострому інфаркті міокарда. Препарат проявляє антиаритмічну дію при аритміях, що супроводжують інтоксикацію серцевими глікозидами. Застосовується також в інших випадках при гіпомагніємії, що супроводжується порушенням серцевого ритму.

Вибір протиаритмічного агента в конкретній ситуації ґрунтується на даних про переважну ефективність препаратів при тому чи іншому виді тахіаритмій:

1. Засоби, які переважно ефективні при надшлуночкових тахіаритміях – верапаміл, бета- адреноблокатори, серцеві глікозиди.
2. Засоби, які переважно ефективні при шлуночкових тахіаритміях – лідокаїн, тримекаїн, мексилетин, фенітоїн, орнід, флекаїнід, ритмілен.
3. Засоби, які приблизно однаково ефективні при надшлуночкових і шлуночкових тахіаритміях – хінідин, новокаїнамід, етмозин, етацизин, аміодарон, соталол, препарати калію.
4. Засоби, які блокують додаткові передсердно-шлуночкові шляхи або продовжують їх період рефрактерності (при синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта) – аймалін, ритмілен, аміодарон, пропафенон.

Нерідко для лікування хворих з аритміями використовують декілька антиаритмічних засобів у комбінації. Це дозволяє знизити дозу кожного з них і зменшити ризик ускладнень. Разом з тим, не рекомендується поєднувати такі препарати: 1) антиаритміки I а і I с класів – небезпека розвитку блокад; 2) препарати II і III класів – пригнічується активність синусового вузла і

погіршується атріо-вентрикулярна провідність; 3) антиаритміки II і ІУ класів при внутрішньовенному введенні – небезпека виникнення брадикардії та асистолії.