МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АРИТМИЙ

Этиологические причины аритмий сердца

- ИБС
- ГБ
- Митральные пороки

60-80%

- Аритмии «здоровых» — 5-20%
- Эндокринная патология — 10-15%
- Перикардиты
- КМП
- Легочное сердце

Общая характеристика ААТ

- Эффективность - - 30-70%
- Аритмогенность - - 10-15%
- Сложности терапии при наличии органической патологии сердца (пороки, аневризмы и др.) , в раннем детском возрасте, электролитных нарушениях

Показания к назначению ААТ

Группы больных	Симптоматика	Прогноз	Лечение показано
1	**Имеется**	**Неблагоприятный (ЖТ п/ИМ)**	**Да**
2	**Имеется**	**Благоприятный (НЖТ с хорошей гемодинамикой и редкими приступами)**	**Да, в зависимости от тяжести**
3	**Не имеется**	**Неблагоприятный (ЖА п/ИМ, СН, ГБ)**	**Да**
4	**Не имеется**	**Благоприятный (аритмии здоровых)**	**Нет**

Механизмы антиаритмического действия ААП

- Изменять скорость проведения возбуждения
- Изменять рефрактерные периоды ткани
- Предотвращать появление триггерных факторов
- Предотвращать внезапное изменение ЧСС
- Предотвращать появление или изменять автоматизм
- Блокировать или активировать каналы клеточных мембран
- Влиять на деятельность рецепторов мембран

Факторы, определяющие назначение ААП

- Наличие органической патологии
- Возраст пациента
- Характер и механизм аритмии
- Временные характеристики возникновения аритмии
- Состояние ВНС пациента
- Состояние ЭФИ свойств проводящей системы пациента
- Фармакокинетика препарата
- ЭФИ свойства препарата
- Гемодинамические эффекты препарата
- Побочные действия препарата
- Проаритмические свойства
- Лекарственное взаимодействие

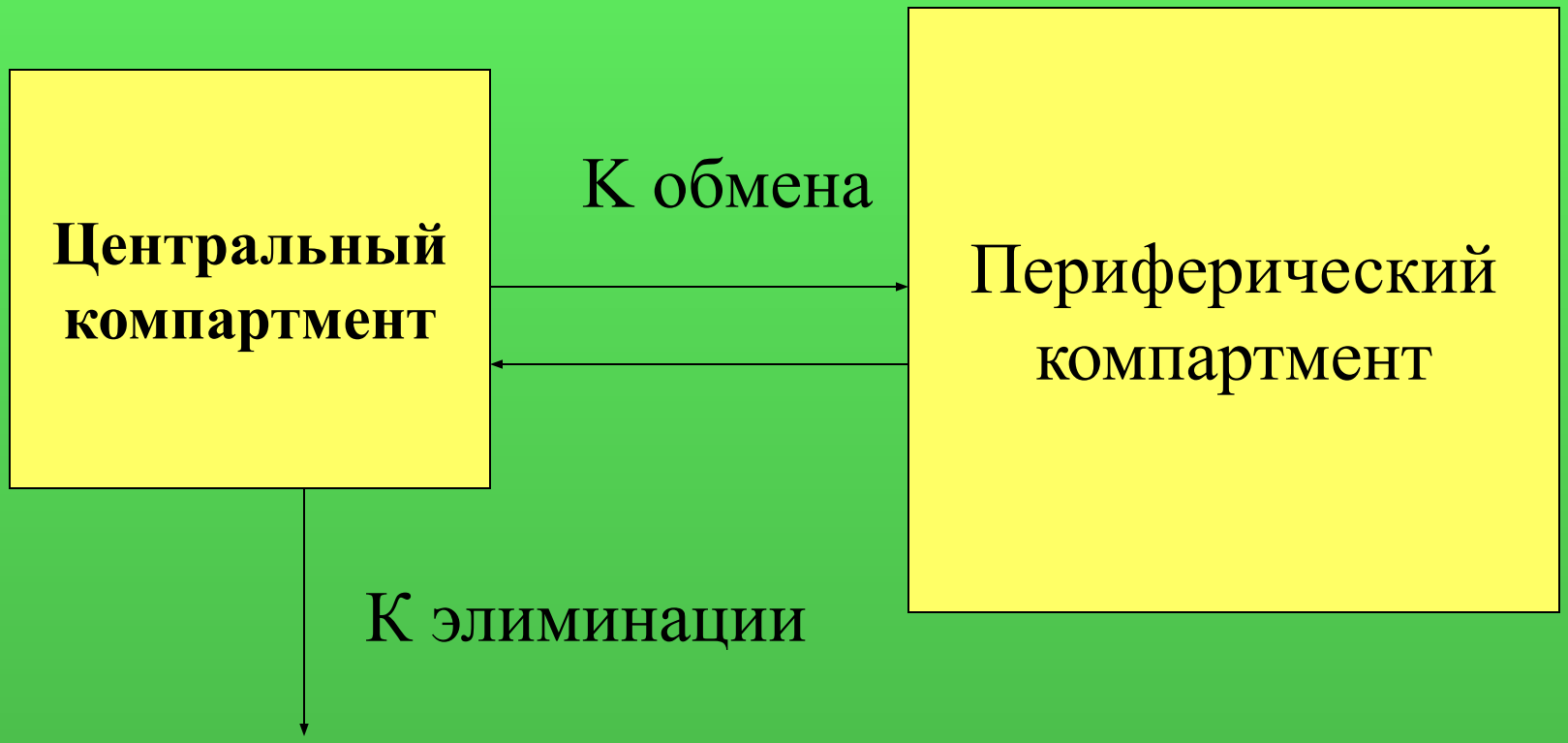
Методика подбора ААП

- Эмпирический подбор
- Острый лекарственный тест
- Мониторная (Холтер) регистрация ЭКГ в течении 1- 3 суток до и после лечения
- Острый лекарственный тест на фоне мониторирования
- Медикаментозное тестирование во время ЭФИ

Оценка эффективности лекарственного препарата
(на примере лечения желудочковых аритмий)

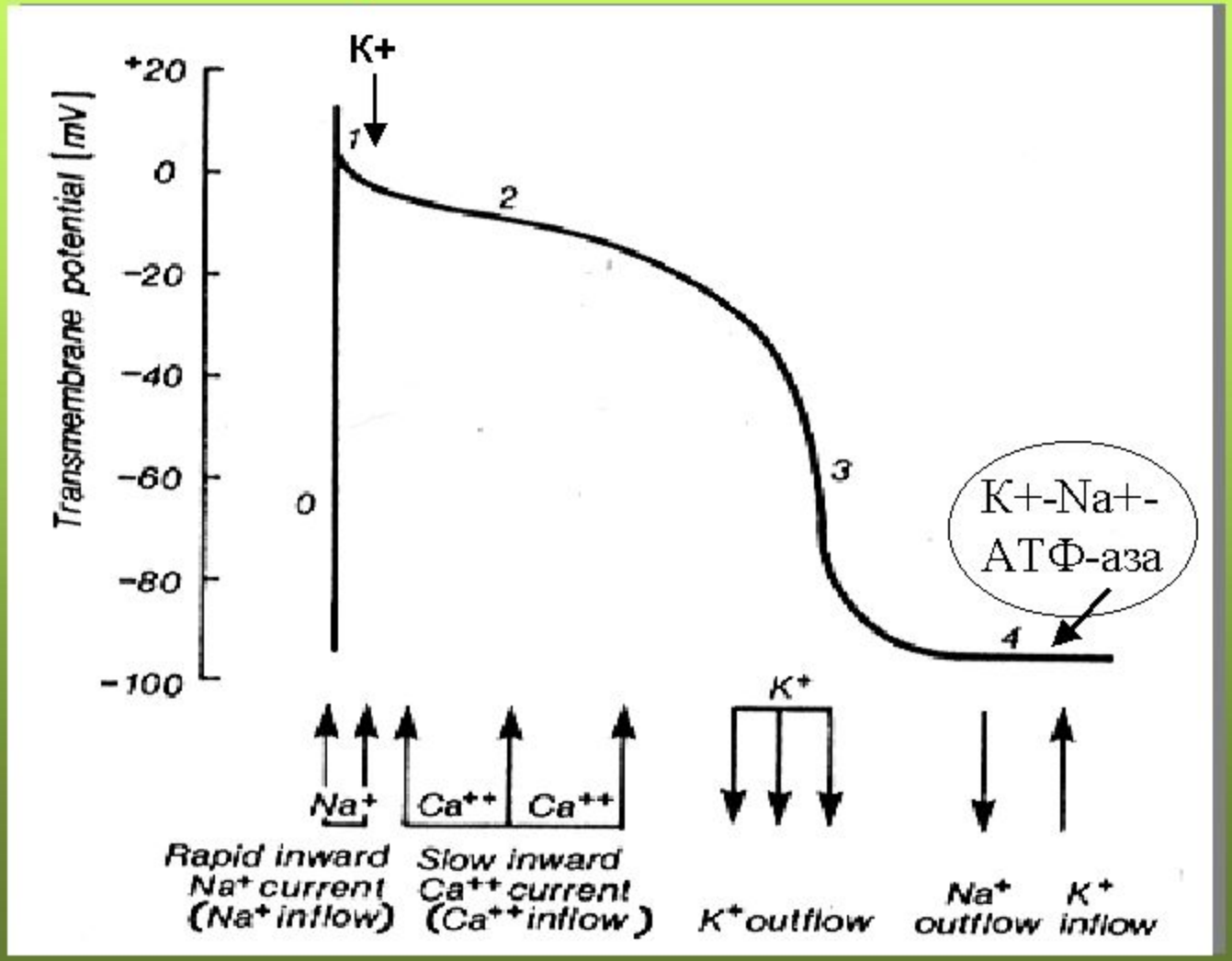
- Количество желудочковых экстрасистол за 1 сутки уменьшается на 70-80%,
- за 3 суток уменьшается на 60%
- Количество парных ЖЭ уменьшается на 80%
- Количество неустойчивых желудочковых тахикардий уменьшается на 90%
- Устойчивые желудочковые тахикардии устраняются на 100%

