

тивним процесом при гіпоперфузії: знищення деяких міоцитів, що перебувають під загрозою ішемії, дає змогу уникнути порушення функції клітинної мембрани і ризику аритмії внаслідок некрозу. Отже, наразі невідомо, чи можуть бути клінічно корисними фармакологічні підходи для сприяння або гальмування цього процесу.

Профілактика незворотного ішемічного пошкодження<sup>4</sup> після епізоду коронарного тромбозу має вирішальне значення. Відкриття оклюзійної артерії необхідно досягти якомога швидше. Якщо це можливо, проведення *ангіопластики* (виконується за допомогою катетера з надувною кулькою біля його кінчика з уведенням антагоніста глікопротеїну Пб/Ша – див. розд. 25 – для запобігання реоклюзії) є дещо ефективнішим, ніж застосування тромболітичних препаратів, які є ефективною альтернативою, якщо ангіопластика недоступна. Основними лікарськими засобами при інфаркті міокарда (див. рис. 22.8) є препарати для поліпшення серцевої функції шляхом підтримки оксигенації та зменшення навантаження на серце, а також лікування болу і запобігання подальшого тромбозу. Вони використовуються в поєднанні і включають:

- комбінацію тромболітика, антитромбоцитарного (ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель) та антикоагулянтного (препарати гепарину) засобу для відкриття заблокованої артерії й попередження повторної оклюзії (див. розд. 25);
- кисень у разі артеріальної гіпоксії;
- опіоїди (використовують разом із антиеметиками) для контролю болу та зменшення симпатичної активності;
- органічні нітрати;
- β-адреноблокатори;
- інгібітори АПФ або БРА (розд. 23).

β-Адреноблокатори зменшують потребу міокарда в кисні та покращують метаболічні процеси в серці, їх використовують при стабілізації стану пацієнта. Інгібітори АПФ та БРА полегшують роботу серця та покращують виживання, як і відкриття вінцевої артерії (проведення ангіопластики або тромболізу) та антитромбоцитарні лікарські засоби.

### ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВУ ФУНКЦІЮ

Препарати, що чинять основну дію на серце, можна поділити на три групи.

1. *Препарати, що впливають безпосередньо на клітини міокарда.* До них належать:

- а) автономні нейромедіатори та супутні препарати;

- б) антиаритмічні препарати;
- в) серцеві глікозиди та інші іотропні препарати;
- г) різні препарати і гормони; їх розглянуто в інших розділах (наприклад, **доксорубіцин**, розд. 57; тироксин, розд. 35; глюкагон, розд. 32).

2. *Препарати, що впливають на серцеву функцію опосередковано.* Вони діють в інших місцях судинної системи. Деякі антиангінальні препарати (наприклад нітрати) належать до цієї категорії, як і багато лікарських засобів, які використовуються для лікування серцевої недостатності (наприклад, діуретики та інгібітори АПФ).

3. *Антагоністи кальцію.* Вони впливають на серцеву функцію прямою дією на клітини міокарда, а також опосередковано, розслаблюючи гладкі м'язи судин.

### АНТИАРИТМІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Класифікація антиаритмічних лікарських засобів базується на електрофізіологічних ефектах, запропонованих Воганом Вільямсом (Vaughan Williams) в 1970 р. (табл. 22.1). Вона забезпечує хорошу відповідну точку для обговорення механізмів дії препаратів, хоча багато з них не вписуються в цю класифікацію (табл. 22.2). Крім того, невідкладне лікування гострих аритмій здійснюється фізичними засобами (наприклад, прекардіальний удар або електрична кардіоверсія шляхом впливу електричного струму на грудну клітку або через імплантований пристрій) замість лікарських засобів.

Препарати поділяють на чотири класи (табл. 22.1).

- Клас I: препарати, що блокують чутливі до збудження натрієві канали. Вони поділяються на: Ia, Ib та Ic.
- Клас II: антагоністи β-адренорецепторів.
- Клас III: препарати, які істотно подовжують потенціал дії кардіоміоцитів.
- Клас IV: антагоністи кальцію.

Фази потенціалу дії, на які кожен з цих класів препаратів чинить свій основний вплив, показано на рис. 22.9.

### МЕХАНІЗМ ДІЇ

#### Препарати I класу

Препарати I класу блокують натрієві канали, як це роблять місцеві анестетики, зв'язуючись з певними ділянками (див. розд. 4 і 44). Оскільки це пригнічує поширення імпульсу в багатьох збудливих клітинах, цю дію назвали «мембраностабілізація» – термін, якого краще уникати зараз, коли йдеться про іонний механізм. Характерним впливом на потенціал дії є зниження максимальної швидкості деполяризації під час фази 0.

