**КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

***Сердечная недостаточность (СН)*** – это патофизиологическое состояние, когда сердечный выброс не обеспечивает потребности организма в кислороде, что приводит к нарушению системного и регионарного кровообращения.

Основные признаки СН с низким сердечным выбросом:

* *снижение переносимости нагрузки*
* *тахикардия*
* *одышка*
* *периферические и легочные отеки*
* *кардиомегалия*

Кардиотоники повышают эффективность работы сердца за счет прямого ***кардиостимулирующего действия.*** Однако эти препараты на время улучшают качество жизни больных, продолжительность жизни может даже укорачиваться.

Путем снижения излишней нагрузки на сократительный миокард и создания максимально щадящего режима его работы оказывается ***кардиопротекторное*** ***действие***. Это возможно за счет улучшения кровоснабжения и метаболизма миокарда, снижения пред- и постнагрузки на сердце, нормализации ритма сердечных сокращений, снижения объема циркулирующей крови и т.д.

Таким образом, для лечения сердечной недостаточности можно использовать:

* сердечные гликозиды
* негликозидные препараты с положительным инотропным эффектом
* диуретики
* ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов
* вазодилататоры
* β-адреноблокаторы

Исходя из механизма действия кардиотоники делятся на:

I. Средства, повышающие внутриклеточное содержание ионов Са

1. Ингибиторы Na+, К+-АТФазы (сердечные гликозиды):

***Дигоксин, Целанид, Строфантин, Коргликон***

2. Средства, повышающие содержание цАМФ

А. За счет рецепторной активации аденилатциклазы (β1-адреномиметики):

***Добутамин, Дофамин***

Б. За счет ингибирования фосфодиэстеразы III:

***Милринон, Амринон***

II. Средства, повышающие чувствительность миофибрилл к ионам Са (сенситайзеры Са):

***Левосимендан***

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Сердечные гликозиды – это вещества растительного происхождения, которые оказывают выраженное кардиотоническое действие. Они повышают работоспособность миокарда, обеспечивая наиболее экономную и вместе с тем эффективную деятельность сердца. Сердечные гликозиды используются при лечении сердечной недостаточности, которая чаще всего развивается на фоне ишемической болезни сердца, поражениях миокарда разной этиологии, при нарушениях ритма сердечных сокращений. Сердечные гликозиды состоят из несахаристой части (агликона или генина) и сахаров (гликона1). Основой агликона является стероидная (циклопентанпергидрофенантреновая) структура, связанная у большинства гликозидов с ненасыщенным лактоновым кольцом. Гликон может быть представлен разными сахарами: D-дигитоксо- зой, D-глюкозой, Dцимарозой, D-рамнозой и др. (см. структуры). Число сахаров в молекуле варьирует от 1 до 4. Иногда к сахаристой части присоединен остаток уксусной кислоты. Кардиотонический эффект связывают с агликоном. Что касается роли сахаристой части, то от нее зависят растворимость гликозидов и их фиксация в тканях. Гликон влияет также на активность и токсичность соединений. Сердечные гликозиды легко подвергаются гидролизу (энзиматическому, кислотному, щелочному). Отмечено, что в самих растениях имеются ферменты, гидролизующие сердечные гликозиды. Последним объясняется возможность гидролитического расщепления первичных гликозидов в самом лекарственном сырье в период его хранения или подготовки к обработке. Для предупреждения этого процесса ферменты можно ингибировать.

Основные пути химического превращения ряда сердечных гликозидов, содержащихся в соответствующих растениях. Они используются в фармацевтической промышленности для получения лекарственных препаратов сердечных гликозидов (особенно более стойких вторичных гликозидов). В медицинской практике применяют препараты сердечных гликозидов, получаемые из следующих растений:

1. Препараты наперстянки пурпурной:

***Кордигит, Дигитоксин***

2. Препараты наперстянки шерстистой:

***Дигоксин, Целанид, Лантозид***

3. Препараты горицвета:

***Настой травы горицвета, Сухой адонизид***

4. Препараты ландыша:

***Корглюкон, Тинктура ландыша***

5. Препараты строфанта:

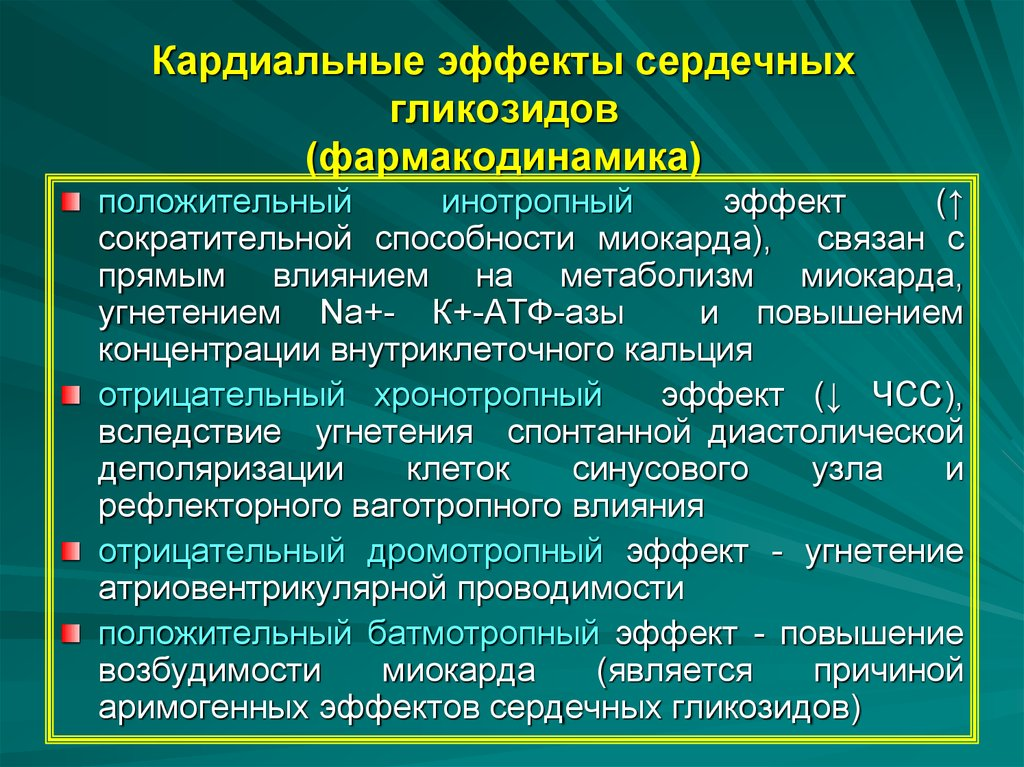
***Строфантин К, Строфантин G***

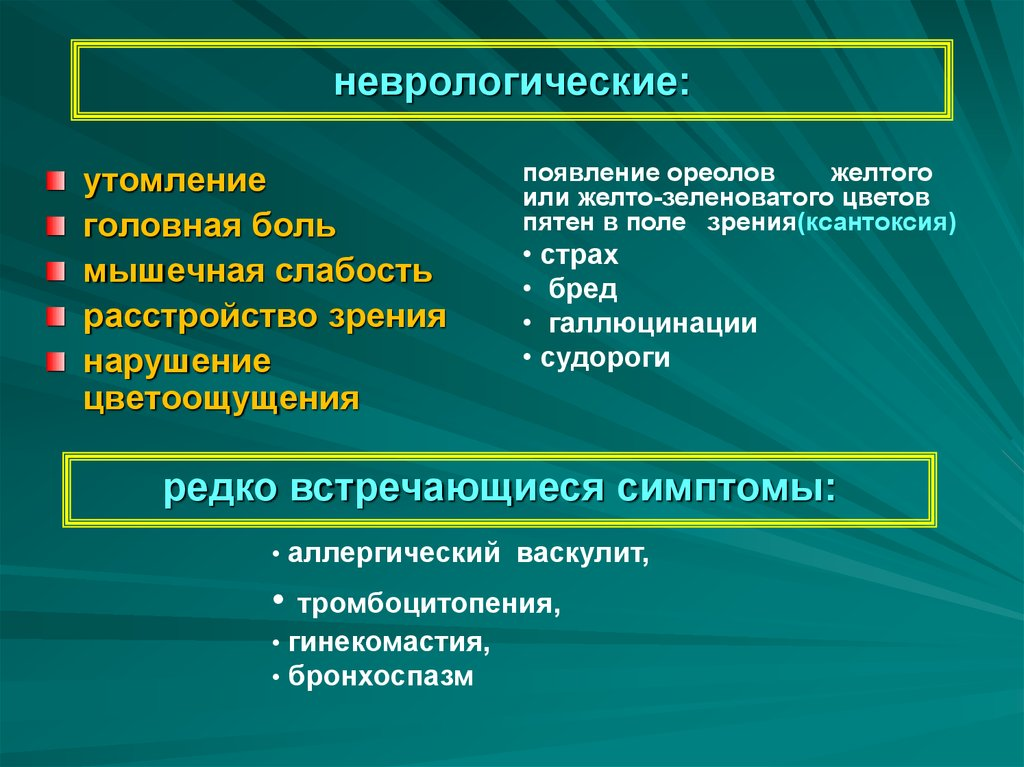
Наибольший интерес представляют индивидуальные гликозиды. Простые, галеновы и новогаленовы препараты утрачивают свое значение. Основным свойством сердечных гликозидов является их избирательное действие на сердце. Главную роль в фармакотерапевтическом эффекте сердечных гликозидов играет усиление систолы (кардиотоническое действие, положительное инотропное действие), связанное с прямым влиянием препаратов на миокард. Систолическое сокращение становится более энергичным и быстрым. На ЭКГ это проявляется укорочением интервала Q-T; со стороны желудочкового комплекса типичны также снижение сегмента S-T ниже изоэлектрической линии, уменьшение, сглаживание или инверсия зубца T.