Распределение лекарственного препарата в организме

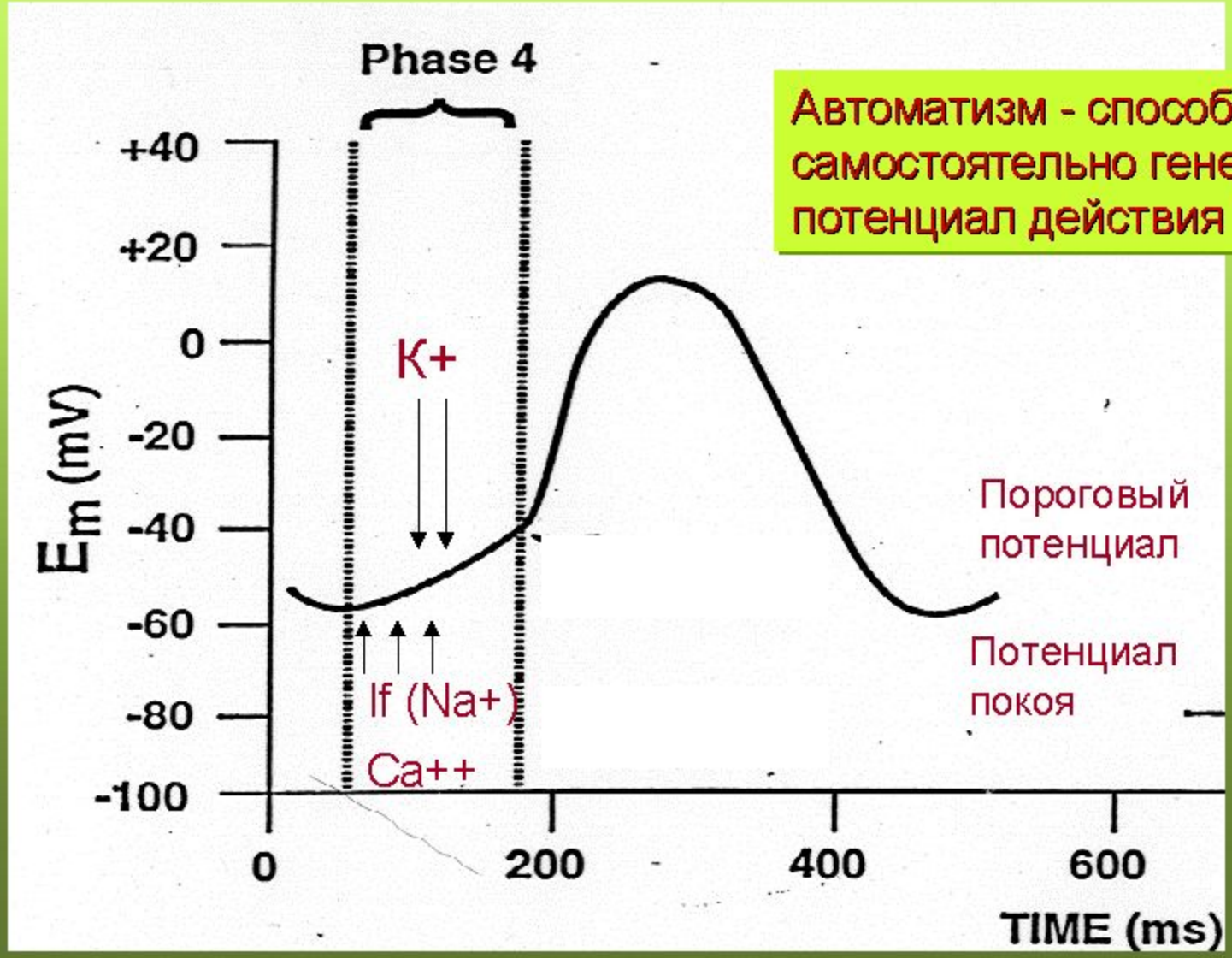


Смена препарата проводится после 5 периодов полувыведения

Потенциал действия клетки с быстрым типом ответа

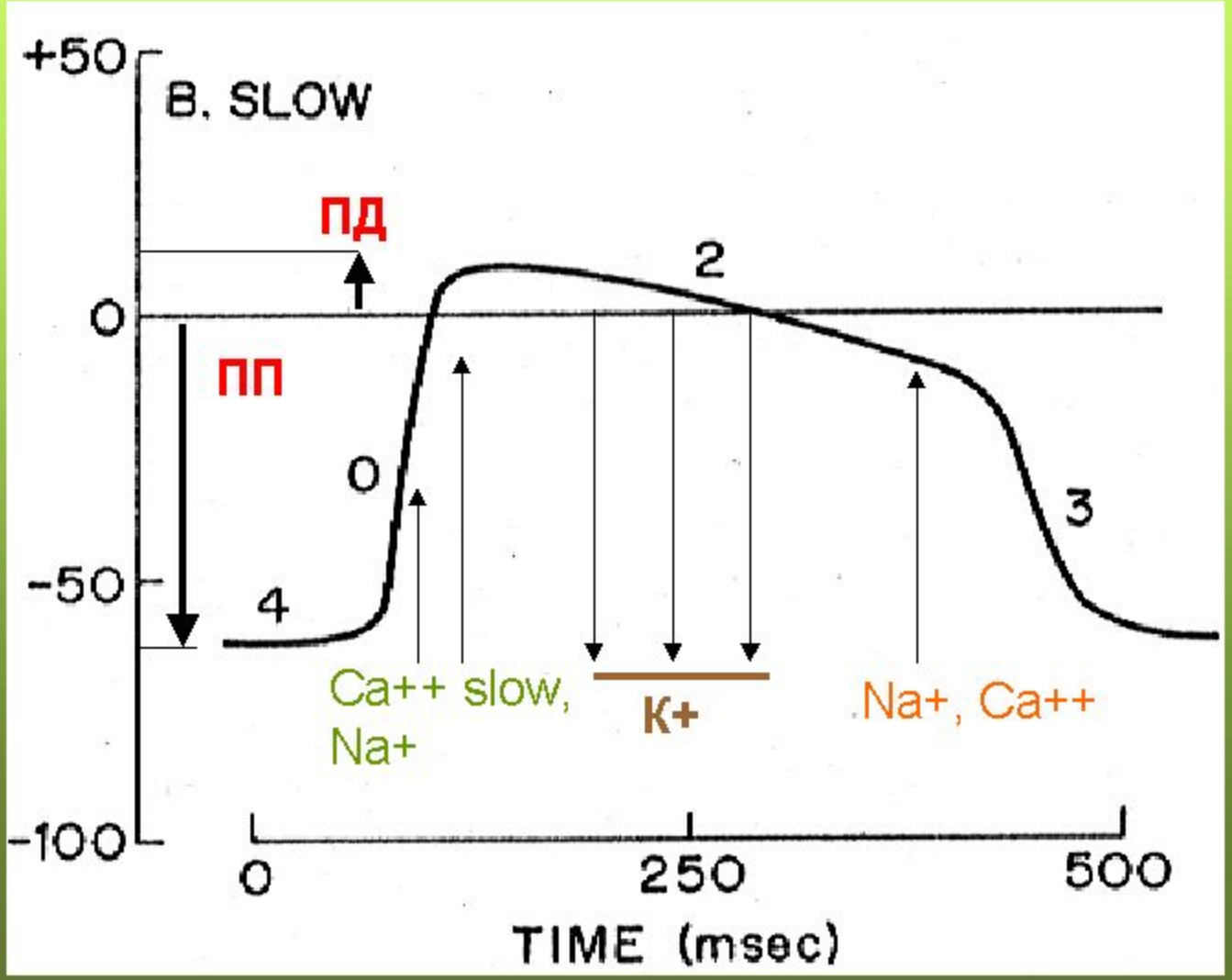


Потенциал действия клетки синусового узла

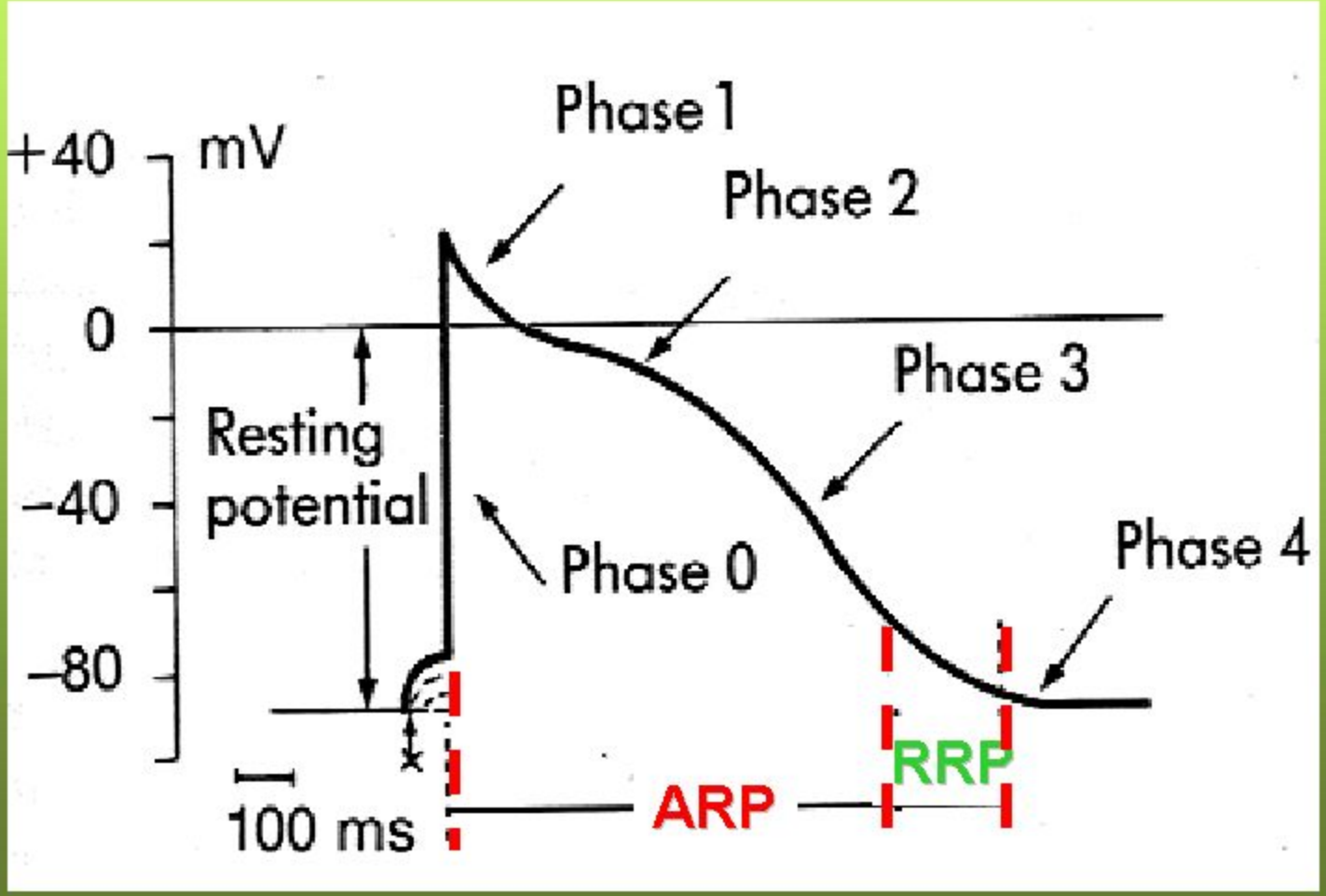


Автоматизм - способность клетки самостоятельно генерировать потенциал действия

Потенциал действия клетки с медленным типом ответа



Рефрактерные периоды клетки с «быстрым» ответом



Механизмы развития аритмий

Нарушения формирования импульса

Нарушения функции автоматизма