- ▼ Причиною подальшого поділу цих препаратів на класи Ia, Ib і Ic є те, що старіші лікарські засоби,

<sup>4</sup> «Незворотні» з огляду на сучасні технології; клітинна терапія на основі серцевих стовбурових клітин була терапевтично застосована і дає великі надії на майбутнє.

**Таблиця 22.1** Класифікація антиаритмічних лікарських засобів (В. Вільямс)

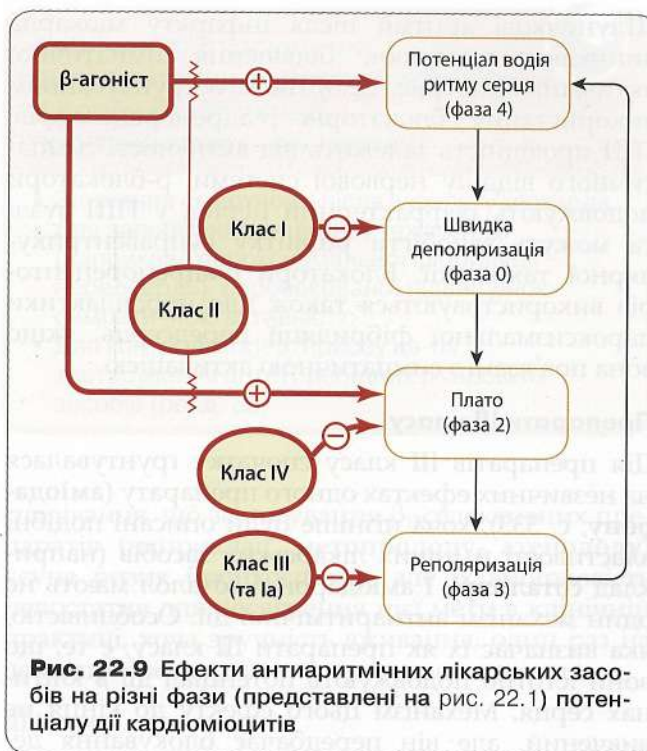
Клас	Препарат	Механізм дії
Ia	Дизопірамід	Блокада натрієвих каналів (помірно виражене пригнічення деполяризації, збільшення тривалості реполяризації)
Ib	Лідокаїн	Блокада натрієвих каналів (незначне пригнічення деполяризації, зменшення тривалості реполяризації)
Ic	Флекаїнід	Блокада натрієвих каналів (виражене пригнічення реполяризації, зменшення тривалості реполяризації)
II	Пропранолол	Блокада $\beta$ -адренорецепторів
III	Аміодарон, соталол	Блокада калієвих каналів
IV	Верапаміл	Блокада кальцієвих каналів

**Таблиця 22.2** Антиаритмічні препарати, некласифіковані за системою В. Вільямса

Препарат	Застосування
Атропін	Синусова брадикардія
Адреналін (епінефрин)	Зупинка серця
Ізопреналін	Серцева блокада
Дигоксин	Фібриляція передсердь з високою частотою
Аденозин	Суправентрикулярна тахікардія
Кальцію хлорид	Шлуночкова тахікардія на тлі гіперкаліємії
Магнію хлорид	Фібриляція шлуночків, дигіталісна інтоксикація

хінідин і прокаїнамід (клас Ia), чинять відмінні ефекти від багатьох нещодавно розроблених, хоча всі вони мають один і той самий основний механізм дії. Часткове пояснення цих функціональних відмінностей походить від електрофізіологічних змін при блокаді натрієвих каналів, які здійснюють різні препарати I класу.

Основна ознака – *блокада каналів, залежних від використання*. Саме ця характеристика дає змогу всім препаратам I класу блокувати високочастотне збудження міокарда, що супроводжує тахіаритмії, не перешкоджаючи серцю битися при нормальній частоті. Натрієві канали існують у трьох окремих функціональних станах: спокою, відкриті та інактивовані (див. розд. 4). Канали швидко змінюють стан від спокою до відкритого у відповідь на деполяризацію; це називається *активація*. Підтримується деполяризація, як при ішемії в м'язах, яка змушує канали повільніше змінювати стан від відкритого до інактивованого, а

**Рис. 22.9** Ефекти антиаритмічних лікарських засобів на різні фази (представлені на рис. 22.1) потенціалу дії кардіоміоцитів

мембрана в період рефрактерності має бути повторно відкрита на деякий час, щоб відновити канал до стану спокою, перш ніж його можна буде активувати знову. Препарати I класу найміцніше зв'язуються з каналами, коли ті перебувають у відкритому або інактивованому стані, слабше – із каналами в стані спокою. Отже, їх дія показує властивість «залежність від використання» (тобто чим частіше активуються канали, тим більший ступінь блокування).