При сердечной недостаточности сердечные гликозиды заметно увеличивают ударный и минутный объем сердца. Важно, что работа сердца повышается без увеличения потребления им кислорода (на единицу работы).

Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов связан с их ингибирующим влиянием на Nа+,К+-АТФ-азу мембраны кардиомиоцитов. Это приводит к нарушению тока Na+ и К+. В итоге содержание К+ внутри кардиомиоцитов снижается, а Na+ - повышается. При этом разница между внутри- и внеклеточной концентрацией Na+ уменьшается, что понижает трансмембранный Na+/Са2+-обмен. Последнее снижает интенсивность выведения Са2+, что способствует увеличению его содержания в саркоплазме и накоплению в саркоплазматическом ретикулуме. В свою очередь это стимулирует поступление извне дополнительных количеств Са2+ в кардиомиоциты через кальциевые L-каналы. На этом фоне потенциал действия вызывает повышенное высвобождение Са2+ из саркоплазматического ретикулума. При этом увеличивается содержание свободных ионов Са2+ в саркоплазме, что и обеспечивает кардиотонический эффект. Ионы Са2+ взаимодействуют с тропониновым комплексом и устраняют его тормозное влияние на сократительные белки миокарда. Происходит взаимодействие актина с миозином, что проявляется быстрым и сильным сокращением миокарда. Важно, что работа сердца повышается на фоне урежения сердечного ритма (отрицательное хронотропное действие) и удлинения диастолы. Это создает наиболее экономный режим работы сердца: сильные систолические сокращения сменяются достаточными периодами «отдыха» (диастолы), благоприятствующими восстановлению энергетических ресурсов в миокарде. Урежение ритма сердечных сокращений в значительной степени связано с кардиокардиальным рефлексом. Под воздействием сердечных гликозидов возбуждаются окончания чувствительных нервов сердца и рефлекторно, через систему блуждающих нервов возникает брадикардия. Не исключено, что определенную роль играет усиление рефлексов на сердце с механорецепторов синоаортальной зоны во время систолы в результате повышения артериального давления. На ЭКГ наблюдается увеличение интервала Р-Р. Кроме того, сердечные гликозиды, оказывая прямое угнетающее влияние на проводящую систему сердца и тонизируя блуждающий нерв, снижают скорость проведения возбуждения (отрицательное дромотропное действие). Рефрактерный период предсердно-желудочкового (атриовентрикулярного) узла и предсердно-желудочкового пучка (пучок Гиса) увеличивается. Интервал Р-Q становится более продолжительным. В токсических дозах сердечные гликозиды могут вызывать предсердно-желудочковый блок. В больших дозах сердечные гликозиды повышают автоматизм сердца. Это приводит к образованию эктопических очагов возбуждения, генерирующих импульсы независимо от синусного узла. Возникают аритмии (в частности, экстрасистолы). Судя по опытам на животных, в малых дозах сердечные гликозиды повышают возбудимость миокарда (положительное батмотропное действие). Это проявляется в снижении порога возбудимости миокарда в ответ на поступающие к нему стимулы. В больших дозах сердечные гликозиды понижают возбудимость мышцы сердца. Таким образом, возбудимость и автоматизм - два различных параметра, которые изменяются под влиянием сердечных гликозидов неоднозначно. Изменение автоматизма и возбудимости связано с прямым действием сердечных гликозидов на миокард.

При сердечной недостаточности повышение под влиянием сердечных гликозидов его минутного объема положительно сказывается на кровообращении в целом. Основное действие сердечных гликозидов на кровообращение при декомпенсации сердца заключается в уменьшении венозного застоя. При этом венозное давление падает и отеки постепенно исчезают. При устранении венозного застоя не происходит рефлекторного учащения сердечного ритма (рефлекс Бейнбриджа с устьев верхних полых вен). Артериальное давление не изменяется или повышается (если было понижено). Общее периферическое сопротивление сосудов уменьшается, кровоснабжение и оксигенация тканей улучшаются. Нарушенные функции внутренних органов (печени, желудочно-кишечного тракта и др.) восстанавливаются. Кровоснабжение сердца сердечные гликозиды могут улучшать за счет нормализации общей гемодинамики (у препаратов наперстянки при их введении в высоких дозах отмечено незначительное прямое коронаросуживающее действие).

Функция почек в результате благоприятного влияния сердечных гликозидов на кровообращение нормализуется. Диурез увеличивается. Имеются данные о том, что препараты наперстянки и строфанта оказывают и прямое действие на почки, уменьшая реабсорбцию ионов натрия. Однако это имеет второстепенное значение. Повышение диуреза способствует выведению из организма избыточной жидкости. Последнее облегчает условия гемодинамики, так как вследствие уменьшения объема циркулирующей крови снижается нагрузка на сердце. Кроме того, уменьшается или полностью исчезает отек тканей. До сих пор речь шла об общих свойствах сердечных гликозидов. Вместе с тем разные препараты имеют и определенные отличия. Это касается активности, скорости развития эффекта, его продолжительности, а также фармакокинетики веществ. По активности сердечные гликозиды различаются довольно существенно. При определении активности лекарственного сырья и многих препаратов (галеновых, новогаленовых и др.) используют биологическую стандартизацию. В этом случае активность сердечных гликозидов наиболее часто обозначают лягушачьими единицами действия (ЛЕД).

Различия сердечных гликозидов заключаются также в длительности латентного периода действия и скорости нарастания эффекта. Так, при внутривенном введении строфантин и конваллятоксин начинают действовать на сердце через 5-10 мин, а целанид - через 5-30 мин. При введении дигоксина внутрь эффект развивается через 30 мин, а при приеме дигитоксина - примерно через 2 ч. При применении веществ в равноэффективных дозах и одинаковом пути их введения (внутривенном) максимальный эффект особенно быстро наступает у строфантина и конваллятоксина1 (через 30 мин-1,5 ч), далее следуют целанид и дигоксин (1-5 ч), затем - дигитоксин (4-12 ч). Следовательно, даже среди препаратов наперстянки скорость развития эффекта неодинакова. По скорости развития кардиотропного эффекта сердечные гликозиды можно представить следующим рядом: строфантин = конваллятоксин> целанид> дигоксин> дигитоксин. Длительность кардиотонического влияния сердечных гликозидов определяется скоростью их инактивации в организме, связыванием с белками плазмы и скоростью выведения. Препараты строфанта, горицвета и ландыша выводятся обычно в течение суток или несколько дольше. Особенно продолжительный эффект вызывает гликозид наперстянки пурпуровой дигитоксин (элиминация длится 2-3 нед). Промежуточное положение занимают гликозиды наперстянки шерстистой дигоксин и целанид (время их выведения 3-6 дней). Важной характеристикой сердечных гликозидов является их способность к кумуляции. Чем продолжительнее действуют сердечные гликозиды, тем больше они кумулируют. Речь идет о материальной кумуляции, т.е. о накоплении самого вещества в организме. Особенно выраженная кумуляция отмечена для дигитоксина. Связано это с медленно протекающими процессами инактивации и выведения дигитоксина из организма (t1/2 ≈ 160 ч). В меньшей степени кумулируют дигоксин (t1/2 ≈ 34-36 ч) и целанид. Примерно 7/8 введенной дозы строфантина выводится в первые 24 ч, поэтому при его применении кумуляция выражена в небольшой степени. По длительности действия и способности кумулировать гликозиды наперстянки и строфантин располагаются в следующем порядке: дигитоксин > дигоксин > целанид > строфантин. Препараты горицвета и ландыша кумулируют еще меньше, чем строфантин. Всасываются препараты сердечных гликозидов из желудочно-кишечного тракта неодинаково. Очень хорошо всасываются более липофильные дигитоксин (90- 95%) и дигоксин (50-80%), хорошо - целанид (20-40%). Очень плохо всасывается (2-5%) и частично разрушается строфантин. Гликозиды ландыша в пищеварительном тракте в значительной степени разрушаются. Поэтому энтерально целесообразно вводить в основном препараты наперстянки (дигоксин). Внутрь принимают также препараты горицвета (настой травы горицвета). После всасывания сердечные гликозиды распределяются по разным органам и тканям. В сердце обнаруживается не более 1% от введенной дозы. Таким образом, основная направленность действия сердечных гликозидов объясняется высокой чувствительностью тканей сердца к этой группе лекарственных веществ. Часть вводимых гликозидов обратимо связывается с альбуминами плазмы (например, дигоксин на 30-35%, строфантин менее чем на 5%). Биотрансформации сердечные гликозиды подвергаются главным образом в печени. Один из основных принципов химического превращения заключается в том, что они последовательно отщепляют молекулы сахаров (гликонов) до образования несахаристой части (агликона, или генина). Кроме того, могут происходить их гидроксилирование (например, дигитоксина) и частичное образование конъюгатов (с глюкуроновой кислотой).