- Ускоренный нормальный автоматизм
- Патологический автоматизм

Триггерная активность

- Ранние постдеполяризации
- Поздние постдеполяризации

Нарушения проведения импульса

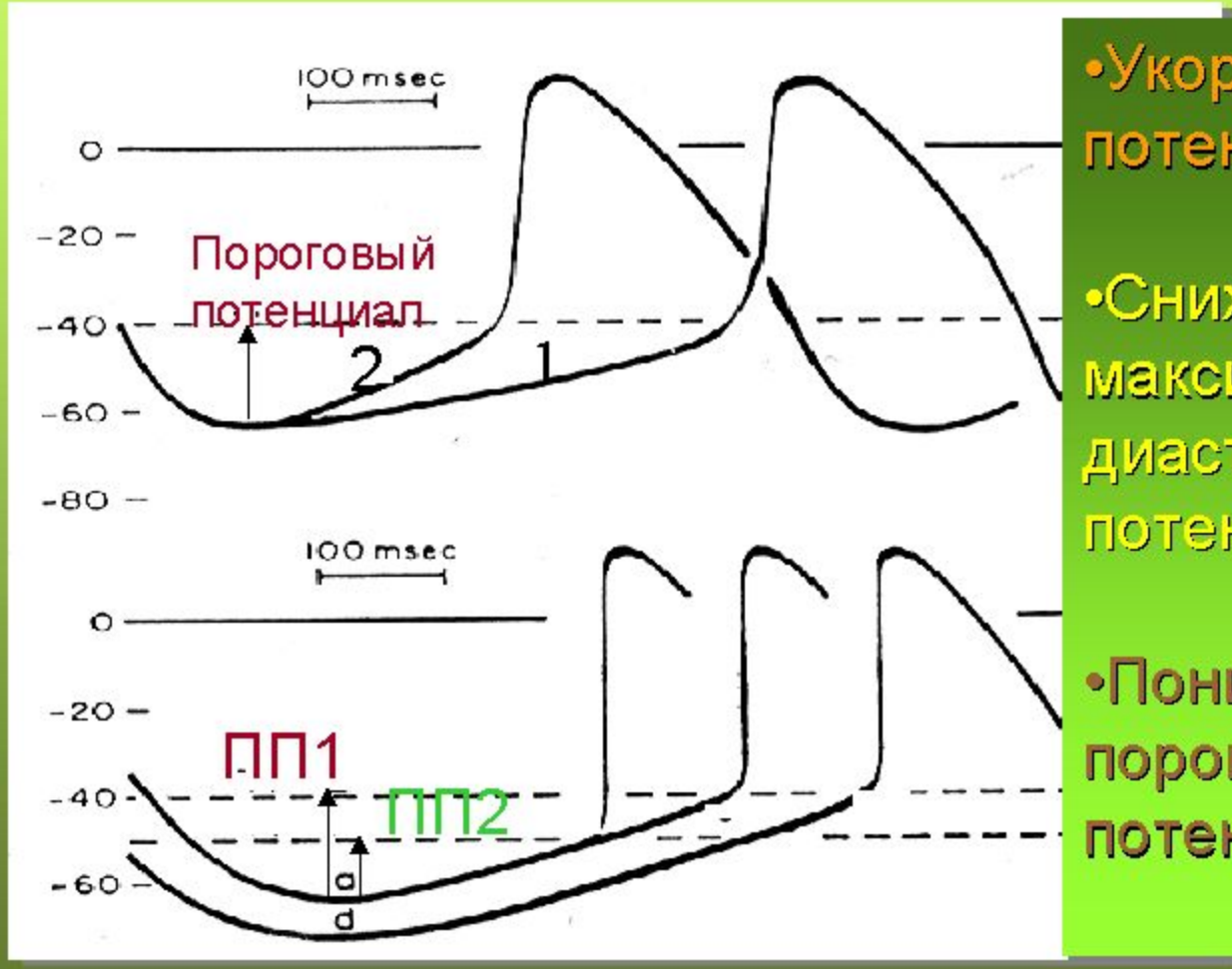
Reentry

- анатомически детерминированное
- функционально детерминированное

Нарушения формирования и проведения импульса

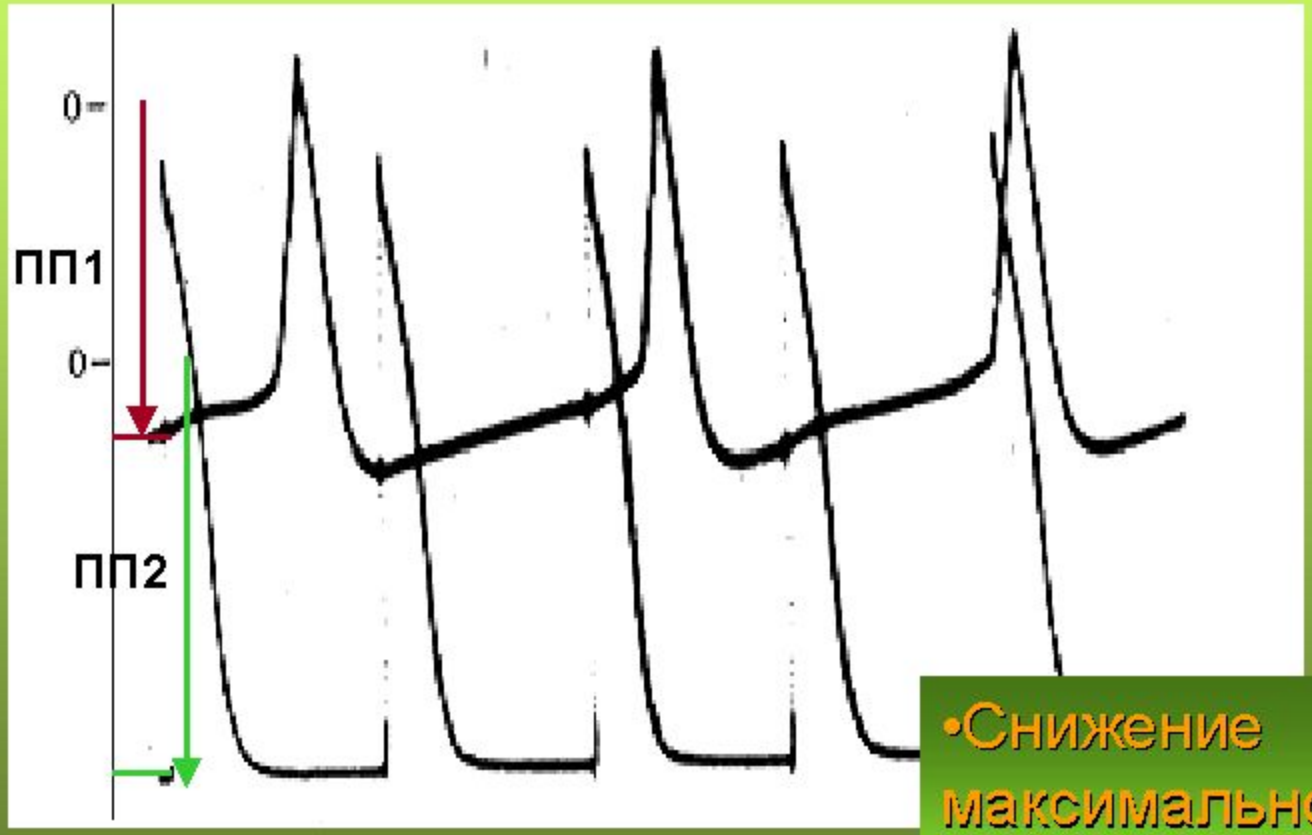
Парасистолия

Механизмы усиления нормального автоматизма



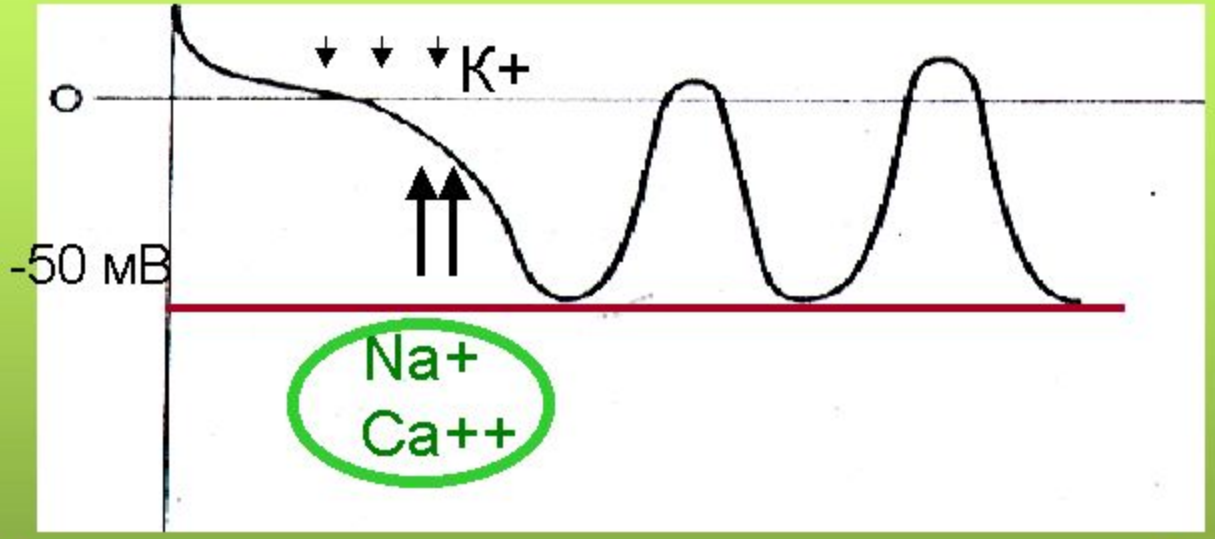
- Укорочение 4 фазы потенциала действия
- Снижение максимального диастолического потенциала
- Понижение порогового потенциала