Препарати класу Ib, наприклад *лідокаїн*, асоціюють і швидко дисоціюють при нормальному серцевитті. Препарат зв'язується з відкритими каналами під час фази 0 потенціалу дії (впливає на швидкість зростання дуже мало, але залишає багато каналів заблокованими до того часу, коли потенціал дії досягне свого піку).

Дисоціація відбувається під час настання наступного потенціалу дії за умови, що серцевий ритм нормальний. Передчасне скорочення буде перерване, оскільки канали все ще заблоковані. Крім того, препарати класу Ib вибірково зв'язуються з інактивованими каналами і таким чином блокують їх переважно в той час, коли клітини деполяризуються, наприклад при ішемії.

Препарати класу Ic, наприклад *флекаїнід* та *енкаїнід*, асоціюють та дисоціюють набагато повільніше, створюючи стійкий блок, який не змінюється залежно від серцевого циклу. Вони значно уповільнюють проведення імпульсу волокнами Пуркінє.

Препарати класу Ia, такі як *хінідин*, *прокаїнамід*, *дизопірамід*, за своїми властивостями стоять посередині між класами Ib та Ic, проте вони подовжують реполяризацію, хоча і дещо слабше, ніж препарати III класу (див. далі).

### Препарати II класу

II клас включає блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (наприклад *метопролол*).

Адреналін спричиняє аритмію через вплив на водія серцевого ритму та на повільний потік  $\text{Ca}^{2+}$  всередину клітини (див. с. 326–327).

Шлуночкові аритмії після інфаркту міокарда виникають унаслідок збільшення симпатичної активації (див. рис. 22.8), це є обґрунтуванням використання блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів. ПШ провідність залежить від активності симпатичного відділу нервової системи,  $\beta$ -блокатори подовжують рефрактерний період у ПШ вузлі та можуть запобігти розвитку суправентрикулярної тахікардії. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів використовуються також для профілактики пароксизмальної фібриляції передсердь, якщо вона пов'язана з симпатичною активацією.

### Препарати III класу

Дія препаратів III класу спочатку ґрунтувалася на незвичних ефектах одного препарату (**аміодарону**, с. 333), хоча пізніше були описані подібні властивості й інших лікарських засобів (наприклад **соталолу**). І аміодарон, і соталол мають не один механізм антиаритмічної дії. Особливістю, яка визначає їх як препарати III класу, є те, що вони істотно подовжують потенціал дії в клітинах серця. Механізм цього ефекту до кінця не вивчений, але він передбачає блокування деяких калієвих каналів, що беруть участь у реполяризації кардіоміцитів, включаючи зовнішній (відкладений) прямиий. Подовження потенціалу дії збільшує рефрактерний період, враховуючи виражену і різноманітну антиаритмічну активність, наприклад перериваючи повторні тахікардії та пригнічуючи ектопічну активність. Однак препарати, які подовжують потенціал дії кардіоміцитів (клінічно виявляється як подовжений інтервал Q-T на ЕКГ; див. раніше), можуть парадоксально виявляти *проаритмічні* ефекти, зокрема спричиняти поліморфну форму шлуночкової тахікардії, яка називається (дещо примхливо) «*torsade de pointes*», піруетна тахікардія (оскільки вигляд графіка ЕКГ, як кажуть, нагадує цю фігуру балету: поступова зміна амплітуди та скручування комплексів QRS навколо ізоелектричної лінії). Таке порушення ритму виникає частіше у пацієнтів, котрі вживають інші лікарські засоби, які можуть подовжити інтервал Q-T, включаючи деякі антипсихотичні препарати; ті, що спричиняють порушення електролітів, які беруть участь у реполяризації (наприклад, гіпокаліємія, гіперкальціємія); або осіб зі спадковим подовженим інтервалом Q-T (синдром Романо-Ворда)<sup>5</sup>. Механізм аритмії до кінця не вивчений; можливо, це пов'язано із підвищеною дисперсією реполяризації (тобто відсутністю просторової

однорідності) і збільшенням надходження  $\text{Ca}^{2+}$  під час тривалого потенціалу дії, що призводить до збільшення післядеполяризації.

### Препарати IV класу

Препарати IV класу діють шляхом блокування потенціалзалежних кальцієвих каналів. Препарати IV класу (наприклад **верапаміл**) як антиаритмічні засоби діють на канали L-типу і сповільнюють провідність у ПП та ПШ вузлах, де потенціал дії залежить від потоку  $\text{Ca}^{2+}$  усередину, уповільнюючи частоту серцевих скорочень та зупиняючи суправентрикулярну тахікардію, вони спричиняють часткову блокаду ПШ вузла. Препарати IV класу скорочують плато потенціалу дії та зменшують силу серцевих скорочень. Зменшуючи надходження  $\text{Ca}^{2+}$ , тривалість післядеполяризації скорочується і таким чином пригнічується ектопічне збудження. Функціонально відмінні класи потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу розташовані в серці та гладких м'язах судин, і блокатори кальцієвих каналів L-типу, які діють в основному на гладкі м'язи судин (наприклад **ніфедіпін**), опосередковано підвищують симпатичний тонус за допомогою їх гіпотензивного ефекту, зумовлюючи рефлекторну тахікардію.