Выделяются сердечные гликозиды и продукты их превращения в основном почками, а также с желчью (из кишечника они частично повторно абсорбируются). При патологии почек длительность действия сердечных гликозидов увеличивается. Дигитоксин выделяется преимущественно в виде метаболитов и конъюгатов. Дигоксин лишь в небольшой части подвергается химическим превращениям. Строфантин выделяется в неизмененном виде. Применяют сердечные гликозиды главным образом при острой и хронической сердечной недостаточности. При острой сердечной недостаточности вводят сердечные гликозиды с коротким латентным периодом (строфантин, коргликон). Основным препаратом для введения внутрь при хронической сердечной недостаточности является дигоксин. Иногда гликозиды (в основном препараты наперстянки) назначают при сердечных аритмиях (при мерцательной аритмии, при пароксизмальной предсердной и узловой тахикардии). Эффективность гликозидов при указанных аритмиях связана с повышением тонуса блуждающего нерва и угнетением проведения возбуждения по проводящей системе сердца. Вводят сердечные гликозиды чаще внутрь (препараты наперстянки, горицвета) и внутривенно (строфантин, дигоксин, целанид, коргликон), иногда - внутримышечно и ректально. Подкожные инъекции нецелесообразны, так как они могут быть причиной нежелательных реакций - раздражения на месте введения, боли, абсцессов. Противопоказаниями к применению сердечных гликозидов являются неполный предсердно-желудочковый блок, выраженная брадикардия, острый инфекционный миокардит. С осторожностью следует использовать сердечные гликозиды с препаратами кальция и при гипокалиемии. Это связано с тем, что при повышенном содержании ионов кальция в сыворотке крови чувствительность миокарда к сердечным гликозидам повышается и соответственно возрастает возможность токсического действия этих препаратов. Аналогичным образом меняется действие сердечных гликозидов при снижении содержания ионов калия (что может возникать при применении мочегонных средств из группы салуретиков, при диарее, в послеоперационном периоде). Токсические явления связаны с передозировкой сердечных гликозидов. Чаще это наблюдается при использовании препаратов наперстянки с выраженной способностью к кумуляции. Интоксикация препаратами наперстянки проявляется кардиальными и экстракардиальными нарушениями. При этом возникают разнообразные аритмии (например, экстрасистолы), частичный или полный предсердно-желудочковый блок. Наиболее частая причина смерти от отравлений - мерцание желудочков. Со стороны других систем отмечаются ухудшение зрения (в том числе цветового), утомляемость, мышечная слабость, диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), могут быть психические нарушения (возбуждение, галлюцинации), головная боль, кожные высыпания.

Терапия интоксикации сердечными гликозидами

1. Отмена сердечного гликозида
2. Для устранения гипокалиемии и гипокалигистидии вводят *препараты калия* (при АВ-блокаде II степени не применяются из-за риска развития полной блокады)
3. Для устранения аритмий применяются *фенитоин* (улучшает АВ проведение), *лидокаин* (устраняет желудочковые аритмии), *β-адреноблокаторы* (применяются при наджелудочковых аритмиях), *антагонисты кальция* (при суправентрикулярных тахикардиях), *атропин* (устранение АВ блокады)
4. Для купирования тошноты и рвоты применяют *церукал*
5. Для связывания и инактивации гликозидов используют донаторы сульфгидрильных групп – *унитиол, динатриевая соль этилендиаминтетраацетата*
6. 6. Применяют специфические ферменты антител к дигоксину (*Fab fragments*), которые вытесняют гликозиды из миокарда - *дигибид*.

Лечение отравления препаратами наперстянки и другими сердечными гликозидами направлено прежде всего на устранение неблагоприятных изменений функций сердца. Помимо отмены препарата или уменьшения его дозы, применяют ряд физиологических антагонистов. С учетом того, что сердечные гликозиды вызывают снижение содержания ионов калия в кардиомиоцитах, показано применение препаратов калия (калия хлорид, калий нормин и др.). Вводят их внутрь или внутривенно в таких количествах, чтобы содержание ионов калия в сыворотке крови не превышало обычных величин. Препараты калия используют для предупреждения токсического влияния гликозидов на сердце, особенно нарушений ритма сердечных сокращений. С этой же целью назначают препараты магния (магния оротат), а также панангин (содержит калия аспарагинат и магния аспарагинат) и аналогичные ему по составу таблетки «Аспаркам». Панагин и аспаркам выпускают и в ампулах для внутривенного введения. Следует учитывать, что вещества, снижающие концентрацию ионов калия в крови (ряд мочегонных средств, кортикостероиды), способствуют проявлению кардиотоксического действия сердечных гликозидов. При аритмиях используют дифенин, лидокаин, амиодарон, оказывающие противоаритмическое действие. При предсердно-желудочковом блоке для устранения влияния блуждающего нерва на сердце назначают атропин. При интоксикации сердечными гликозидами могут быть также использованы моноклональные антитела. Так, к числу антидотов дигоксина относится один из таких препаратов *Digoxin immune fab* (Digibind). Некоторый положительный эффект при интоксикации сердечными гликозидами дает также содержащий в своей молекуле сульфгидрильные группы унитиол. По-видимому, это связано с тем, что он реактивирует транспортную АТФазу клеток миокарда, ингибированную сердечными гликозидами. Однако применяют его редко. Исходя из того, что в действии сердечных гликозидов принимают большое участие ионы кальция, предложено использовать препараты, связывающие ионы кальция и понижающие их содержание в сыворотке крови. Такими свойствами обладают динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (динатриевая соль ЭДТА, динатрия эдетат, Na2ЭДТА, трилон Б), а также цитраты. Вводят динатриевую соль ЭДТА внутривенно при аритмиях, возникающих при отравлении сердечными гликозидами. Однако эффект выражен в небольшой степени и непродолжителен, поэтому применяют ее редко.

**КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НЕГЛИКОЗИДНОЙ СТРУКТУРЫ**

Стимулирующим влиянием на сердце обладают также адреномиметики, дофамин, метилксантины, глюкагон. Однако они вызывают многие нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардию, аритмии и др.), которые ограничивают применение этих средств в качестве кардиотоников. Появились и новые препараты с иным механизмом действия (например, средства, сенсибилизирующие кардиомиоциты к действию ионов кальция). По механизму действия первая группа негликозидных кардиотоников может быть представлена следующим образом.

Средства, повышающие содержание в кардиомиоцитах цАМФ и ионов Са2+.

1. Средства, стимулирующие β1-адренорецепторы *Дофамин Добутамин*

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы *Амринон Милринон*

**β1-Адреномиметики**

***Добутамин*** –положительный инотропный эффект возникает вследствие нескольких механизмов.

1. Стимуляция β1-адренорецепторов сердца;

2. Правовращающий изомер добутамина является полным, а левовращающий – частичным агонистом α-адренорецепторов миокарда. Это приводит к фосфорилированию *легких цепей миозина*, которые активизируются, становятся чувствительными в ионам Ca и легко соединяются с актином.

Препарат вызывает тахикардию, увеличение потребления кислорода миокардом, аритмии, а также тахифилаксию.

***Дофамин*** дозозависимый препарат.

*Низкие дозы* стимулируют дофаминовые пресинаптические D2 (↓ выброс НЭ в щель) и постсинаптические D1 (расширяют почечные артерии, ↑ диурез) рецепторы.

*Промежуточные дозы* – стимулируют β1 (↑сократимость миокарда) и пресинаптические β2 адренорецепторы (↑ выброс НЭ).

*Высокие дозы* – стимулируют α-адренорецепторы сосудов (вазоконстрикция).

Вызывает тахиаритмии.

Кардиотоническое действие дофамина и добутамина связано со стимуляцией β1- адренорецепторов сердца. При этом активируется аденилатциклаза, что приводит к повышению содержания в кардиомиоцитах цАМФ и соответственно увеличивается концентрация ионов кальция. В итоге - возрастает сила сердечных сокращений. Дофамин (допмин) действует на дофаминовые рецепторы, а также, являясь предшественником норадреналина, опосредованно стимулирует α- и β-адреноцепторы. В средних терапевтических дозах дофамин оказывает положительное инотропное действие (за счет стимуляции β1-адренорецепторов сердца), которое сочетается с расширением почечных и мезентериальных сосудов (возбуждает дофаминовые рецепторы гладких мышц). Применяется дофамин при кардиогенном шоке. Препарат может вызывать тахикардию, аритмию, чрезмерное повышение периферического сопротивления сосудов и работы сердца. Более избирательно действует производное дофамина - добутамин, являющийся β1- адреномиметиком. Он характеризуется выраженной кардиотонической активностью. Применяют добутамин для непродолжительной стимуляции сердца при его декомпенсации. Добутамин может вызывать тахикардию, аритмию, гипертензию и другие побочные эффекты. Вводят дофамин и добутамин внутривенно путем инфузии. В последние годы ведутся интенсивные исследования, направленные на создание синтетических кардиотонических средств, не вызывающих тахикардии, аритмии и изменений артериального давления. Желательно также, чтобы их положительное инотропное действие сочеталось с улучшением коронарного кровообращения и не повышало потребления сердцем кислорода. Частично этим требованиям удовлетворяют амринон и милринон. Они повышают содержание цАМФ за счет ингибирования фосфодиэстеразы III, т.е. блокируют процесс инактивации цАМФ. Накопление цАМФ способствует повышению концентрации ионов кальция, что и проявляется положительным инотропным эффектом. Таким образом, по механизму действия эти препараты отличаются от сердечных гликозидов и катехоламинов.