Патологический автоматизм в поврежденном миокарде сердца человека



- Снижение максимального диастолического потенциала

Ранние постдеполяризации и триггерная активность

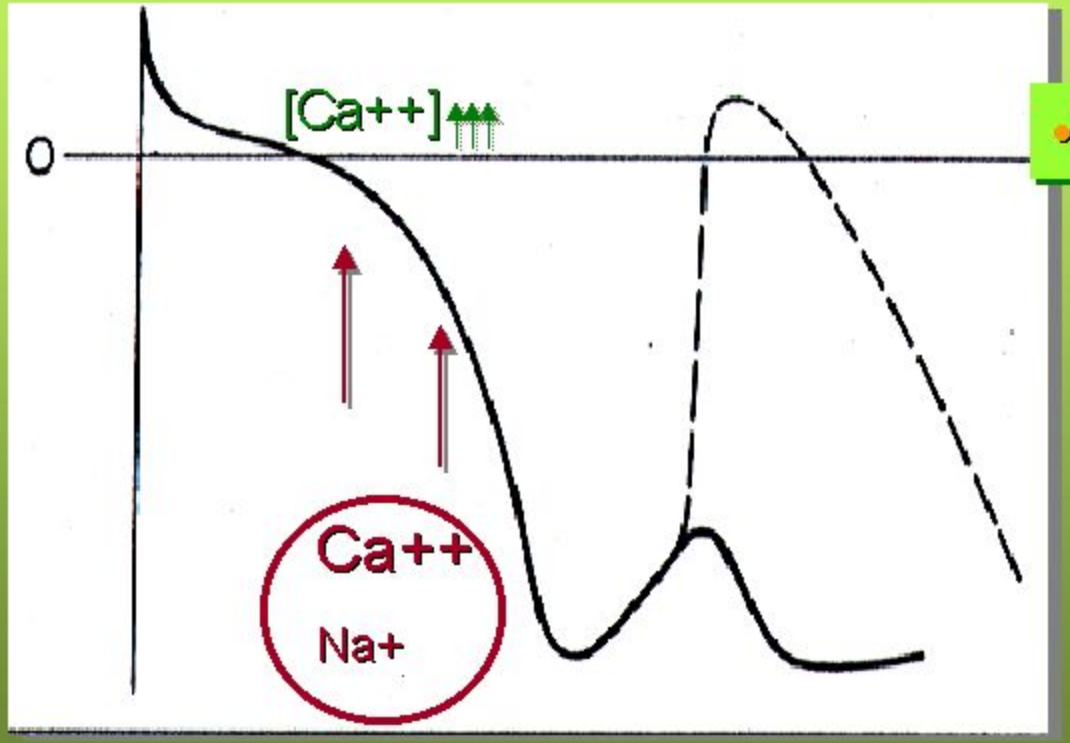


•Замедление реполяризации и увеличение продолжительности ПД

<u>Предрасполагающие факторы:</u>

•Брадикардия
•Гипокалиемия
•Гипомагниемия

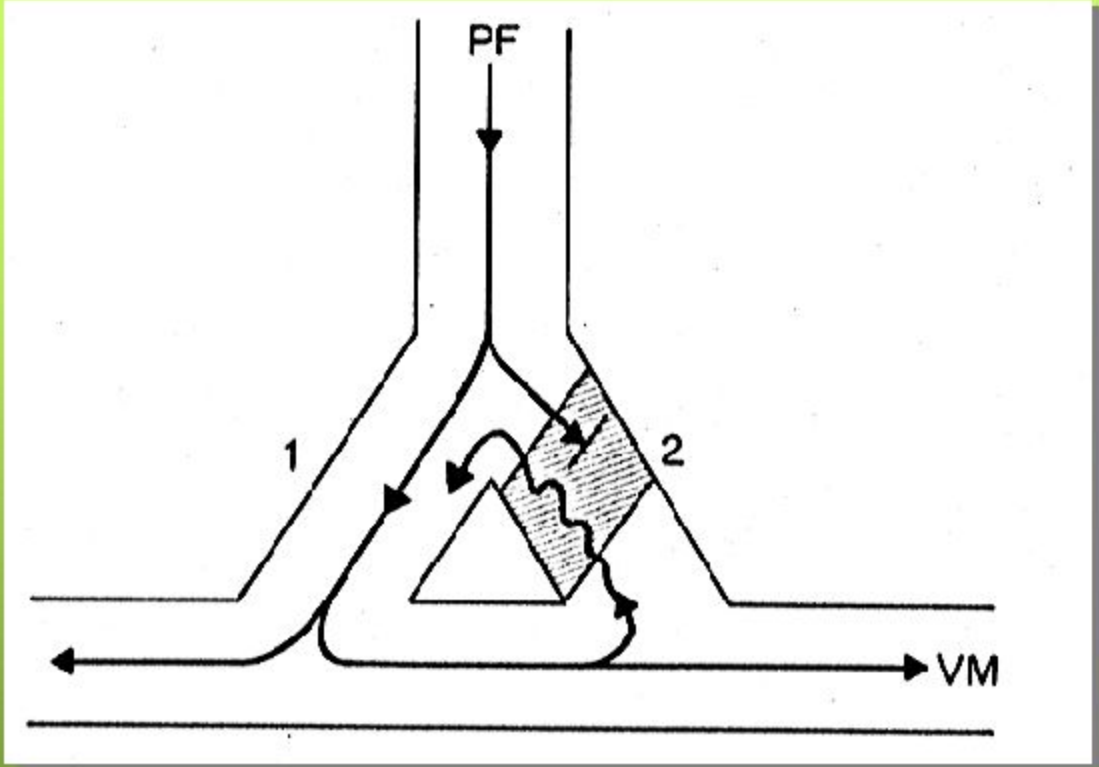
Поздние постдеполяризации и триггерная активность



- Перегрузка клеток Ca++

Предрасполагающие факторы:
Тахикардия
Катехоламины
Дигиталис

Схема механизма reentry



Mendeze C.A., Sasyniuk B.J. 1971 г.

Условия возникновения reentry:

1. Наличие 2-х путей проведения импульса, имеющих общие начало и конец
2. Односторонняя блокада импульса в одном из двух путей
3. Замедление скорости проведения импульса

Типы «Re-entry»

- АВ-узловая тахикардия
- Атрио-вентрикулярные тахикардии при синдроме WPW
- Мономорфная ЖТ
- Трепетание предсердий I

- Трепетание предсердий II
- Желудочковые тахикардии
- Фибрилляция предсердий
- Фибрилляция желудочков

- Фибрилляция предсердий
- Желудочковые тахикардии в подострой фазе ИМ

Классификация В.Вильямса (в модификации Харрисона)

Класс I Блокаторы натриевых каналов

Класс Ia	Класс Ib	Класс Ic
Угнетение фазы 0 ПД	**Небольшой** эффект на фазу 0	**Отчетливое угнетение** фазы 0
Замедление проведения	ПД в нормальной ткани	ПД в нормальной ткани
Замедление реполяризации	**Угнетение** фазы 0 в аномальных	**Замедление** проведения
	волокнах. Ускорение реполярзации	**Малый** эффект на реполяризацию
ХИНИДИН	ЛИДОКАИН	ЭНКАИНИД
ДИЗОПИРАМИД	МЕКСИЛЕТИН	ФЛЕКАИНИД
ПРОКАИНАМИД	ТОКАИНИД	

Класс II	Класс III	Класс IV
Симпатолитические в-ва	**Замедление** реполяризации ПД	Блокаторы кальциевых каналов
ПРОПРАНОЛОЛ	АМИОДАРОН	ВЕРАПАМИЛ
МЕТАПРОЛОЛ	dl-СОТАЛОЛ	ДИЛТИАЗЕМ

Сицилианский Гамбит – новый подход к анализу механизмов аритмий сердца в связи с механизмом действия антиаритмических препаратов.

Работа проводилась группой Европейских и Американских Кардиологов –клиницистов и кардиологов-экспериментаторов: PJ Schwartz, MJ Janse, MR Rosen, JT Bigger, JG Breithardt, A.M.Brown, AJ Camm, Ed.Carmeliet, HA Fozzard, BF Hoffman,R.Lazzara, A.Mugelli, RJ Myerburg,DM Roden,H.C.Strauss, RL Woosley, A.Zaza,WF Cambell,AL Waldo.

Цели данной работы:

критический анализ классификации антиаритмиков по В.Вильямсу;

постулирование единых мишеней для нервов, гормонов и препаратов;

формулирование понятия об уязвимом параметре.

Оптимальное антиаритмическое действие – правильный выбор уязвимого параметра и соответствующего препарата.

Недостатки классификации В. Вильямса (слайд 1):

1. Классификация является гибридной: класс I и IV - это блокаторы ионных каналов; класс II – блокаторы рецепторов; III – комбинированное действие на процессы реполяризации потенциала действия. Кроме того, влияние, характерное для одного класса веществ может быть вызвано разными механизмами; например, удлинение ПД может быть следствием блокирования одного или нескольких калиевых каналов или модификацией активности натриевых и кальциевых каналов.

2. Классификация предусматривает антитахиаритмическое действие в результате блокирования каналов и токов. В то же время классификация не предусматривает, что активация определенных каналов или рецепторов может привести к антиаритмическому действию.

3. Классификация не является полной и не включает α-адреноблокаторов, холинергических агонистов, дигиталиса и аденозина. Не учитывается потенциальная роль агентов, модулирующих функцию проводимости по щелевым контактам, возможное влияние на насосы и ионообменные механиз

Недостатки классификации В.Вильямса (слайд 2) :

4. Классификация базируется на данных, полученных на здоровых тканях и не учитывает различия в реакциях каналов, рецепторов и насосов в пораженном миокарде.

5. Классификация не учитывает того,что антиаритмические в-ва могут оказывать свое влияние различным образом: замедляя тахикардию, прекращая тахикардию или предотвращая ее возникновение.

6. Классификация сильно упрощает проблему механизмов антиаримического воздействия и тем самым создает ошибочное впечатление о том, что мы знаем об этой проблеме больше, чем мы знаем на самом деле.

(Цитируется по оригиналу Сициланского Гамбита – Circulation,v.84,N 4, p.1831-1851, 1991.)

Положение Гамбита об уязвимых параметрах:

I.Для каждого аритмогенного механизма специфическое изменение одного или нескольких электрофизиологических свойств может быть достаточным для прекращения аритмий или их предотвращения.

II.Среди нескольких возможных эффективных изменений в электрофизиологических свойствах обычно влияние на один параметр бывает наиболее эффективным и с наименьшими побочными действиями.

Это и есть уязвимый параметр.

Циркуляция возбуждения (Re-entry)

При Re-entry между фронтом волны возбуждения и хвостом рефрактерности может быть длинный и короткий возбудимый мостик (зазор) и поэтому

существует два уязвимых параметра для предотвращения и подавления *Re-entry:*

при длинном возбудимом мостике уязвимый параметр-

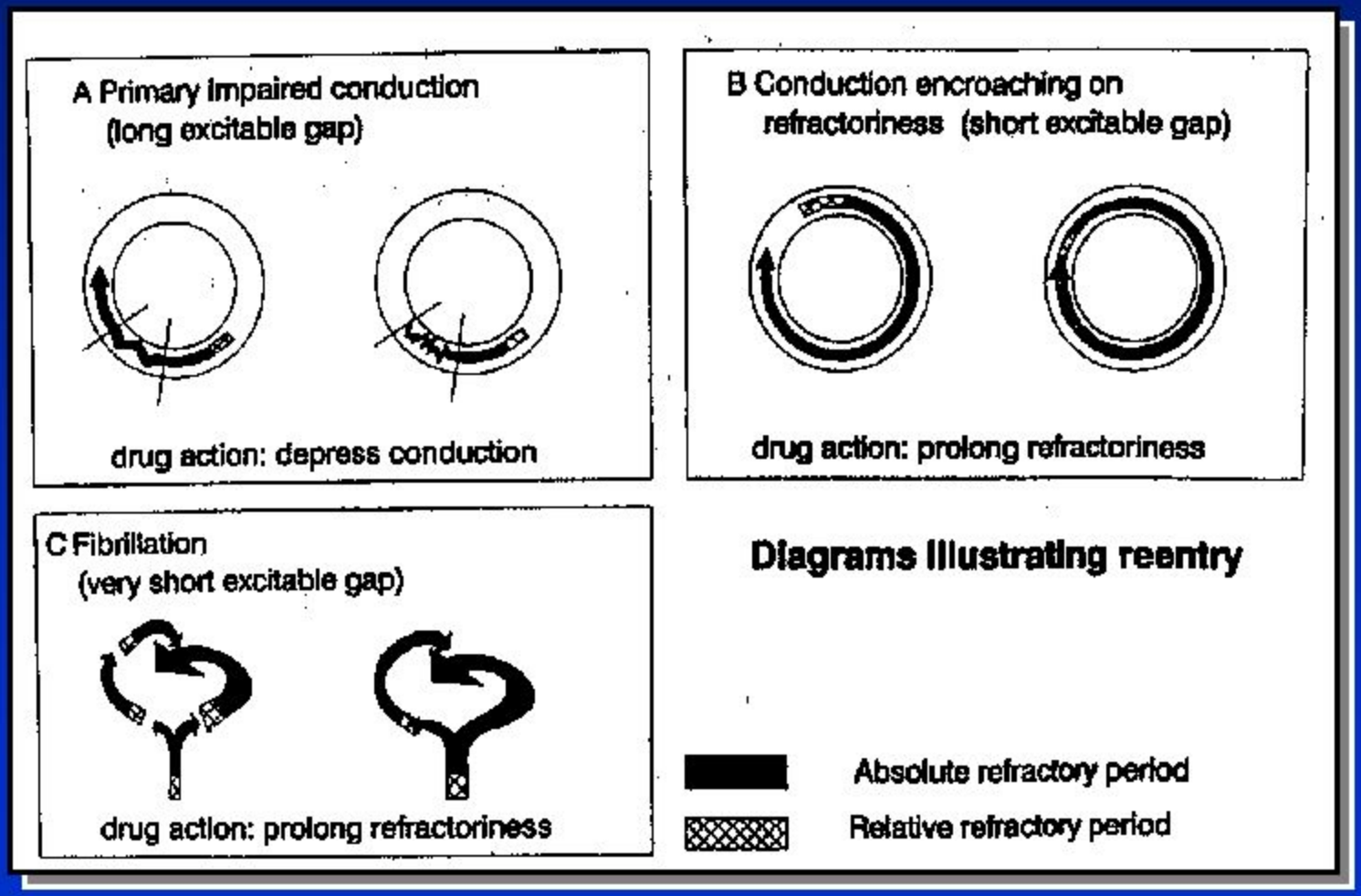
проведение, которое должно угнетаться;

при коротком возбудимом мостике уязвимый параметр-

рефрактерность должна увеличиваться

Механизмы циркуляции возбуждения и пути ее прекращения.