### ОСОБЛИВОСТІ ОКРЕМИХ ПРЕПАРАТІВ

#### Хінідин, прокаїнамід і дизопірамід (клас Ia)

Хінідин і прокаїнамід, які нині в основному становлять історичний інтерес, фармакологічно схожі. **Дизопірамід** нагадує хінідин, має атропіновий ефект, відмінний від дії препаратів класу Ia, і тому може спричинити порушення зору, сухість у роті, запори і затримку сечовипускання. Він має більш негативну інотропну дію, ніж хінідин, але рідше зумовлює реакції гіперчутливості.

#### Лідокаїн (клас Ib)

**Лідокаїн**, також відомий як місцевий анестетик (див. розд. 43), при внутрішньовенному введенні застосовувався для лікування і профілактики шлуночкових аритмій у післяінфарктному періоді, але нині рідко використовується. Майже повністю виводиться з системи кровообігу при пресистемному метаболізмі (розд. 10) і тому не може застосовуватись перорально (хоча при введенні в порожнину рота для місцевої анестезії він може засвоїтись безпосередньо в системний кровотік та спричинити системні ефекти). Період напіввиведення становить близько 2 год, проте елімінація уповільнюється, якщо зменшується печінковий кровотік, наприклад за рахунок зниження серцевого викиду після інфаркту міокарда або на тлі вживання препаратів, які знижують серцевий викид ( $\beta$ -блокаторів). Доза має бути відповідно зменшена, щоб запобігти накопиченню та токсичності. Справді, його кліренс використовується для оцінювання притоку крові, аналогічно застосуванню кліренсу параамі-

<sup>5</sup> 5-річна дівчинка почала втрачати свідомість, з віком цих випадків поменшало. На ЕКГ виявили подовжений інтервал Q-T. У 18 років вона знепритомніла, коли бігла за автобусом. Коли їй було 19, вона емоційно виступала в прямому ефірі телепрограми та раптово померла. Молекулярна основа цього рідкісного спадкового розладу тепер відома. Патологія спричинена мутацією в кодуванні гена для певного каналу калію, що називається *HERG*, або іншого гена, *SCN5A*, який кодує натрієвий канал і порушення якого призводить до втрати інактивації потоку  $\text{Na}^+$  (Див.: Welsh & Hoshi, 1995, коментар).

### Клінічне застосування антиаритмічних препаратів I класу

- Клас Ia (наприклад дизопірамід):
  - шлуночкові аритмії;
  - профілактика рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь, що є наслідком надмірної вагальної активності.
- Клас Ib (наприклад внутрішньовенний лідокаїн):
  - нині рідко використовується.
- Клас Ic:
  - для профілактики пароксизмальної фібриляції передсердь (**флекаїнід**);
  - періодичні пароксизмальні тахіаритмії, пов'язані з аномальними шляхами проведення (наприклад синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта).

ногіпурової кислоти (ПАГ) для вимірювання кровотоку нирок.

Несприятливі ефекти лідокаїну обумовлені переважно його впливом на центральну нервову систему і включають сонливість, дезорієнтацію і судоми. Через відносно короткий період напіввиведення концентрація в плазмі може бути скоригована досить швидко шляхом зміни швидкості інфузії.

### Флекаїнід та енкаїнід (клас Ic)

Флекаїнід та енкаїнід пригнічують шлуночкові ектопічні скорочення. Вони мають тривалу дію і знижують частоту шлуночкових ектопічних скорочень при пероральному вживанні. Однак у клінічних випробуваннях ці засоби несподівано збільшили частоту раптової смерті, пов'язаної з фібриляцією шлуночків після інфаркту міокарда, тому вони більше не використовуються при такому стані. Цей інтуїтивно зрозумілий результат мав глибокий вплив на те, як клініцисти та дослідники ліків розглядають використання, здавалося б, розумних проміжних кінцевих точок (у цьому випадку зменшення частоти шлуночкових ектопічних скорочень) як доказ ефективності в клінічних випробуваннях.

### Блокатори $\beta$ -адренорецепторів (II клас)

$\beta$ -Адреноблокатори розглядаються в розд. 15. Застосування  $\beta$ -адреноблокаторів показано при порушеннях ритму. **Пропранолол**, як і кілька інших препаратів цієї групи, має деякі ефекти I класу на додаток до блокування  $\beta$ -адренорецепторів. Це може сприяти його антиаритмічній дії, хоча, ймовірно, не дуже істотно, оскільки ізомер з незначним  $\beta$ -антагоністичним впливом виявляє слабку антиаритмічну активність, незважаючи на подібні до засобів I класу ефекти.