**Ингибиторы фосфодиэстеразы III**

***Милринон*** – бипиридиновое соединение, содержащее циановую группу и метильный радикал.

Ингибирование фосфодиэстеразы-III приводит к увеличению цАМФ:

* увеличивается сократимость миокарда за счет увеличения внутреннего потока Ca в сердце во время потенциала действия;
* изменяется внутриклеточный поток Са за счет влияния на саркоплазматический ретикулум;
* возникает сосудорасширяющий эффект.

Активен как перорально, так и парентерально, но доступен только в парентеральной форме. Имеет исключение период полувыведения составляет 3–6 часов, при этом 10–40% выводится с мочой.

Милринон может вызвать аритмию. Милринон сейчас используется только внутривенно и только при острой сердечной недостаточности или тяжелом обострении хронической сердечной недостаточности.

Вследствие токсичности ***амринон*** практически не применяется.

Амринон - (производное биспиперидина) повышает сократительную активность миокарда и вызывает вазодилатацию. В настоящее время его применяют только кратковременно (внутривенно) при острой сердечной декомпенсации. Может вызвать небольшую гипотензию, иногда - сердечные аритмии. Внутрь амринон не назначают, так как он вызывает многие побочные эффекты и при длительном применении укорачивает продолжительность жизни. Аналогичным по структуре и действию препаратом является милринон.

**Сенситайзеры Са**

*Левосимендан* является *инотропом, кардиопротектором* и *вазодилататором*.

* Избирательно связывается с тропонином С, насыщенным Са – усиление мышечного сокращения без повышения потребления миокардом кислорода;
* Открывает КАТФ-каналы гладких мышц сосудов – снижение пред- и постнагрузки и снижение давления в малом кругу кровообращения;
* Ингибирует фосфодиэстеразу-III, повышает цАМФ – инотропный эффект и ↓ постнагрузки левого желудочка и давления в малом кругу кровообращения.;
* Открывает КАТФ-каналы в митохондриях – кардиопротективный эффект.

К негликозидным кардиотоникам относятся также препараты, повышающие чувствительность миофибрилл к ионам кальция. Первым представителем этой группы является синтетическое соединение левосимендан - производное пиридазинон-динитрила. Механизм его действия заключается в сенсибилизации миофибрилл сердца к ионам кальция, обусловленной связыванием препарата с тропонином С. Это приводит к увеличению силы сердечных сокращений без повышения потребления миокардом кислорода. Кроме того, левосимендан вызывает расширение коронарных и других сосудов (вен и артерий). Связано это в основном с активацией КАТФ-каналов гладких мышц сосудов. Имеются также данные об угнетающем влиянии препарата на высвобождение эндотелина-1. В высоких концентрациях он ингибирует и фосфодиэстеразу III. Сосудорасширяющее действие левосимендана проявляется улучшением коронарного кровообращения, снижением общего периферического сопротивления сосудов, понижением давления в емкостных сосудах и легочных артериях, снижением пред- и постнагрузки на сердце. Все это благоприятствует нормализации работы сердца при его недостаточности. Аритмогенного действия при использовании терапевтических доз обычно не наблюдается. В организме левосимендан почти полностью метаболизируется. Около 5% препарата превращается в активный метаболит, сходный по действию с левосименданом. На 97-98% препарат связывается с белками плазмы крови. Быстро элиминирует. t1/2 - 1 ч. Левосимендан применяют для лечения острой сердечной декомпенсации. Применяют его внутривенно путем инфузии. Продолжительность введения - обычно 6-24 ч, хотя может быть и больше. Положительный эффект сохраняется около недели (после прекращения инфузии). Препарат хорошо переносится. Из побочных эффектов возможны головная боль, артериальная гипотензия, головокружение, тошнота, гипокалиемия. Применение высоких доз иногда вызывает аритмии сердца.

В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что по благоприятному влиянию на течение сердечной недостаточности и отдаленный прогноз левосимендан отличается в лучшую сторону от других негликозидных кардиотоников. Однако, для более обоснованных суждений об эффективности и безопасности препарата требуются дальнейшие исследования.

**Диуретики** – особенно ***фуросемид***, устраняют гиперволемию и отеки. У них нет прямого влияния на сократимость сердца, их основной механизм действия заключается в снижении венозного давления и желудочковой *преднагрузки*. При СН, связанной с гипертонией, снижение артериального давления также уменьшает *постнагрузку*. В качестве калийсберегающего диуретика может использоваться ***спиронолактон***.

**Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов** – снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (частично ↓ релиз вазопрессина), в результате, устраняют вазоконстрикцию и задержку жидкости. Расширение сосудов снижает пред- и постнагрузку сердца. Предотвращают развитие гипертрофии миокарда и аритмий. Обладают нефропротекторным действием в отличие от вазодилятаторов и диуретиков. Компенсаторная тахикардия не развивается.

**Вазодилататоры** – расширяя сосуды, снижают периферическое сопротивление, в результате чего снижают пред- и постнагрузку сердца (***гидралазин***, расширяя артерии снижают постнагрузку, ***нитраты*** и ***α-адреноблокаторы***, расширяя и венулы снижают и преднагрузку также). Применяются при острой и хронической СН.

**β-Адреноблокаторы** – на ранних стадиях СН устраняют повышенную симпатическую активность и влияние повышенного уровня катехоламинов на миокард. Препараты устраняют аритмии, спровоцированные симпатическим тонусом, предотвращают развитие гипертрофии левого желудочка, восстанавливают нарушенный энергетический обмен миокарда и устраняют состояние стресса. ***Карведилол*** неселективный блокатор β- и α1-рецепторов оказывает вазодилатирующее действие, он обладает антиоксидантным, антипролиферативным, антиэндотелиновым эфектом

**ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Ритмическая активность миокарда зависит от состояния водителя ритма и проводящей системы сердца, от биохимизма миокарда, его кровоснабжения и других кардиальных факторов. Значительную роль играют также нейрогенные и гуморальные экстракардиальные влияния. Нарушения в отдельных звеньях этой сложной системы могут вызывать патологические изменения сердечного ритма. Причины сердечных аритмий весьма разнообразны. Они могут быть связаны с ишемией миокарда, пороками сердца, электролитными нарушениями, изменениями кислотно-основного состояния, интоксикацией химическими веществами, нарушением иннервации сердца, эндокринными и инфекционными заболеваниями и др. Нарушения ритма сердечных сокращений обусловлены изменениями автоматизма и(или) проводимости проводящей системы и мышечных клеток сердца.

Патологические изменения автоматизма проявляются нарушением генерации импульсов в физиологическом водителе ритма (основным является синуснопредсердный, или синоатриальный, узел) либо возникновением эктопических водителей ритма. Электрофизиологически появление эктопических водителей ритма и увеличение частоты разрядов могут быть связаны с увеличением скорости диастолической деполяризации, снижением потенциала покоя мембраны (максимального диастолического потенциала; потенциал становится менее электроотрицательным) и снижением порога потенциала действия (порог становится более электроотрицательным). Указанные изменения способствуют развитию аритмий. Нарушения проводимости проявляются в разных степенях блока проведения по проводящей системе сердца. О проводимости судят по скорости нарастания амплитуды потенциала действия (фаза 0). При снижении проводимости скорость систолической деполяризации - фазы 0 (Vmax) - уменьшается (максимальное значение потенциала действия достигается более медленно). На ЭКГ нарушение проводимости в предсердно-желудочковом (атриовентрикулярном) узле проявляется увеличением интервала P-R, а внутрижелудочковой - длительности QRST. Функциональный блок проведения может быть односторонним. В этом случае аритмии развиваются по механизму «повторного входа» (или «возврата возбуждения»). Таким путем могут возникать аритмии и в предсердиях, и в желудочках. Для развития аритмий важное значение имеет величина эффективного рефрактерного периода. При его уменьшении возможность экстрасистол и проведения более частых стимулов повышается. Это часто сопровождается укорочением фазы реполяризации (фазы 2 и 3) и соответственно длительности потенциала действия. На ЭКГ наблюдается уменьшение интервала Q-T. Следует, однако, учитывать, что нарушения ритма сердечных сокращений могут быть связаны с изменением не только функционального состояния непосредственно миокарда и проводящей системы, но и тонуса адренергической и холинергической иннервации сердца.