При большом возбудимом мостике угнетение проведения может прекратить циркуляцию (А), при коротком (В) и очень коротком (С) возбудимом мостике увеличение рефрактерности может прекратить аритмию.



Влияние антиаритмиков на длительность ЭРП

Препарат	Предсердие	АВ узел	Желудочек	Доп.пути
1А	↑	↓	↑	↑
1В	↑↓	↑↓	↑	↑
1С	↑↓	↑↓	↑	↑
11	-	↑	-	-
111	↑	↑	↑	↑
1V	↑↓	↑	↑↓	↑↓
дигоксин	↑↓	↑	↑↓	↑↓

Ортодромная тахикардия с синдромом WPW.

Механизм аритмии	Re- entry с длинным возбудимым мостиком
Уязвимый параметр	Проведение и возбудимость (угнетение)
I. Терапевтический выбор	Влияние на А-В проведение
Мишени	I_{Ca-L}
Вещества	Блокаторы кальциевых каналов

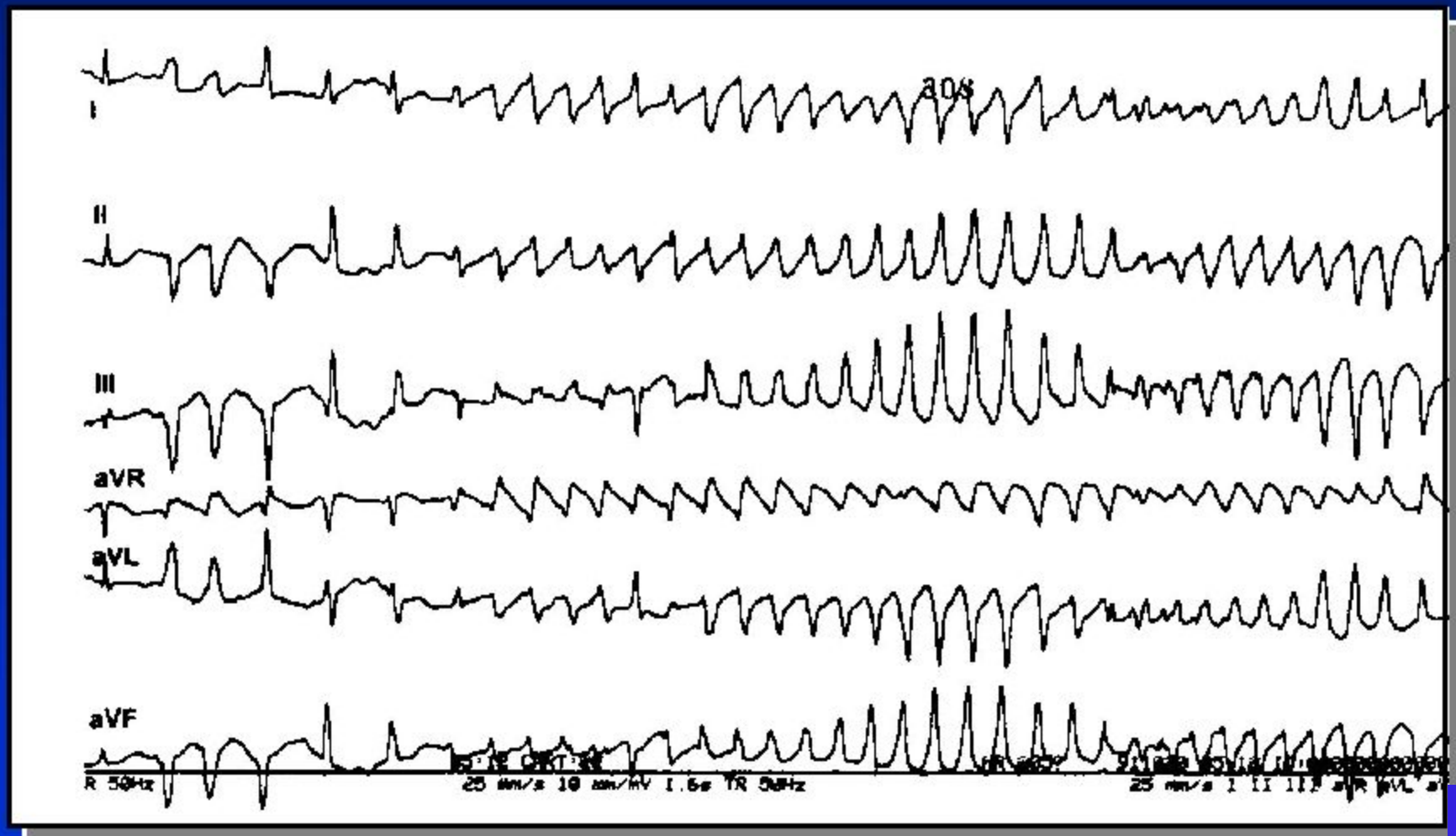
Механизм аритмии	Re-entry с длинным возбудимым мостиком
Уязвимый параметр	Проведение и возбудимость (угнетение)
II. Терапевтический выбор	Замедление быстрого проведения по дополнительному пути
Мишени	I_{Na}
Вещества	Блокаторы натриевых каналов

Механизм аритмии	Re-entry с коротким возбудимым мостиком
Уязвимый параметр	Рефрактерный период (увеличение)
III. Терапевтический выбор	Влияние на проведение по дополнит. пути
Мишени	I_{K}
Вещества	Блокаторы калиевых каналов

Среди аритмий, обусловленных триггерной активностью и аномальной автоматией выбор уязвимого параметра более широк, так как механизмы, определяющие эти виды аритмий, более разнообразны по сравнению с Re-entry.

На примере Torsade de Pointes будут проиллюстрированы возможности прекращения этой формы желудочковых аритмий.

Torsade de pointes - тип нарушений ритма желудочков по распространенному мнению обусловлен ранними постдеполязизациями.



Torsade de Pointes

Механизм аритмии	Ранние постдеполяризации (тригг. акт-сть)
Уязвимый параметр	ПД должен быть укорочен
I. Терапевтический выбор	Укорочение ПД, активируя выходящие токи
Мишень	I_K должен быть активирован
Вещества	Ваготонические в-ва, β-агонисты

Механизм аритмии	Ранние постдеполяризации (тригг. акт-сть)
Уязвимый параметр	Укорочение ПД, увеличение ритма сердца
II. Терапевтический выбор	Стимуляция β-адренорецепторов
Мишень	Блокирование M_2 – холинорецепторов
Вещества	β-агонисты, ваголитические в-ва

Механизм аритмии	Ранние постдеполяризации (тригг. акт.)
Уязвимый параметр	Триггерная акт-сть должна быть угнетена.
III. Терапевтический выбор	Блокирование входящих токов
Мишень	I_{Na} (блок), $I_{Ca\text{-}L}$ (блок)
Вещества	Блокаторы Ca и Na – каналов, Mg.

Вещества	Каналы						Рецепторы				Насосы	Клинические эффекты					
	Na^+			Ca^{2+}	K^+	I_f	α	β	M_2	A	Na^+/K^+-АТФаза	ФЛЖ	СР	ЭКВ	PQ(R)	QRS	ЛТ
	Б	Ср	М														
Лидокаин	○											→	→	⊘			↓
Мексилетин	○											→	→	⊘			↓
Токаинид	○											→	→	●			↓
Морицизин	◐											↓	→	○		↓	
Прокаинамид		Ⓐ			⊘							↓	→	●	↑	↑	↑
Дизопирамид		Ⓐ			⊘				○			↓	→	⊘	↑↓	↑	↑
Хинидин		Ⓐ			⊘		○		○			→	↑	⊘	↑↓	↑	↑
Пропафенон		Ⓐ						⊘				↓	↓	○	↑	↑	
Флекаинид			Ⓐ		○							↓	→	○	↑	↑	
Энкаинид			Ⓐ									↓	→	○	↑	↑	
Бепридил	○			●	⊘							?	↓	○			↑
Верапамил	○			●			⊘					↓	↓	○	↑		
Дилтиазем				⊘								↓	↓	○	↑		
Бретилиум					●		◪	◪				→	↓	○			↑
Соталол					●			●				↓	↓	○	↑		↑
Амиодарон	○			○	●		⊘	⊘				→	↓	●	↑		↑
Алинидин					⊘	●						?	↓	●			
Надолол								●				↓	↓	○	↑		
Пропранолол	○							●				↓	↓	○	↑		
Атропин									●			→	↑	⊘	↓		
Аденозин										□		?	↓	○	↑		
Дигоксин									□		●	↑	↓	●	↑		↓

Заключительная схема Сицилианского Гамбита

Обозначения:

В разделе каналы – кружки обозначают способность к блоку: светлые - низкая; штрихованные – умеренная темные – высокая.

А-блокатор активного состояния,

I – блокатор инактивированного состояния.

В других разделах – маркируется та же градация действия кружками как и в каналах.

В разделе рецепторы:

Светлые прямоугольники – агонист

Заштрихованные наполовину- антагонист.