Несприятливі ефекти включають бронхоспазм у пацієнтів з бронхіальною астмою, негативний інотропний ефект, брадикардію і втому. Було

### Клінічне застосування антиаритмічних препаратів II класу (наприклад, пропранололу, тимололу)

- Зниження смертності після інфаркту міокарда.
- Для запобігання рецидиву тахіаритмії (наприклад пароксизмальної фібриляції передсердь), спровокованої підвищеною симпатичною активністю.
- Для контролю гіпертиреозу на тлі застосування антитиреоїдних лікарських засобів (розд. 35).

сподівання, що застосування  $\beta_1$ -селективних препаратів (наприклад, **метопрололу**, **атенололу**) усуне ризик бронхоспазму, але їх вибірковість недостатня для досягнення цієї мети в клінічній практиці, хоча зручність вживання, один раз на день, призвела до їх широкого застосування.

### III Клас

**Аміодарон** – високоефективний лікарський засіб для лікування аритмій (див. блок на с. 334). Як і при вживанні інших препаратів, що перешкоджають реполяризації серця, важливо стежити за концентраціями електролітів у плазмі (особливо  $K^+$ ). На жаль, деякі особливості ускладнюють його використання. Він широко захоплюється тканинами, має тривалий період напіввиведення (10–100 днів) і накопичується в організмі при введенні повторних доз. З цієї причини використовується навантажувальна доза, при загрозливих для життя аритміях – застосовується внутрішньовенно в центральну вену (спричиняє флебіт, якщо вводити в периферійну вену). Несприятливі ефекти численні і серйозні; вони включають фоточутливі висипання і сіре/сінюшне забарвлення шкіри; порушення функції щитоподібної залози (гіпо- і гіпертиреоз, пов'язані з вмістом йоду в препараті); легеневий фіброз, який розвивається поволі, але може бути незворотним; відкладення в рогівці; неврологічні та шлунково-кишкові розлади, зокрема гепатит. Викликає подив (оскільки препарат затримує реполяризацію і подовжує інтервал Q–T), але повідомлення про *піруетну тахікардію* (*torsades de pointes*) не характерні. **Дронедарон** належить до бензофурану з дещо різним впливом на окремі іонні канали. Він не включає йод, його розробили, щоб зменшити ліпофільність порівняно з аміодароном, сподіваючись на зниження негативного впливу на щитоподібну залозу і зменшення легеневої токсичності. Період його напіввиведення коротший, ніж у аміодарону, його застосовують для підтримки синусового ритму після кардіоверсії при фібриляції передсердь, але в крайньому випадку з міркувань безпеки: він збільшує ризик розвитку інсульту, серцевої недостатності та смерті від серцево-су-

### Клінічне використання антиаритмічних лікарських засобів III класу



- **Аміодарон:** тахікардія, асоційована з синдромом Вольфа–Паркінсона–Вайта (WPW-синдромом). Він також ефективний при суправентрикулярних та шлуночкових тахіаритміях, проте має серйозні небажані наслідки.
- Рацемічний **соталол** має властивості препаратів II та III класу. Його використовують для лікування суправентрикулярних аритмій, він пригнічує шлуночкові ектопічні осередки збудження та короткі епізоди шлуночкової тахікардії.

динних захворювань у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь і факторами ризику розвитку судинних процесів, тож є небезпечним для таких пацієнтів (Connolly et al., 2011).

**Соталол** – це неселективний антагоніст  $\beta$ -адренорецепторів, він є L-ізомером. На відміну від інших антагоністів  $\beta$ -рецепторів, він подовжує потенціал дії та інтервал Q-T, затримуючи повільний зовнішній потік  $K^+$ . Цей ефект властивий як L-, так і D-ізомерам III класу. Рацемічний соталол (комбінація D- та L-ізомерів) виявляється дещо менш ефективним, ніж аміодарон у запобіганні хронічних небезпечних для життя шлуночкових тахіаритмій. Він може спричинити пірветну тахікардію; корисний для пацієнтів, яким  $\beta$ -блокатори не протипоказані. Важливим є пильний моніторинг  $K^+$  плазми.

### Верапаміл і дилтіазем (IV клас)

Верапаміл застосовується ентерально. (Внутрішньовенні препарати існують, але небезпечні й майже ніколи не використовуються.) Він має період напіввиведення 6–8 год і зазнає досить значного метаболізму при першому проходженні, що більше притаманно для ізомера, який відповідає за його кардіальні ефекти. Препарат з повільним вивільненням застосовується 1 раз на добу, але він менш ефективний для профілактики аритмій, ніж регулярне вживання препарату, оскільки біодоступність кардіоактивного ізомера знижується через низьку концентрацію внаслідок печінкового метаболізму. Якщо верапаміл додають до дигоксину в пацієнтів з погано контрольованою фібриляцією передсердь, то дозу дигоксину слід зменшити і через кілька днів перевірити його концентрацію в плазмі, оскільки верапаміл витісняє дигоксин з місць зв'язування в тканинах і зменшує його ниркову елімінацію, отже, є ризик накопичення дигоксину і розвитку токсичності.