Нейрогенная стимуляция β1-адренорецепторов сердца ускоряет диастолическую деполяризацию, что приводит к учащению ритма. Проводимость в синуснопредсердном и предсердно-желудочковом узлах улучшается. Укорачиваются реполяризация и продолжительность потенциала действия. Все это способствует развитию аритмий. Не менее важное значение имеют циркулирующие в крови катехоламины, избыточные концентрации которых могут вызывать аритмии. Нарушения ритма возникают и при сенсибилизации адренорецепто- ров сердца к катехоламинам (например, при гипертиреозе). Холинергическая иннервация (ацетилхолин) оказывает на многие параметры противоположное влияние. Так, автоматизм синусно-предсердного и предсердножелудочкового узлов снижается и ритм сердечных сокращений урежается. Проводимость в предсердно-желудочковом узле ухудшается, его эффективный рефрактерный период удлиняется, может развиться предсердно-желудочковый блок. В клетках предсердий облегчается проводимость, укорачивается эффективный рефрактерный период. При возбуждении блуждающего нерва наиболее выраженно изменяется функция синуснопредсердного узла. Таким образом, в формировании различных типов аритмий принимают участие как кардиальные, так и экстракардиальные механизмы.

Классификация противоаритмических средств

Препараты, применяющиеся при тахиаритмиях

I. Блокаторы натриевых каналов (стабилизаторы клеточных мембран)

IА подгруппа: *Хинидин сульфат, Прокаинамид, Дизопирамид, Аймалин*

IВ подгруппа: *Лидокаин, Фенитоин, Мексилетин, Токаинид*

IС подгруппа: *Пропафенон, Флекаинид, Лоркаинид, Энкаинид*

II. Блокаторы калиевых каналов: *Амиодарон, Бретилиум, Соталол, Дофетилид*

III. Блокаторы кальциевых каналов L-типа: *Верапамил, Дилтиазем*

IV. β-адреноблокаторы: *Пропранолол, Метопролол, Атенолол, Есмолол, Тимолол, Ацебутолол*

V. Препараты разных групп для лечения тахиаритмий

V а. Сердечные гликозиды: *Дигитоксин, Дигоксин, Строфантин К*

V в. Препараты калия: *Калия хлорид, Панангин, ″Аспаркам″*

V с. Препараты магния: *Магния сульфат*

V d. Производные пурина: *Аденозин*

Препараты, применяющиеся при брадиаритмиях

I. М-холиноблокаторы: *Атропин сульфат*

II. β-адреномиметики: *Изопротеренол*

**Средства, преимущественно блокирующие ионные каналы кардиомиоцитов**

Фармакотерапевтический эффект таких противоаритмических средств основан на их способности подавлять автоматизм, влиять на проводимость, пролонгировать эффективный рефрактерный период. Изменение этих параметров обусловлено воздействием препаратов на ионные каналы, что может дополняться их воздействием на рецепторы сердца, иннервируемые адренергическими или холинергическими нервами. Автоматизм клеток сердца под влиянием противоаритмических средств данной группы снижается. В основном это связано с удлинением диастолической деполяризации (фаза 4) и отчасти - с некоторым повышением порога возбудимости. Все это препятствует чрезмерной активации естественного водителя ритма и появлению эктопических очагов возбуждения. Многие противоаритмические средства, например, хинидин, новокаинамид, угнетают проводимость (в проводящей системе сердца, в предсердиях, желудочках). Это приводит к снижению скорости быстрой деполяризации (фаза 0) и замедлению процесса деполяризации-реполяризации в целом. На ЭКГ снижение проводимости отражается удлинением интервала P-Q и желудочкового комплекса. Положительное влияние угнетения проводимости проявляется, в частности, в том, что угнетение предсердно-желудочковой проводимости при тахиаритмиях предсердий (например, при трепетаниях, мерцаниях) лимитирует распространение патологически высоких ритмов от предсердий к желудочкам, что имеет важное значение для купирования таких аритмий. Способность угнетать проводимость оказывает положительный эффект и при аритмиях, развивающихся по механизму «повторного входа». В этом случае односторонний блок превращается в двусторонний. Важным параметром является также эффективный рефрактерный период. Под влиянием многих противоаритмических препаратов (хинидина, хинидиноподобных средств и др.) он увеличивается. Обычно (хотя и необязательно) это связано с увеличением продолжительности потенциала действия, т.е. с замедлением процесса реполяризации. Совершенно очевидно, что удлинение эффективного рефрактерного периода ограничивает частоту распространяющихся стимулов, что сказывается на течении аритмии. Возбудимость (определяется по порогу потенциала действия) многие препараты снижают. При использовании противоаритмических средств следует учитывать, что многие из них угнетают сократимость миокарда. Выраженное угнетение сократимости миокарда, естественно, отрицательно сказывается на функциональном состоянии сердца, особенно при сердечной недостаточности. При оценке кардиотропных эффектов противоаритмических средств нельзя не учитывать способность некоторых из них изменять экстракардиальные влияния, реализуемые через блуждающие и симпатические нервы. Так, известно, что угнетение передачи с блуждающего нерва на сердце (за счет м-холиноблокирующего действия) повышает синусный ритм, улучшает проводимость в предсердно-желудочковом узле и укорачивает его рефрактерный период. В частности, если речь идет о хинидине и ряде хинидиноподобных веществ, то их ваголитический эффект ослабляет те влияния на сердце, которые обеспечивают противоаритмическое действие этих веществ. Что касается угнетающего влияния отдельных противоаритмических средств из группы блокаторов ионных каналов на адренергическую иннервацию, то оно выражено у них мало (за исключением амиодарона) и не сказывается на основном противоаритмическом эффекте либо незначительно усиливает его. Таким образом, действие противоаритмических средств может быть связано не только с непосредственным влиянием на ионные каналы кардиомиоцитов, но и с изменением их эфферентной иннервации, что следует учитывать при назначении препаратов и оценке их эффективности.

а) Средства, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие средства; группа I)

Наиболее типичным представителем противоаритмических средств подгруппы IА является алкалоид коры хинного дерева хинидин (является правовращающим изомером хинина). В медицинской практике используют хинидина сульфат. Блокируя натриевые каналы, хинидин уменьшает входящий натриевый ток, генерирующий потенциал действия (фаза 0). Хинидин действует на все отделы сердца. Вследствие угнетения автоматизма, увеличения длительности реполяризации и соответственно потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, а также снижения проводимости хинидин эффективен при аритмиях, связанных с нарушением автоматизма и проводимости. На ЭКГ наблюдается небольшое удлинение P-R, QRS, Q-T. Хинидин угнетает передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце (за счет мхолиноблокирующих свойств), а также несколько уменьшает кардиотропные симпатические (адренергические) влияния. Блокирующее воздействие на α-адренорецепторы проявляется также в отношении периферических сосудов (несколько снижается общее периферическое сопротивление). Следует учитывать, что хинидин заметно снижает сократимость миокарда. Назначают хинидин обычно внутрь. Он полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Инактивируется препарат в печени, в связи с чем продолжительность его действия в значительной степени зависит от функции печени (обычно 6-8 ч). Неизмененный хинидин (~ 20%) и продукты его превращения выводятся в основном почками. Имеются препараты хинидина пролонгированного действия. При применении хинидина могут возникать различные побочные и токсические эффекты: звон в ушах, головная боль, нарушение зрения. Нередко наблюдаются диарея, тошнота, рвота. Иногда отмечается идиосинкразия. Тяжелым осложнением является тромбоцитопеническая пурпура. Возможны предсердно-желудочковый и межжелудочковый блоки, а также токсическая тахиаритмия. Хинидин снижает артериальное давление (падает общее периферическое сопротивление сосудов). При наличии в ушках сердца тромбов иногда наблюдаются эмболии (при переходе от мерцания предсердий к синусному ритму).

Новокаинамид (прокаинамида хлорид) по фармакологическим свойствам, влиянию на электрофизиологические параметры и показаниям к применению сходен с хинидином. Сократимость миокарда он снижает в меньшей степени, чем хинидин. Характеризуется менее выраженной, чем у хинидина, ваголитической активностью (сочетается небольшое м-холиноблокирующее и ганглиоблокирующее действие); уменьшает симпатические влияния на сердце. α-Адреноблокирующим эффектом не обладает. Вводят новокаинамид энтерально и парентерально (внутривенно, внутримышечно). Из желудочно-кишечного тракта всасывается быстрее, чем хинидин. По скорости метаболизма новокаинамида у разных пациентов выделяют медленных и быстрых «ацетиляторов», у которых существенно различается продолжительность действия препарата. Выводится почками. Новокаинамид переносится, как правило, хорошо. Аналогично хинидину может вызывать выраженное нарушение проводимости. Сходен с хинидином по аритмогенному действию. Артериальное давление при назначении внутрь снижает в меньшей степени, чем хинидин. Однако в ряде случаев новокаинамид может быть причиной тошноты, рвоты, диареи, судорог. Многие нежелательные реакции на новокаинамид больше выражены при его парентеральном введении (особенно внутривенном), чем при энтеральном. Основной проблемой является возможность гиперчувствительности к новокаинамиду, что проявляется лихорадкой, болями в области суставов и мышц, кожной сыпью, редко - агранулоцитозом и развитием синдрома типа красной волчанки. Хинидин и новокаинамид противопоказаны при идиосинкразии и предсердно-желудочковом блоке. Больным с сердечной недостаточностью, гипотоническими состояниями эти вещества следует назначать с осторожностью. Выраженное противоаритмическое действие оказывает дизопирамид. Действует аналогично хинидину на все отделы сократительного миокарда и проводящей системы. Хорошо всасывается из кишечника. Выводится в основном почками. Применяют препарат чаще при желудочковых аритмиях. Он существенно снижает сократительную активность миокарда, что необходимо учитывать при назначении дизопирамида. К числу отрицательных его свойств относится также выраженная м-холиноблокирующая активность, что может приводить к сухости слизистой оболочки ротовой полости, глаз, нарушению аккомодации, задержке мочеотделения. Возможны также тошнота, рвота.