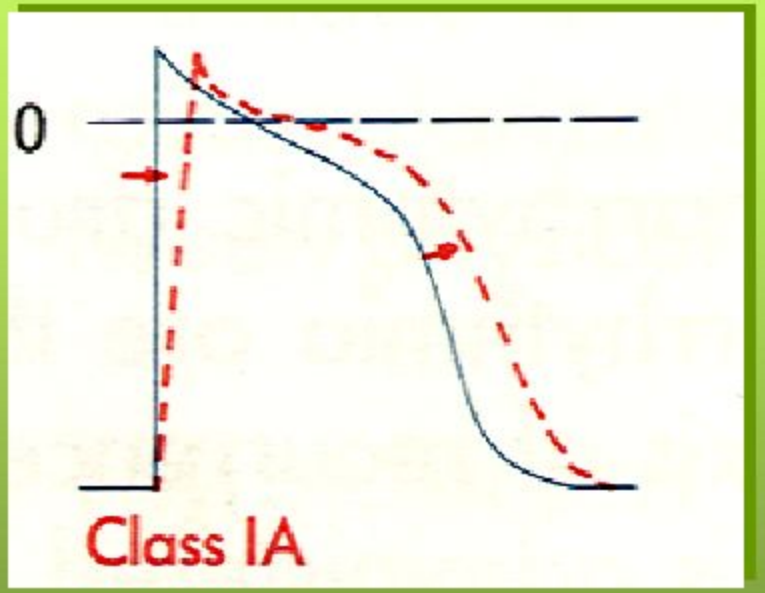
Треугольники – агонист/антагонист

Другие обозначения: Б – быстрое, Ср – среднее, М – медленное блокирование; ФЛЖ –функция левого желудочка; СР – синусовый ритм, ЭКВ – экстракардиальные влияния.

РКНПК
Москва

I А класс

- Хинидин
- Прокаинамид
- Дизопирамид
- Аймалин



Блокада Na+-каналов
(умеренная кинетика)
Блокада К+-каналов

- Замедление проведения в тканях с быстрым ответом
- Удлинение рефрактерных периодов
- Замедление 4 фазы ПД
- Повышение порога деполяризации

ЭКГ: ↑ QRS
↑ QT

Фармакокинетика препаратов I А класса

Препарат	Пик концентрации при пероральном приеме	Период полувыведения	Путь элиминации
Хинидин	60-90 мин	6 ч (12ч)	Почки
Прокаинамид	45-75 мин	3-4 ч	Почки
N-ацетил-прокаинамид	-------	7-8 ч	Почки
Дизопирамид	1-2 часа	5-7 ч	Почки

Хинидин. Способы применения и дозировки.

Способ применения	Поддерживающая доза
Внутривенно	Обычно не применяется
Внутримышечно	
Per os	800 - 1200 мг В 3 приема

Прокаинамид. Способы применения и дозировки.

Способ применения		
	Струйно	Капельно
Внутривенно	100 мг каждые 5 мин (1000 мг за 1 час)	2-6 мг/мин
Внутримышечно	500-1000 мг каждые 4-8 часов	
Per os	Поддерживающая доза 250 - 750 мг каждые 3-4 ч 500 - 1000 мг каждые 6ч (пролонгированные формы)	

Дизопирамид. Способы применения и дозировки.

Способ применения	
Внутривенно	Обычно не применяется
Внутримышечно	
Per os	Насыщающая доза 900 мг Поддерживающая доза 600 - 1200 мг/сут.

I А класс. Применение.

Наджелудочковые аритмии

•Пароксизмальные АВ-тахикардии при синдроме WPW (купирование и профилактика)

•Мерцание и трепетание предсердий (купирование и профилактика)

Желудочковые аритмии

•Желудочковая экстрасистолия, пробежки ЖТ

•Пароксизмы устойчивой мономорфной ЖТ (купирование и профилактика).

Применение должно быть ограничено лицами без тяжелого органического поражения сердца.

Хинидин. Побочное действие.

Кардиальное

- Желудочковая тахикардия типа torsades de pointes (1-3%)
- СА-блокада, остановка синусового узла
- АВ-блокада высокой степени

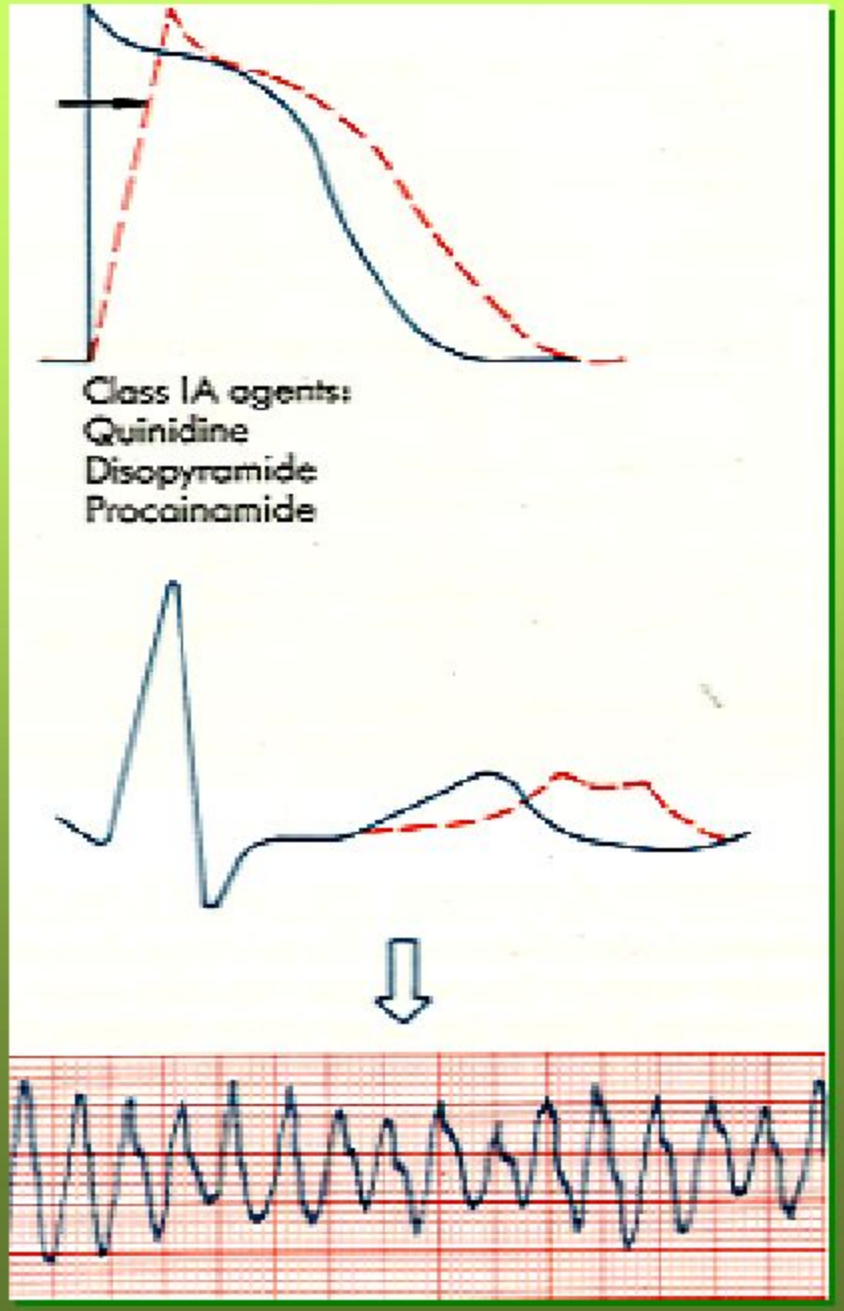
- Увеличение ЧСС при мерцании и трепетании предсердий
- Гипотензия (а- адреноблокатор)

Внесердечные побочные эффекты

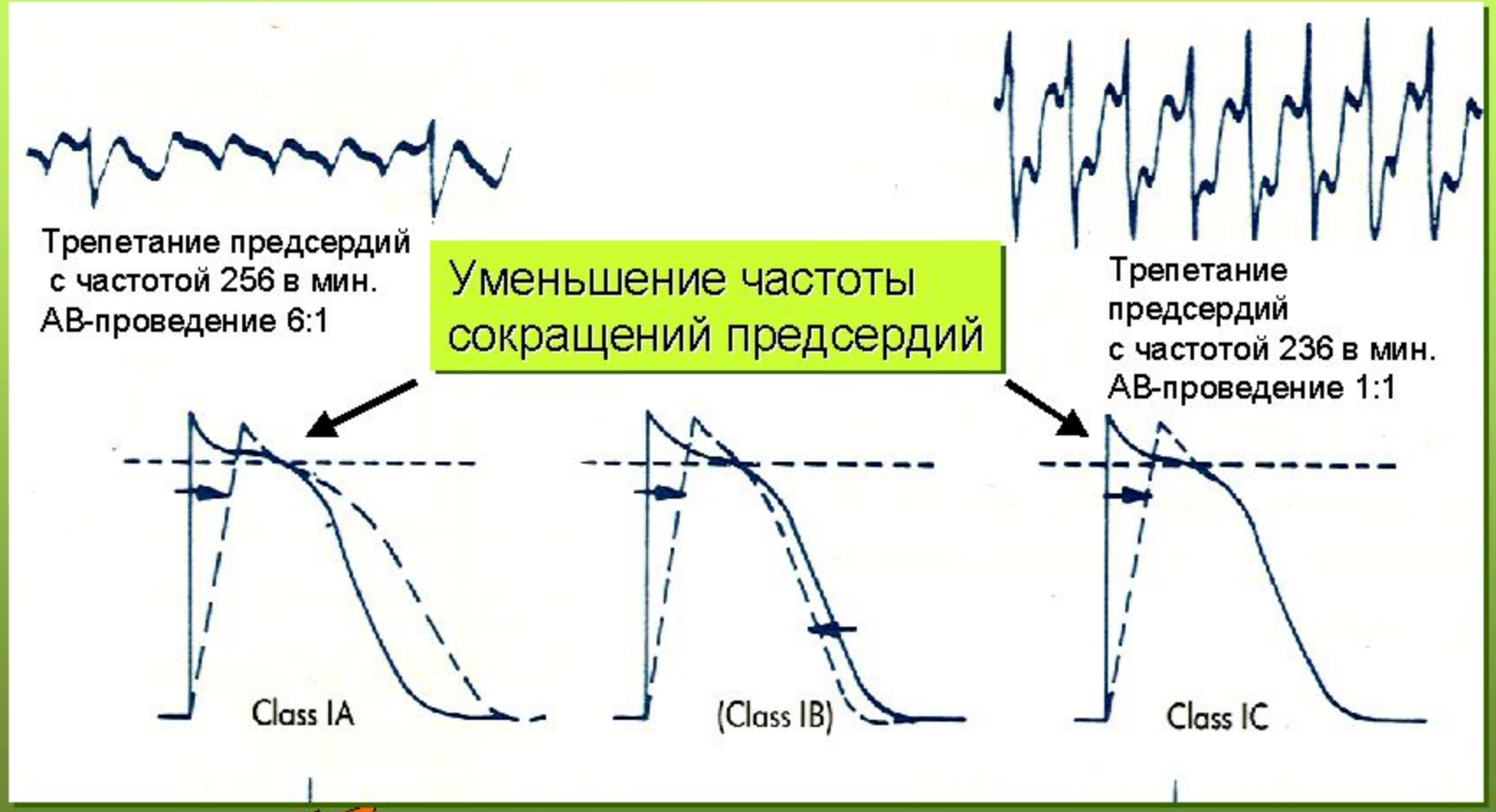
- Снижение слуха
- Нечеткость видения
- Гастроинтестинальные симптомы
- Головная боль
- Диплопия
- Фотофобия
- Психозы
- Реакция гиперчувствительности
- Тромбоцитопения

Желудочковая тахикардия типа torsade de pointes

Критическое увеличение продолжительности интервала QT под влиянием препаратов I A класса



Ускорение ритма сокращений желудочков препаратами I класса при трепетании предсердий I типа



Ваголитический эффект

Прокаинамид. Побочное действие.