- ▼ Верапаміл протипоказаний пацієнтам з синдромом Вольфа–Паркінсона–Вайта (синдромом попереднього збудження, спричиненим проведенням

електричного імпульсу додатковим шляхом між передсерддями і шлуночками, анатомічно відрізняється від фізіологічного провідного шляху, визначає схильність до розвитку тахікардії) і неефективний та небезпечний при шлуночкових аритміях. Побічні ефекти верапамілу та дилтіазему розглянуто в розділі про блокатори кальцієвих каналів.

**Дилтіазем** схожий на верапаміл, але має відносно більший вплив на гладкі м'язи, менше уповільнює ритм (кажуть, що це «нейтральна ставка»).

### Аденозин (не представлений у класифікації Вогана Вільямса)

Аденозин виробляється ендогенно і є важливим хімічним медіатором (розд. 17) з впливом на дихання, серцевий і гладкі м'язи, вагальні аферентні нерви і на тромбоцити, на додаток до впливу на провідну систему серця, що лежить в основі його терапевтичного використання. Рецептор  $A_1$  відповідає за вплив аденозину на ПШ вузол. Ці рецептори пов'язані з тими самими калієвими каналами кардіоміоцитів, які активуються ацетилхоліном, а аденозин спричиняє гіперполяризацію тканин провідної системи серця і, відповідно, уповільнює швидкість зростання потенціалу дії водія серцевого ритму. Він вводиться внутрішньовенно, щоб припинити суправентрикулярну тахікардію, якщо цей ритм зберігається, незважаючи на маневри, такі як масаж сонних артерій для підвищення вагального тону. Аденозин значною мірою замінив верапаміл для цієї мети, оскільки він більш безпечний завдяки своєму короткочасному впливу. Особливості фармакокінетики аденозину: він транспортується специфічним нуклеозидом еритроцитів і метаболізується ферментами на люменальній поверхні судинного ендотелію. Вплив внутрішньовенної болюсної дози аденозину триває лише 20–30 с. Після того, як суправентрикулярна тахікардія припинилась, у пацієнта зазвичай залишається синусовий ритм, хоча аденозину більше немає в плазмі. Його короткочасні небажані ефекти включають біль у грудній клітці, задишку, запаморочення і нудоту. **Регаденосон** – агоніст аденозинових рецепторів  $A_{2A}$ , який застосовується для діагностики при використанні фармакологічних стрес-тестів (згадується далі, с. 337). Вважається, що його перевагами над аденозином є вибірковість і коротка тривалість дії. Він має період напіввиведення від 2 до 3 хвилин і вводиться болюсно.

**Теофілін** та інші ксантини (розд. 17 і 28) блокують аденозинові рецептори і пригнічують дію внутрішньовенного аденозину, тоді як **дипіридамо**л (вазодилататор і антитромбоцитарний препарат; див. с. 337 і розд. 24) блокує механізм нуклеозидного засвоєння, збільшуючи аденозин і подовжуючи його несприятливі ефекти. Обидві ці взаємодії клінічно важливі.

### Клінічне застосування антиаритмічних лікарських засобів IV класу



- **Верапаміл** – основний препарат, який використовується:
  - для профілактики рецидиву пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії;
  - зниження частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів з фібриляцією передсердь, за умов відсутності WPW-синдрому або пов'язаного з ним розладу.
- **Дилтіазем** схожий на верапаміл.
- **Верапаміл** раніше застосовували внутрішньовенно для припинення суправентрикулярної тахікардії; зараз він рідко використовується для цього, оскільки **аденозин** безпечніший. (Верапаміл іноді використовується для лікування артеріальної гіпертензії та/або стенокардії, особливо в тому випадку, коли бажано уповільнити серцевий ритм, але протипоказані β-блокатори.)

### ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ЗБІЛЬШУЮТЬ СИЛУ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ

#### СЕРЦЕВІ ГЛІКОЗИДИ

Серцеві глікозиди отримують з наперстянки (*Digitalis* spp.) і схожих рослин. Вільям Візерінг (*Withering*) писав про використання наперстянки в 1775 р.: «вона має владу над рухом серця якоюсь мірою, але не спостерігається в будь-якій іншій терапії...». Наперстянка містить кілька серцевих глікозидів з подібними властивостями. Їх основна хімічна структура складається з трьох компонентів: вуглеводної частки, стероїду і лактонового кільця. Лактон необхідний для активності, інші частини молекули в основному визначають потенцію і фармакокінетичні властивості. В терапії найважливішим серцевим глікозидом є **дигоксин**.