Аймалин (аритмал) - алкалоид раувольфии змеевидной. Изменяет основные функциональные параметры сердца подобно хинидину, однако сократимость миокарда уменьшает незначительно. Системное артериальное давление аймалин снижает несущественно, может улучшать коронарное кровообращение. В отличие от резерпина, получаемого из того же растительного сырья, успокаивающим и симпатолитическим эффектами аймалин не обладает. Из желудочно-кишечного тракта всасывается плохо, поэтому его целесообразно вводить парентерально (внутримышечно и внутривенно); t1/2 = 15 ч. Применяют аймалин при экстрасистолах, пароксизмальной мерцательной аритмии предсердий. Переносится он обычно хорошо. Иногда вызывает диспепсические явления, общую слабость. К средствам, блокирующим натриевые каналы, относятся также лидокаин, мексилетин и дифенин. Однако по ряду свойств они несколько отличаются от хинидина, в связи с чем их выделяют в группу IB.

Лидокаин применяется не только как местный анестетик, но и как противоаритмическое средство. При резорбтивном действии он оказывает угнетающее влияние на автоматизм (снижается скорость фазы 4 - диастолической деполяризации). Это происходит в волокнах Пуркинье и в мышце желудочков, но не в синусно-предсердном узле. Отмеченное влияние проявляется подавлением эктопических очагов возбуждения. На скорость быстрой деполяризации (фаза 0) он не влияет или незначительно снижает ее (в волокнах Пуркинье). В отличие от хинидина длительность потенциала действия (т.е. фазы реполяризации) и в небольшой степени эффективный рефрактерный период лидокаин уменьшает (преимущественно в проводящей системе и мышце желудочков). На ЭКГ отмечается укорочение интервала Q-T. Сократимость миокарда лидокаин не изменяет или несколько снижает. Ваголитические свойства у него отсутствуют. На гемодинамику оказывает незначительное влияние. Вводят лидокаин обычно внутривенно (дробно или путем постоянной инфузии). Препарат характеризуется быстро развивающимся и кратковременным эффектом (после однократного введения действует в течение 10-20 мин). Бóльшая часть лидокаина инактивируется в печени. При патологии печени или нарушении ее кровоснабжения скорость метаболизма препарата снижается. Основное показание к применению - желудочковые аритмии (экстрасистолы и тахикардия, возникающие при инфаркте миокарда, операциях на открытом сердце, в послеоперационном периоде). Переносится препарат обычно хорошо.

Производным лидокаина является противоаритмическое средство мексилетин. В отличие от лидокаина это стойкое соединение, эффективное при энтеральном введении. Мексилетин хорошо всасывается из кишечника. Действует длительно (6-8 ч), однако терапевтическая широта его небольшая. Может вызывать побочные эффекты со стороны сердца и гемодинамики, а также неврологические нарушения. Применяется при желудочковой экстрасистолии.

Дифенин (дифенилгидантоин, фенитоин) является противоэпилептическим средством. Вместе с тем у него выражена и противоаритмическая активность, которая по электрофизиологическим характеристикам аналогична таковой лидокаина. Препарат уменьшает скорость диастолической деполяризации волокон Пуркинье (но не синусно-предсердного узла) и, следовательно, подавляет их автоматизм. Практически не влияет на проводимость, однако в случае исходного угнетения может ее улучшить. Подобно лидокаину, дифенин укорачивает потенциал действия в большей степени, чем эффективный рефрактерный период. Сокращает интервал Q-T. Таким образом, дифенин сходен с хинидином только по способности подавлять автоматизм. На сократительную активность миокарда и артериальное давление выраженного эффекта в терапевтических дозах не оказывает. В результате воздействия на ЦНС снижает импульсацию в эфферентных адренергических волокнах, иннервирующих сердце. Дифенин всасывается из желудочно-кишечного тракта медленно и неполно. Снижение содержания дифенина в плазме происходит медленно, поэтому возможна кумуляция. Основное количество дифенина инактивируется в печени (>95%). Продукты его превращения выделяются почками. Вводят дифенин внутрь и иногда внутривенно (в виде натриевой соли). Заслуживает внимания применение дифенина при тахиаритмиях, вызванных передозировкой сердечных гликозидов. В этих случаях дифенин устраняет или уменьшает нарушения ритма благодаря подавлению автоматизма, но не углубляет угнетающее действие сердечных гликозидов на проводимость и не устраняет их положительный инотропный эффект. Активен дифенин и при желудочковых аритмиях иного генеза. При внутривенном применении дифенина возможны остро возникающие побочные эффекты - аритмии, гипотензия. При длительном энтеральном введении препарата наблюдаются различные неблагоприятные эффекты, отмеченные ранее.

Блокаторы натриевых каналов группы IС включают флекаинид, пропафенон. К этой группе можно отнести также препараты смешанного типа действия этмозин (IС/IB/IA) и этацизин (IC/IV). Действуют они на все отделы сердца. Их назначают при наджелудочковых и желудочковых тахиаритмиях. Однако применять эти препараты следует с осторожностью, так как они обладают выраженной аритмогенной (проаритмической) активностью. При желудочковых тахиаритмиях их применяют по жизненным показаниям в случае неэффективности других противоаритмических средств. Использование препаратов группы IС в постинфарктном периоде для профилактики желудочковых тахиаритмий нецелесообразно, так как частота летальных исходов на фоне их действия повышается (по сравнению с таковой у больных, принимавших плацебо).

Флекаинида ацетат вызывает выраженное угнетение проводимости. Это проявляется в снижении скорости быстрой деполяризации (V). Понижается также проводимость в атриовентрикулярном узле, пучке Гиса, волокнах Пуркинье и желудочках сердца. На ЭКГ это проявляется увеличением интервала P-R и комплекса QRS. Скорость реполяризации в желудочках флекаинид не изменяет. Автоматизм синоатриального узла незначительно угнетает. Сократимость миокарда снижает в небольшой степени. Препарат хорошо всасывается из пищеварительного тракта. При первом прохождении через печень практически не подвергается биотрансформации. Неизмененный препарат и метаболиты выделяются почками. Применяют флекаинид при наджелудочковых и желудочковых аритмиях. Вводят внутрь и иногда внутривенно. Из побочных эффектов нередко наблюдаются головокружение, нарушение зрения, тошнота, головная боль, диспноэ. Аритмогенность значительная. Препарат противопоказан при выраженном сердечном блоке и кардиогенном шоке.

К этой же группе относится пропафенон. Наряду с блокированием натриевых каналов он обладает также некоторым β-адреноблокирующим эффектом и маловыраженным угнетающим влиянием на кальциевые каналы. Процессы ассоциации-диссоциации вещества в натриевых каналах протекают медленно. Препарат угнетает автоматизм синоатриального и эктопических узлов. Снижает проводимость в атриовентрикулярном узле, предсердиях, желудочках, в системе волокон Гиса-Пуркинье. Увеличивает эффективный рефрактерный период (в предсердиях, пучке Гиса, волокнах Пуркинье, желудочках). На ЭКГ отмечается увеличение интервала P-R и комплекса QRS. Снижение сердечного выброса проявляется на фоне сердечной недостаточности. Препарат хорошо всасывается из кишечника, но при прохождении через печеночный барьер значительная его часть метаболизируется. Поэтому биодоступность пропафенона невелика и варьирует в значительных пределах (3-40%). Выделяют группы пациентов с быстрым (90%) и медленным (10%) метаболизмом пропафенона. t1/2 для первой группы равно 5,5 ч, а для второй - 17,2 ч. Различия в скорости метаболизма обусловлены генетически. Применяют пропафенон в основном при наджелудочковых аритмиях, а также при желудочковых аритмиях в случае неэффективности других препаратов (назначают внутрь и иногда внутривенно). Побочные эффекты наблюдаются часто (у 1/3-1/5 пациентов). Отмечаются тошнота, рвота, запор, бронхоспазм, слабость, утомляемость и др. Выражено аритмогенное действие. Пропафенон противопоказан при выраженном нарушении проводимости, при сердечной недостаточности, кардиогенном шоке.