Кардиальное

- Желудочковая тахикардия типа torsades de pointes
- СА-блокада, остановка синусового узла
- АВ-блокада высокой степени
- Увеличение ЧСС при мерцании и трепетании предсердий
- Гипотензия при в/в введении

Внесердечные побочные эффекты

- Гастроинтестинальные симптомы
- ЦНС: головокружение, психозы, галлюцинации, депрессия
- Реакция гиперчувствительности (лихорадка, агранулоцитоз)
- Волчаночноподобный синдром

Дизопирамид. Побочное действие.

Кардиальное

- Нарастание явлений сердечной недостаточности
- Гипотония
- Периферическая вазоконстрикция
- Желудочковая тахикардия типа torsades de pointes
- СА-блокады, АВ-блокады
- Нарушения проводимости

Выраженное антихолинергическое действие

- сухость во рту
- запоры (11%)
- нечеткость видения (3-9%)
- затрудненное мочеиспускание (14%)
- ЦНС: головокружение, депрессия, бессонница
- Гастроинтестинальные симптомы

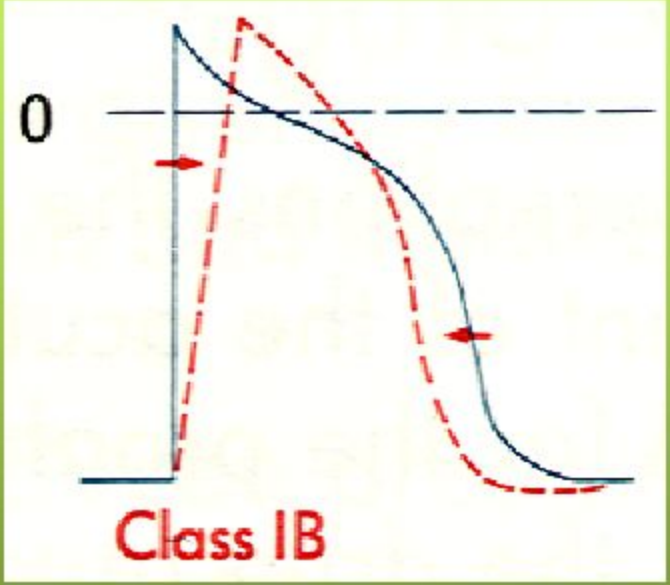
Лекарственное взаимодействие

Хинидин

- Фенобарбитал, Фенитоин - ускорение элиминации хинидина
- Дигоксин - повышение концентрации дигоксина
- Непрямые антикоагулянты- увеличение ПТВ
- Вазодилататоры, мочегонные - постуральная гипотензия

I B класс

- Лидокаин
- Токаинид
- Мексилетин
- Фенитоин



Блокада Na+-каналов
(быстрая кинетика)
Ускорение выходящего тока К+

- Замедление проведения в системе Гиса-Пуркинье и миокарде желудочков
- Укорочение фазы реполяризации
- Замедление 4 фазы ПД
- Повышение порога деполяризации

ЭКГ: без существенных изменений

Фармакокинетика препаратов I В класса

Препарат	Пик концентрации при пероральном приеме	Период полувыведения	Путь элиминации
Лидокаин	------	100 мин	Почки
Фенитоин	8-12 ч	22 ч	Почки
Токаинид	1-2 ч	11-15 ч	Почки
Мексилетин	2-3 ч	10 ч	Почки

Лидокаин. Способы применения и дозировки.

Способ применения		
	Струйно	Капельно
Внутривенно	1-2 мг/кг за 2-3 мин (не более 300 мг за 1 час)	1-4 мг/мин
Внутримышечно	250-300 мг (Т пик=15 мин)	
Per os	Не применяется	

Фенитоин. Способы применения и дозировки.

Способ применения		
	Струйно	Капельно
Внутривенно	100 мг каждые 5 минут (700-1000 мг)	Не применяется
Внутримышечно	Не применяется	
Per os	Нагрузочная доза.	1000 мг - 1 сут. 500 мг - 2 и 3 сут
	Поддерживающая доза	400 мг/сут в 2 приема

Токаинид и Мексилетин.

Способы применения и дозировки.

Способ применения	Токаинид	Мексилетин
Внутривенно Внутримышечно	не применяется	не применяется
Per os	Поддерживающая доза 400-600 мг каждые 8 ч	Поддерживающая доза 200-300 мг каждые 8 ч

I В класс. Применение.

Лидокаин

- Купирование ЖТ в том числе при ОИМ, дигиталисной интоксикации, в кардиохирургии

Фенитоин (Дифенин)

- Купирование ЖТ в том числе при ОИМ, дигиталисной интоксикации, в кардиохирургии
- Профилактика пароксизмов ЖТ
- ЖТ у больных с синдомом удлиненного QT

Токаинид и Мексилетин

- Желудочковая экстрасистолия
- Профилактика пароксизмов ЖТ
- ЖТ у больных с синдомом удлиненного QT

I В класс. Побочное действие.

Лидокаин

- Сонливость
- Головная боль
- Парестезии
- Снижение слуха
- Диплопия
- Тремор

В тяжелых случаях

- Нарушение ориентации
- Судороги
- Кома

Фенитоин

- Нистагм
- Атаксия
- Дизартрия
- Спутанность сознания
- Головокружение
- Бессонница
- Тремор
- Дискинезы
- Мышечные судороги
- Тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз

Мексилетин

Токаинид

- Тремор
- Дизартрия
- Головокружение
- Тошнота
- Рвота
- Анорексия

Токаинид

- Агранулоцитоз
- Тромбоцитопения
- Угнетение кроветворения в костном мозге

Лекарственное взаимодействие

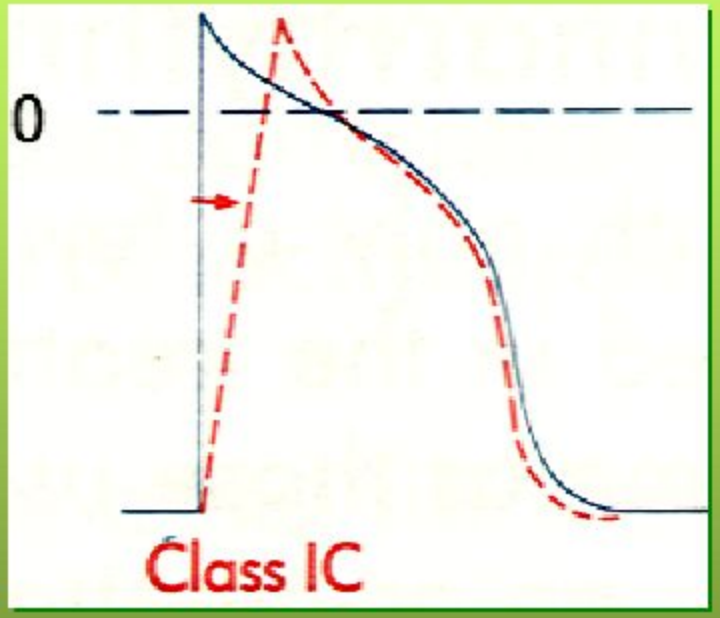
Фенитоин

- Изониазид
- ПАСК
- Хлорпромазин
- Производные фенотиазина
- Эстрогены
- Непрямые антикоагулянты
- Барбитураты

Конкурентный метаболизм в печени. Увеличение периода полувыведения.

I С класс

- Флекаинид
- Энкаинид
- Лоркаинид
- Пропафенон
- Этацизин
- *Этмозин*
- *Аллапинин*



Блокада Na+-каналов
(медленная кинетика)
Блокада Ca++каналов

- Замедление проведения в тканях с быстрым ответом
- Отсутствие влияния на рефрактерные периоды
- Замедление 4 фазы ПД, снижение порогового потенциала
- Замедление проведения в тканях с медленным ответом

ЭКГ: ↑ PR, QRS
↑ QT
→ JT

Фармакокинетика препаратов I С класса

Препарат	Пик концентрации при пероральном приеме	Период полувыведения	Путь элиминации
Пропафенон	3 ч	5-6 ч (17ч)	ЖКТ
Этацизин	2-3ч	5ч	Почки, ЖКТ
Этмозин		2-3,5 ч	Почки, ЖКТ
Аллапинин	4-5 ч	8 ч	Почки

I С класс.

Способы применения и дозировки.

Препараты	Поддерживающая доза	
Пропафенон	450 - 900 мг	В 3 приема
Этацизин	150 - 200 мг	
Этмозин	600 - 800 мг	
Аллапинин	75 - 150 мг	

I С класс. Применение.

Наджелудочковые аритмии

Профилактика пароксизмальных АВ-тахикардий при синдроме WPW

- Профилактика АВ-узловой реципрокной тахикардии
- Профилактика мерцания и трепетания предсердий

Желудочковые аритмии

- Желудочковая экстрасистолия, пробежки ЖТ
- Профилактика пароксизмов устойчивой мономорфной ЖТ.

Применение должно быть ограничено лицами без тяжелого органического поражения сердца. Особо нежелательно применение у постынфарктных больных .

I С класс. Побочные эффекты.

Пропафенон

Кардиальные

•Проаритмическое действие (5%)
•Нарушения проводимости
•Прогрессирование НК

Внесердечные

•Нарушения визуализации
•Нарушения сна, спутанность сознания, психозы
•Нарушения функции печени, гастроэнтерит
•Усугубление бронхообструкции

Этацизин, этмозин, аллапинин

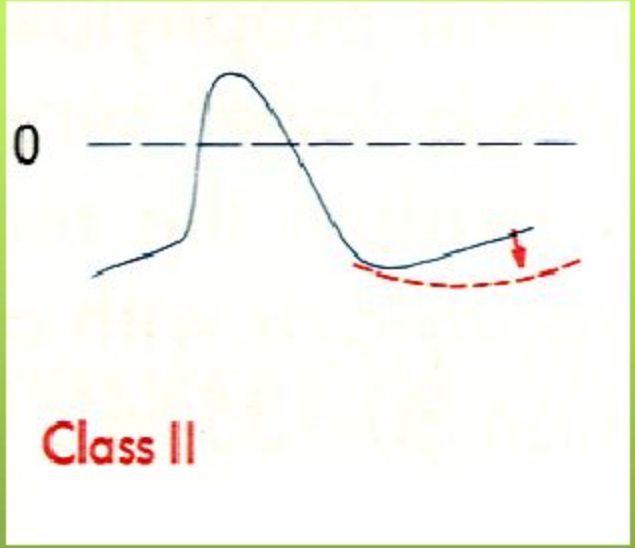
Кардиальные

•Проаритмическое действие (3-15%)
•Нарушения проводимости

Внесердечные

•Головокружение
•Нарушения координации
•Диплопия
•Тремор
•Диспепсические расстройства

II класс



- Блокада бета-адренорецепторов
- Ускорение выходящего тока К+ (Пропранолол)
- Угнетение входящего тока Са++

- Замедление спонтанной диастолической деполяризации
- Ускорение реполяризации
- Замедление деполяризации в тканях с быстрым ответом (в высоких концентрациях)
- Замедление деполяризации и возрастание рефрактерных периодов в тканях с медленным ответом,