Ендогенний дигіталісоподібний фактор викликає суперечки майже пів століття. Є докази існування у ссавців ендогенного дигіталісоподібного фактора, схожого на **убаїн**, серцевого глікозиду короткої дії, який має вплив на скоротливу функцію серця (див.: Schoner & Scheiner-Bobis, 2007; Blaustein et al., 2016). Ендогенні кардіотонічні стероїди спочатку вважалися важливими в регуляції транспортування натрію в нирках і артеріального тиску, але також були залучені в регулювання росту клітин, диференціації, апоптозу, фіброзу, модуляції імунітету і вуглеводного обміну, а також контролю функції центральної нервової системи (Bagrov et al., 2009).

#### Дія та побічні ефекти

Глікозиди виявляють основну дію на серце, але деякі з несприятливих ефектів – екстракардіаль-

ні, включаючи нудоту, блювоту, діарею і порушення свідомості. Серцеві ефекти такі:

- уповільнення частоти серцевих скорочень і зниження швидкості проведення через ПШ вузол за рахунок підвищеної вагальної активності;
- підвищення сили скорочення міокарда;
- порушення ритму, особливо:
  - блокада ПШ провідності;
  - підвищена ектопічна активність.

Побічні ефекти виникають часто і можуть бути серйозними. Одним з головних недоліків глікозидів при клінічному використанні є вузький діапазон між ефективністю і токсичністю (вузький терапевтичний індекс).

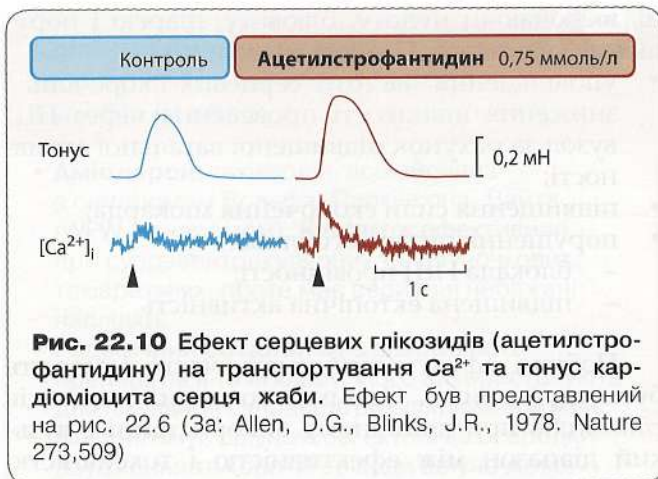
#### Механізм дії

Механізмом, завдяки якому серцеві глікозиди збільшують силу серцевих скорочень (позитивний інотропний ефект), є пригнічення  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насоса в кардіоміоцитах. Це приводить до збільшення концентрації іонів  $\text{Na}^+$  і вторинного зростання концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  (див. далі). Серцеві глікозиди зв'язуються з ділянкою на позаклітинній частині  $\alpha$ -субодиниці  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази і корисні для вивчення цього транспортера. Молекулярний механізм підвищення вагального тону (негативний хронотропний ефект) невідомий, але також може бути пов'язаний з інгібуванням  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насоса.

#### Частота серцевих скорочень і ритм

Серцеві глікозиди уповільнюють, а у вищих концентраціях можуть блокувати ПШ провідність за рахунок збільшення тону блукального нерва. Вони мають позитивний ефект при фібриляції передсердь з високою частотою. Якщо швидкість шлуночків надмірно висока, час для діастолічного наповнення недостатній, тому уповільнення частоти серцевих скорочень шляхом часткового блокування ПШ провідності збільшує об'єм викиду шлуночків та забезпечує ефективний ритм їх скорочення, навіть якщо фібриляція передсердь зберігається. Дигоксин може зупинити пароксизмальну передсердну тахікардію за рахунок впливу на ПШ провідність, хоча аденозин (див. раніше) зазвичай краще підходить для цієї ситуації.

Токсичні концентрації глікозидів порушують синусовий ритм. Це може відбуватися при терапевтичних концентраціях дигоксину в плазмі або при незначному перевищенні дози. Може виникнути ПШ блокада, а також екстрасистолія. Оскільки обмін  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  є електрогенним, інгібування насоса глікозидами спричиняє деполяризацію, схильність до порушень серцевого ритму. Крім того, збільшення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  зумовлює подовження післядеполяризації, що приводить спочатку до парних скорочень (бігеміні), в яких нормальний шлуночковий удар супроводжується екстрасистолічним скороченням; може



виникнути шлуночкова тахікардія та в подальшому фібриляція шлуночків.