К этой группе можно отнести и производные фенотиазина этмозин (морацизина гидрохлорид) и этацизин. Оба являются препаратами смешанного типа действия. Этмозин сочетает в себе характеристики всех 3 подгрупп блокаторов натриевых каналов (IC, IB, IA). Этацизин блокирует не только натриевые, но и кальциевые каналы (IC, IV). Этмозин угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле, пучке Гиса и волокнах Пуркинье. Практически не изменяет скорость реполяризации. Артериальное давление и частоту сердечных сокращений незначительно повышает. Несколько улучшает коронарное кровообращение. На сократительную активность миокарда существенного влияния не оказывает. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность примерно 40%. Почти полностью метаболизируется в печени. Выделяются метаболиты почками. Препарат эффективен при желудочковых и наджелудочковых аритмиях. Однако, учитывая высокую аритмогенную активность этмозина, его рекомендуют применять только при желудочковых аритмиях в случае неэффективности других противоаритмических препаратов. Побочные эффекты наблюдаются у 2-5% больных. Отмечаются головокружение, головная боль, утомляемость, диспноэ, учащенное сердцебиение, парестезии, боли в области живота, миалгия, диарея и др. Выраженной противоаритмической активностью обладает этацизин. Оказывает угнетающее влияние на автоматизм и проводимость. Благодаря блокирующему влиянию на кальциевые каналы снижает сократительную активность миокарда. Показания и противопоказания к применению аналогичны таковым для этмозина. Побочные проявления наблюдаются чаще, чем у этмозина (головокружение, шум в ушах, нарушение зрения, парестезии и др.). Наиболее часто неблагоприятные эффекты (в том числе кардиальные и гемодинамические) наблюдаются при внутривенном введении этацизина. Поэтому более безопасно назначать препарат энтерально.

б) Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа (антагонисты кальция, блокаторы медленных кальциевых каналов; группа IV)

Ионы кальция играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Известно, что деятельность сердца и тонус кровеносных сосудов в большой степени зависят от обмена ионов кальция, в частности от вне- и внутриклеточного их распределения. Поэтому возможность управления кинетикой ионов кальция представляет значительный интерес. Одним из таких путей является блокирование кальциевых каналов. За последнее время созданы и широко применяются в медицинской практике многие блокаторы кальциевых каналов. Исходя из химической структуры, блокаторы кальциевых каналов L-типа подразделяют на следующие группы:

дифенилалкиламины (верапамил);

бензотиазепины (дилтиазем);

дигидропиридины (нифедипин, исрадипин, никардипин, нимодипин, амлодипин);

дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин).

К числу блокаторов кальциевых каналов, обладающих выраженной противоаритмической активностью (группа IV), относятся верапамил, дилтиазем и ряд других препаратов. Они эффективны также при коронарной недостаточности, а дилтиазем - и при артериальной гипертензии. Основное действие блокаторов кальциевых каналов проявляется в угнетении входящего медленного кальциевого тока (затрудняют вход внеклеточных ионов кальция внутрь клетки), обусловленном преимущественно блоком потенциалзависимых кальциевых каналов. Последние открываются при деполяризации клеточной мембраны. Следует отметить, что препараты разной структуры имеют свои места связывания в кальциевых каналах. Кальциевые каналы, регулируемые рецепторами, блокируются в меньшей степени. В итоге происходят угнетение проводимости и увеличение эффективного рефрактерного периода в предсердно-желудочковом узле (препараты мало влияют на волокна Пуркинье). Благодаря этому эффекту блокаторы кальциевых каналов препятствуют поступлению к желудочкам сердца стимулов чрезмерно высокой частоты, что нормализует их деятельность. Кроме того, блокаторы кальциевых каналов подавляют автоматизм синусно-предсердного узла, снижая скорость диастолической деполяризации (фаза 4). Преимущественное их влияние на синусно-предсердный и предсердно-желудочковый узлы обусловлено активацией обоих узлов входящим кальциевым током. Угнетение тока ионов кальция в мышечные клетки проявляется также в снижении сократимости миокарда и расширении коронарных сосудов (в меньшей степени – периферических сосудов).

К числу широко применяемых при аритмии препаратов относится верапамил. Он хорошо всасывается из кишечника. Выделяется с мочой и желчью в неизмененном виде (3-4%) и в виде конъюгатов. Применяют верапамил при суправентрикулярных аритмиях (пароксизмальной тахикардии и мерцательной аритмии) и стенокардии. Вводят внутрь и внутривенно. Возможны побочные эффекты (гипотензия, усиление сердечной недостаточности, атриовентрикулярная блокада, тошнота, рвота, головокружение, аллергические реакции).

К блокаторам кальциевых каналов, обладающим противоаритмической активностью, относится также дилтиазем. Он хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Активно ацетилируется. Дилтиазем и его метаболиты выделяются преимущественно кишечником. К побочным эффектам дилтиазема относятся головная боль, головокружение, учащенное сердцебиение, тахикардия, слабость, мышечные спазмы, отеки и др.

в) Блокаторы калиевых каналов (средства, пролонгирующие реполяризацию, увеличивающие продолжительность потенциала действия; группа III)

Одним из таких препаратов является амиодарон. Он обладает противоаритмической активностью. Эффективен также при лечении коронарной недостаточности. Противоаритмическое действие развивается медленно. При длительном применении амиодарон вызывает увеличение продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий, предсердно-желудочкового узла и желудочков. Реполяризация соответственно замедляется. На ЭКГ увеличивается интервал QT. Основой противоаритмической активности амиодарона является снижение автоматизма, проводимости и возбудимости синусно-предсердного и предсердно-желудочкового узлов. Механизм увеличения продолжительности потенциала действия связан с блоком калиевых каналов (снижается выведение ионов калия из кардиомиоцитов). Кроме того, амиодарон блокирует натриевые каналы, а также вызывает неконкурентный блокβ-адренорецепторов и в небольшой степени кальциевых каналов, т.е. сочетает свойства препаратов I, II, III и IV групп. Положительное его влияние при стенокардии связано главным образом с уменьшением потребности миокарда в кислороде. Амиодарон снижает адренергические влияния на сердце и коронарные сосуды (благодаря неконкурентному блоку α- и β-адренорецепторов), является антагонистом глюкагона и слабым блокатором кальциевых каналов. Урежает частоту сердечных сокращений и снижает артериальное давление. Несколько улучшает коронарное кровообращение, уменьшая сопротивление коронарных сосудов. Всасывается амиодарон из желудочно-кишечного тракта примерно на 50%. Вводится один раз в сутки. Максимальный эффект развивается через несколько недель. Метаболизируется в печени. Выделяется медленно, главным образом кишечником. Применяют при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях, а также при стенокардии.

Из побочных эффектов возможны диспепсические явления, чрезмерная брадикардия, предсердно-желудочковый блок, обратимое отложение микрокристаллов препарата в роговице, пигментация кожи (окрашивается в серо-голубой цвет), фотодерматиты, дисфункция щитовидной железы. Иногда развивается фиброз легких. В больших дозах может вызывать разнообразные неврологические нарушения (парестезии, тремор и др.). Следует учитывать, что после отмены препарата побочные эффекты могут сохраняться довольно длительно.

К этой же группе относится симпатолитик орнид, используемый в качестве противоаритмического средства. Он вызывает увеличение продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода в волокнах Пуркинье и мышце желудочков. Уменьшает частоту синусного ритма. Угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле. Сократимость миокарда не изменяет. Из желудочно-кишечного тракта орнид всасывается плохо, поэтому его вводят внутривенно или внутримышечно. Выводится преимущественно в неизмененном виде почками. Применяется при желудочковых аритмиях, устойчивых к другим противоаритмическим препаратам. Среди нежелательных эффектов - гипотензия, в том числе ортостатическая, тошнота, рвота, а также болевые ощущения в области околоушных желез.

К представителям этой группы можно отнести и соталол, который представляет собой смесь изомеров. L-соталол обладает неизбирательной β-адреноблокирующей активностью, а d-соталол является блокатором калиевых каналов. Таким образом, применяемый в практике рацемат соталола является противоаритмическим средством смешанного типа действия Блокируя калиевые каналы и β1,β2-адренорецепторы, он пролонгирует процесс реполяризации, угнетает автоматизм синоатриального узла, снижает проводимость и увеличивает рефрактерный период в атриовентрикулярном узле. Уменьшает частоту сердечных сокращений. Всасывается из пищеварительного тракта хорошо. Биодоступность составляет 90-100%. Выводится из организма почками в неизмененном виде. Характеризуется высокой противоаритмической эффективностью. Применяется при желудочковых и наджелудочковых аритмиях. Вводят внутрь 2 раза в сутки. Из нежелательных эффектов следует отметить аритмогенность препарата. Отмечаются также синусная брадикардия, утомляемость, диспноэ, снижение сократительной активности миокарда. На фоне почечной недостаточности частота и выраженность побочных эффектов нарастают.

Избирательные блокаторы калиевых каналов (III группа), обладающие высокой противоаритмической активностью, привлекают сейчас большое внимание. Задача заключается в создании препаратов типа амиодарона, но с минимальными отрицательными эффектами. Важно также получить соединения, не имеющие в молекуле атомов йода и не нарушающие функцию щитовидной железы.

Одним из таких препаратов является дофетилид. Он обладает избирательным и выраженным блокирующим влиянием на калиевые каналы сердца. На натриевые и кальциевые каналы, α- и β-адренорецепторы не действует. Пролонгирует эффективный рефрактерный период, удлиняет реполяризацию и соответственно увеличивает продолжительность вызванных потенциалов действия. Проводимость импульсов по желудочкам не изменяет. Оказывает небольшое отрицательное хронотропное действие. Не снижает сократительную активность миокарда. Интервал P-R и комплекс QRS не изменяются. На системную гемодинамику практически не влияет. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность > 90%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 ч, а стабильная концентрация - через 2-3 дня; t1/2 ≈ 10 ч. Частично метаболизируется в печени (около 20%). Выделяются неизмененное вещество и метаболиты преимущественно почками. Применяется дофетилид в основном при суправентрикулярных аритмиях (мерцаниях, трепетаниях предсердий). Основной недостаток препарата - возможность развития выраженных желудочковых тахиаритмий. Возможны также нарушение проводимости, брадикардия. Из некардиальных побочных эффектов отмечаются головная боль, головокружение, боли в области грудной клетки и др.