### Сила серцевих скорочень

Глікозиди спричиняють значне збільшення напруження в ізольованих препаратах серцевого м'яза. На відміну від катехоламінів, вони не прискорюють релаксацію (порівняйте рис. 22.6 з рис. 22.10). Підвищене напруження зумовлене збільшенням концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  (див. рис. 22.10). Потенціал дії мало змінюється, і повільний внутрішньоклітинний потік також, тому зростання транспортування  $\text{Ca}^{2+}$ , ймовірно, відображає більше вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з внутрішньоклітинних запасів. Найбільш вірогідним є такий механізм (див. також розд. 4):

1. Глікозиди пригнічують  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос.
2. Зростання концентрації  $\text{Na}^+$  уповільнює екструзію  $\text{Ca}^{2+}$  через  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  канал, оскільки збільшення іонів  $\text{Na}^+$  зменшує спрямований усередину градієнт для  $\text{Na}^+$ , це призводить до екструзії  $\text{Ca}^{2+} - \text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ .
3. Збільшений рівень іонів  $\text{Ca}^{2+}$  зберігається в саркоплазматичному ретикулумі й тим самим збільшує кількість  $\text{Ca}^{2+}$  при кожному потенціалі дії.

### Ефект позаклітинного калію

Вплив серцевих глікозидів збільшується, якщо зменшується концентрація  $\text{K}^+$  у плазмі, через зниження конкуренції зв'язування калію в ділянці  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  фази. Це клінічно важливо, оскільки багато діуретиків, які часто використовуються для лікування серцевої недостатності (розд. 30), знижують рівень  $\text{K}^+$  у плазмі, тим самим збільшуючи ризик аритмії, індукованої глікозидами.

### Фармакокінетичні аспекти

Дигоксин застосовують ентерально або в невідкладних ситуаціях внутрішньовенно. Це полярна молекула; основний шлях елімінації через нирки за участі глікопротеїну Р (розд. 9), що приводить до клінічно значних взаємодій з іншими препаратами, які використовуються для лікування серцевої недостатності, такими як **спіронолактон**,

### Клінічне використання серцевих глікозидів (наприклад дигоксину)

- Уповільнення частоти скорочення шлуночків при фібриляції передсердь.
- Лікування серцевої недостатності у пацієнтів із симптомами патології із застосуванням діуретиків та інгібіторів АПФ (розд. 23).

і з антиаритмічними засобами, такими як **верапаміл** і **аміодарон**. У пацієнтів з нормальною функцією нирок період напіввиведення становить приблизно 36 год, але він значно довший у пацієнтів похилого віку й у тих, хто має ниркову недостатність. У такому разі дозу потрібно зменшити. Навантажувальна доза застосовується в невідкладних ситуаціях. Терапевтичний діапазон концентрації плазми, нижче якого дигоксин навряд чи буде ефективним і вище якого істотно підвищується ризик токсичності, досить вузький (1–2,6 нмоль/л). Визначення концентрації дигоксину в плазмі корисно проводити за підозри на недостатню ефективність або прояви токсичності.

### ІНШІ ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ПОСИЛЮЮТЬ СКОРОТЛИВІСТЬ МІОКАРДА

Деякі агоністи  $\beta$ -адреноцепторів, наприклад **добутамін**, використовуються для лікування гострої, але потенційно зворотної серцевої недостатності (наприклад, після операції на серці або в деяких випадках кардіогенного чи септичного шоку) з огляду на їх позитивну інотропну дію. Добутамін рідше спричиняє тахікардію, ніж інші агоністи адренорецепторів  $\beta_1$ . Застосовується внутрішньовенно для короточасного лікування гострої серцевої недостатності або для проведення фармакологічного стрес-тесту та ехокардіографії. **Глюкагон** також підвищує скоротливість міокарда за рахунок збільшення синтезу цАМФ і застосовується у пацієнтів з гострою серцевою дисфункцією внаслідок передозування антагоністів  $\beta$ -адренорецепторів.

Інгібітори специфічного для серця підтипу (ШІ типу) фосфодіестерази, ферменту, що відповідає за внутрішньоклітинну деградацію цАМФ, підвищують скоротливість міокарда. Отже, як і агоністи  $\beta$ -адреноцепторів, вони збільшують внутрішньоклітинну цАМФ і можуть спричинити аритмію з тієї ж причини. До препаратів цієї групи належать **амринон** і **мілринон**. Вони покращують гемодинамічні показники у пацієнтів із серцевою недостатністю, але парадоксально погіршують виживання, ймовірно через аритмії; як, наприклад, енкаїнід/флекаїнід (див. с. 333) – на цю невідповідність відреагували клініцисти та дослідники.

### АНТИАНГІНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Механізм стенокардитичного болю розглянуто раніше. Стенокардію лікують за допомогою пре-