**Средства, противоаритмическое действие которых связано с их преимущественным влиянием на рецепторы эфферентной иннервации сердца**

Противоаритмическое действие веществ данной группы связано в основном с устранением или усилением эфферентных нейрогенных влияний на сердце. Осуществляется это преимущественно за счет взаимодействия веществ с адреноили холинорецепторами сердца.

а) Средства, влияющие на β-адренорецепторы кардиомиоцитов (группа II)

Как известно, важную роль в регуляции функции сердца играет адренергическая (симпатическая) иннервация. Ее возбуждение сопровождается повышением частоты и силы сокращений предсердий и желудочков. Скорость проведения импульсов в синусно-предсердном и предсердно-желудочковом узлах возрастает. Повышается автоматизм. Указанные изменения связаны с возбуждением β1-адренорецепторов сердца. Повышение тонуса адренергической иннервации и высвобождение значительных количеств адреналина из надпочечников, как и повышение чувствительности миокарда к катехоламинам, могут быть причиной аритмий сердца, поэтому в качестве противоаритмических средств большой интерес представляют β -адреноблокаторы (группа II). Широкое распространение в медицинской практике получил анаприлин (пропранолол). Его антиаритмическая активность в основном связана с тем, что он блокирует β-адренорецепторы и тем самым устраняет влияние на сердце адренергической иннервации, а также циркулирующего в крови адреналина. При этом подавляется активность синусного узла, а также эктопических очагов возбуждения. В очень высоких дозах анаприлин оказывает маловыраженное угнетающее действие на натриевые каналы, но практического значения это не имеет. В целом анаприлин урежает ритм сердечных сокращений, увеличивает эффективный рефрактерный период предсердно-желудочкового узла, уменьшает автоматизм клеток сердца, угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле и снижает возбудимость. Применение анаприлина сопровождается угнетением сократимости миокарда. Работа сердца при этом понижается. Применяют анаприлин при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях. В качестве противоаритмических средств используют также β1-адреноблокаторы (например, талинолол, атенолол, метопролол) и β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (окспренолол). Достоинством последнего является то, что он в меньшей степени угнетает сократительную активность миокарда (благодаря наличию симпатомиметического действия). При брадиаритмиях и нарушении проводимости, например, при предсердно-желудочковом блоке, могут быть эффективны вещества, стимулирующие β-адренорецепторы сердца. Уже было отмечено, что повышение тонуса адренергической иннервации облегчает проведение возбуждения по сердцу. С этой целью вводят β-адреномиметики (изадрин) или α-, β-адреномиметики (адреналина гидрохлорид), а также симпатомиметики (эфедрина гидрохлорид).

б) Средства, влияющие на м-холинорецепторы кардиомиоцитов

Существенное влияние на сердце оказывает и холинергическая иннервация. Правый блуждающий нерв вызывает угнетение синусно-предсердного узла, а левый – предсердно-желудочкового узла. При повышении тонуса блуждающих нервов происходит снижение частоты сердечных сокращений, уменьшается сократимость предсердий и, возможно, желудочков. Автоматизм клеток предсердий снижается, скорость проведения в предсердно-желудочковом узле падает. При чрезмерно высоком тонусе блуждающего нерва может возникнуть предсердно-желудочковый блок. В случае развития синусно-предсердной или предсердно-желудочковой блокады, а также при брадиаритмиях показаны вещества, устраняющие тормозные влияния блуждающих нервов на сердце, - м-холиноблокаторы. Из них иногда применяют атропин. Более целесообразно назначение четвертичных аммониевых солей атропина и скополамина (или других м-холиноблокаторов), не проникающих в ЦНС. В некоторых случаях, например, при суправентрикулярных аритмиях, возникает необходимость повысить тонус (эффект) блуждающих нервов. Из лекарственных средств для этих целей иногда используют короткодействующий антихолинэстеразный препарат эдрофоний или вазопрессорные средства из группы α-адреномиметиков (мезатон). Как известно, эдрофоний стабилизирует эндогенный ацетилхолин и тем самым усиливает вагусные влияния. Мезатон рефлекторно тонизирует блуждающие нервы в результате повышения артериального давления. Эти вещества опосредованно влияют на холинорецепторы, повышая концентрацию медиатора ацетилхолина в синаптической щели и тем самым усиливая его эффект.

**Разные средства, обладающие противоаритмической активностью**

При многих нарушениях ритма сердечных сокращений, особенно связанных с уменьшением содержания ионов калия в плазме крови (например, при применении некоторых диуретиков) и в миокарде (при передозировке сердечных гликозидов), эффективен калия хлорид. Ионы калия действуют на сердце подобно ацетилхолину или раздражению блуждающего нерва. Они вызывают урежение ритма сердечных сокращений, снижают сократительную активность, угнетают проводимость, автоматизм и возбудимость миокарда. Кардиотропное влияние ионов калия атропином не устраняется. В малых концентрациях ионы калия расширяют коронарные сосуды, а в больших - суживают их. Из желудочно-кишечного тракта ионы калия всасываются быстро и полно. Выделяются почками. Вводят растворы калия хлорида внутрь и внутривенно. При передозировке возникают парестезии, диспепсические расстройства, угнетение предсердно-желудочковой проводимости вплоть до полного блока, нарушение функции почек. Калий входит в состав ряда комбинированных препаратов, например, таблеток «Аспаркам», панангина и так называемой поляризующей смеси. Последняя состоит из калия хлорида, глюкозы и инсулина. Поляризующую смесь используют для устранения аритмий при инфаркте миокарда, эктопических аритмиях, нарушениях ритма сердечных сокращений, связанных с передозировкой сердечных гликозидов, и др. Противоаритмической активностью обладают и препараты магния (магния сульфат, магния хлорид, магния оротат, магния аспарагинат). Они особенно эффективны при гипомагниемии. Внутривенно магния сульфат (хлорид) применяют при отравлении сердечными гликозидами и при мультиформной желудочковой тахикардии. При некоторых аритмиях используют также сердечные гликозиды (преимущественно препараты наперстянки). Основное показание к их применению - суправентрикулярные тахиаритмии (пароксизмальная тахикардия, трепетание и мерцание предсердий). Механизм противоаритмического действия этих препаратов включает ряд компонентов. Так, возникающее под влиянием сердечных гликозидов замедление ритма сокращений желудочков при высокой частоте сокращений предсердий происходит в результате угнетения ими проводимости в предсердно-желудочковом узле и увеличения его эффективного рефрактерного периода. Высокая эффективность сердечных гликозидов при трепетании предсердий связана с тем, что, тонизируя блуждающий нерв, они укорачивают эффективный рефрактерный период предсердий. Это приводит к тому, что трепетание переходит в мерцание предсердий (более высокая частота сокращений, чем при трепетании). При этом на фоне увеличенного эффективного рефрактерного периода и пониженной проводимости предсердножелудочкового узла поступление импульсов к желудочкам еще больше затрудняется. Урежение ритма под влиянием сердечных гликозидов при сердечной недостаточности в значительной степени объясняется повышением тонуса блуждающих нервов, нормализацией кровообращения и устранением кардиоускоряющих рефлексов, эфферентными путями которых являются симпатические нервы. Противоаритмической активностью обладает также аденозин. По химической структуре аденозин относится к нуклеозидам, образующимся в клетках организма (за счет расщепления АМФ, АДФ, АТФ). Является медиатором/модулятором пуринергических нервов; может выполнять функции локального гормона. Взаимодействует с аденозиновыми рецепторами (А1-А4) в качестве их агониста и опосредованно через G-белки оказывает стимулирующее или угнетающее влияние на аденилатциклазу. Влияет на многие ткани, в том числе на гладкие мышцы и нервные клетки. Аденозин угнетает атриовентрикулярную проводимость (А1), расширяет коронарные сосуды (А2), угнетает сократимость миокарда (А1), угнетает агрегацию тромбоцитов (А2). Может повышать тонус бронхиол (А1). Стимулирует А3- рецепторы тучных клеток, способствуя высвобождению из них биологически активных веществ. На ЦНС оказывает угнетающее действие. Антагонистами аденозина являются метилксантины (теофиллин, кофеин), блокирующие аденозиновые рецепторы (А1 и А2). Дипиридамол, ингибирующий захват тканями аденозина, потенцирует его действие. Аденозин может быть использован для купирования суправентрикулярных тахиаритмий. Его эффект обусловлен выраженным угнетением атриовентрикулярной проводимости. Действует аденозин кратковременно; ~ 10 с. Вводят его внутривенно. Из побочных эффектов отмечается покраснение кожи лица, возможны нарушение дыхания, кратковременный атриовентрикулярный блок. Совершенно очевидно, что, помимо применения противоаритмических средств, следует попытаться установить причину аритмии и, если нет экстренных показаний, прибегнуть к каузальной терапии (например, при ревматизме - противоревматическими средствами и т.д.).