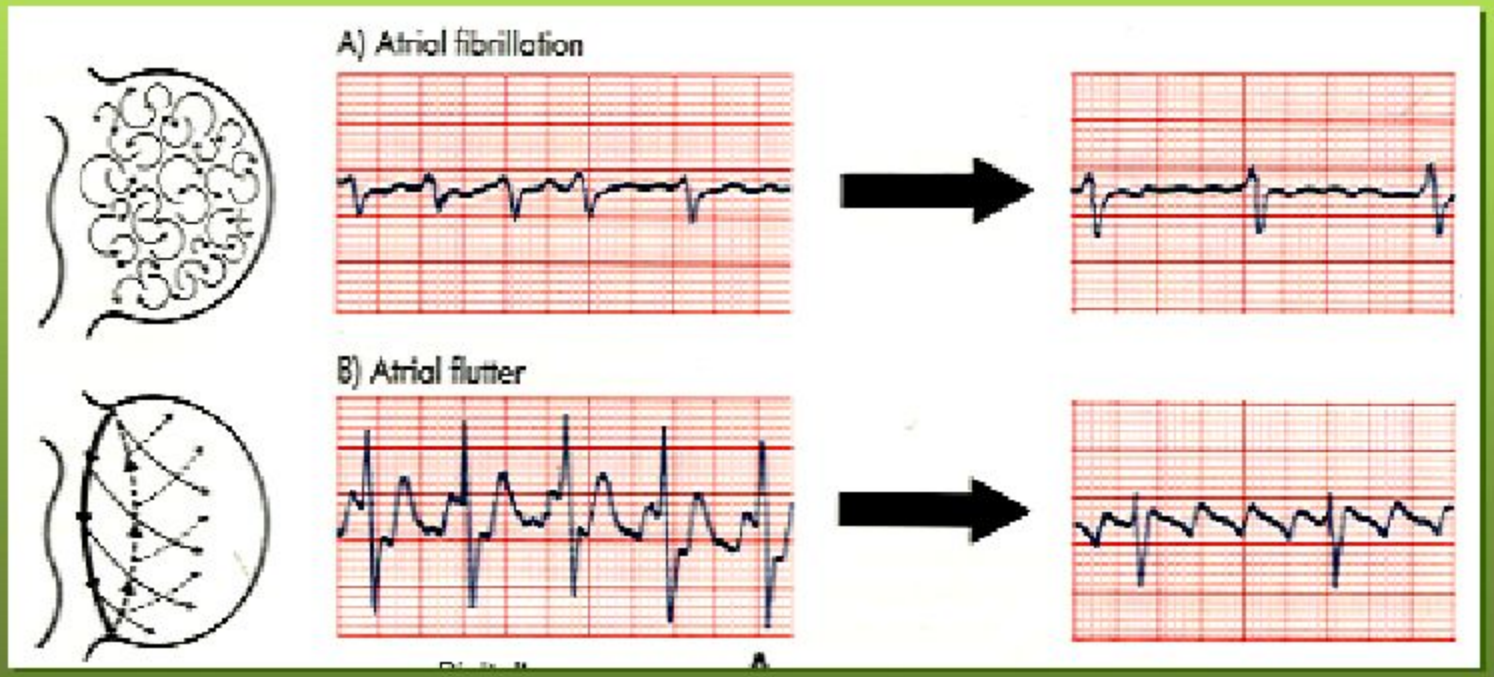
ЭКГ: ↑ PP, PR

→ QRS

→ QT

Увеличение ЭРП АВ-узла.

Эффект уменьшения ЧСС препаратами II класса.



Фармакодинамические свойства бета-блокаторов

Препарат	Относительная степень В1-блокады (пропранолол=1,0)	В1-селективность	Внутренняя симпатомиметическая активность
Ацебутолол	0,3	+	+
Атенолол	1,0	++	0
Бисопролол	10,3	++	0
Карведилол	10,0	0	0
Целипролол	9,4	+	+
Эсмолол	0,02	++	0
Лабеталол	0,3	0	+
Метопролол	1,0	++	0
Окспренолол	0,5 - 1,0	0	+
Пиндолол	6,0	0	++
Пропранолол	1,0	0	0
Соталол	0,3	0	0
Тимолол	6,0	0	0

I I класс. Применение.

Наджелудочковые аритмии

•Мерцание и трепетание предсердий, наджелудочковые тахикардии (замедление ритма желудочков)

•Профилактика АВ-узловой реципрокной тахикардии и АВ-тахикардии при синдроме WPW.

Желудочковые аритмии

•Желудочковая экстрасистолия, пробежки ЖТ

• Желудочковые аритмии при синдроме удлиненного QT

•У постынфарктных больных с целью снижения риска фибрилляции желудочков и внезапной смерти

I I класс. Побочные эффекты.

Кардиальные

•Гипотензия

•Брадиаритмии (синусовая брадикардия, СА-блокада, АВ-блокада)

•Прогрессирование НК

•Синдром отмены (тахикардия, аритмия, гипертония, ишемия)

Внесердечные

•Усугубление бронхообструкции

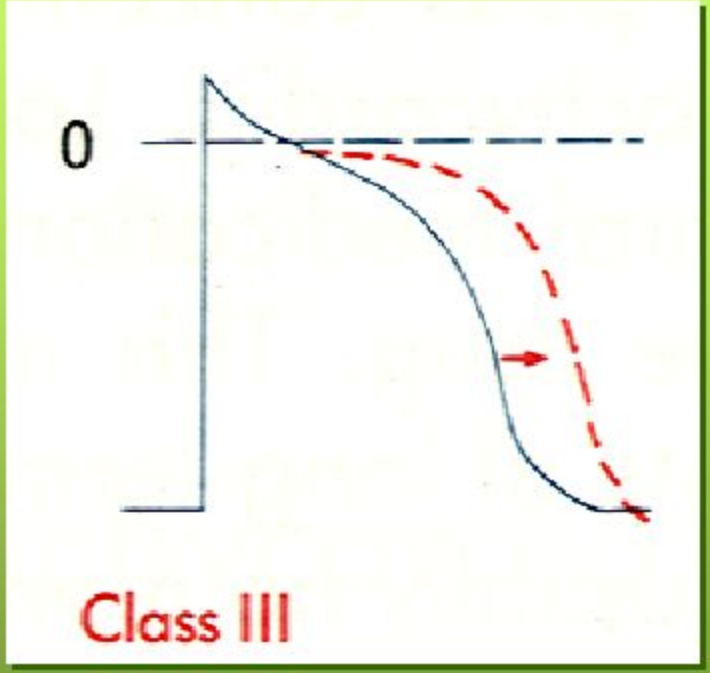
•Синдром Рейно

•Снижение умственной работоспособности

•Повышение риска гипокалиемии у больных с инсулин-зависимым сахарным диабетом

•Сексуальные расстройства

III класс



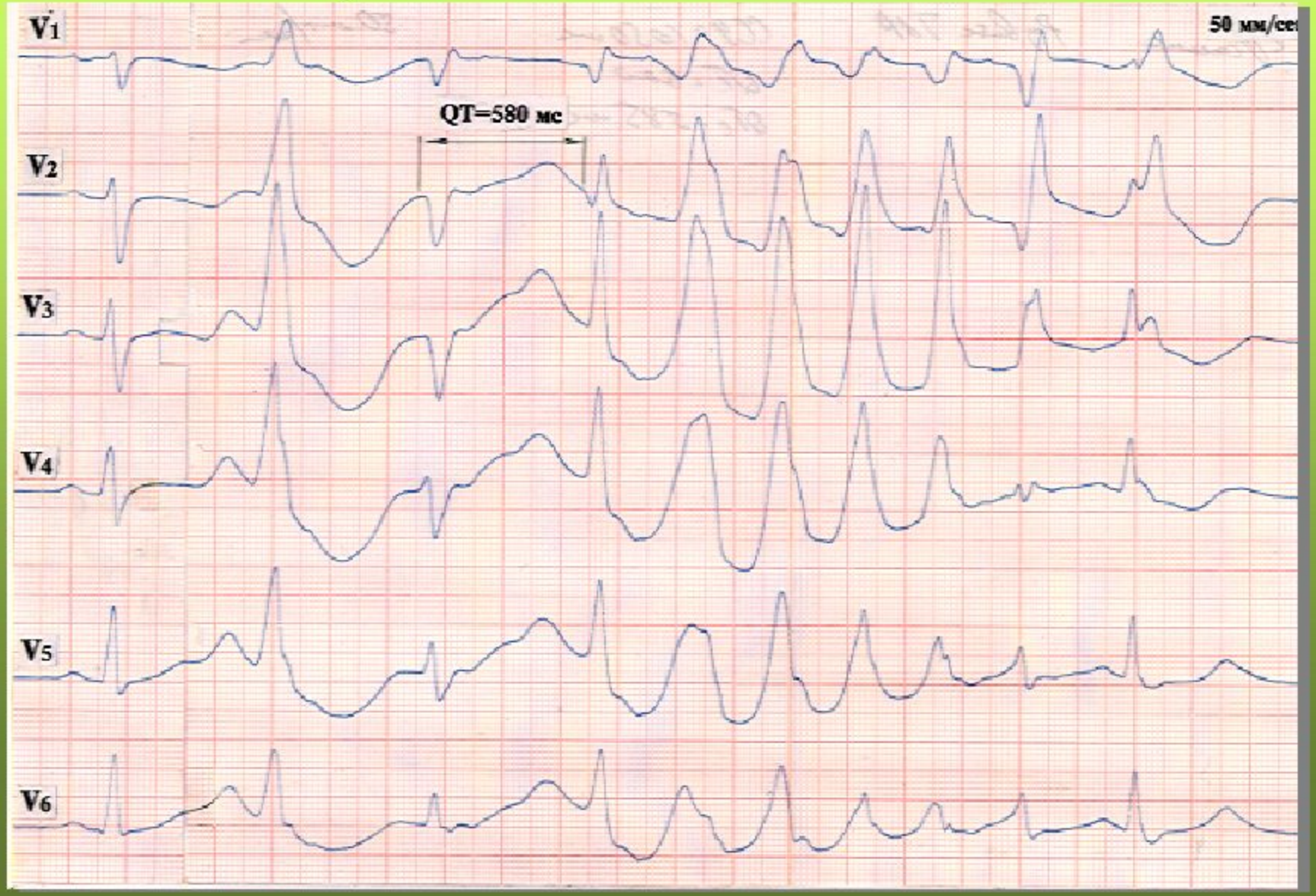
- Амиодарон
- Бретилий
- Соталол
- Ибутилид
- Дофетилид
- *Нибентан*

Блокада выходящих токов К+ (кроме ибутилида)
Обратная частотная зависимость.

- Замедление реполяризации в тканях с быстрым и медленным ответом
- Увеличение продолжительности рефрактерных периодов
- Отсутствие влияния на скорость деполяризации в тканях с быстрым ответом

ЭКГ: ↑ PR, QT
→ QRS

Torsade de Pointes
при введении соталола



Фармакологические особенности амиодарона

- Способность к блоку Na+-каналов
- Неконкурентное ингибирование а-, в-адренорецепторов (действие ограничено сердцем)
- Блокада превращения Т4 в Т3
- Блокада Са++- каналов

Фармакокинетика препаратов III класса

Препарат	Пик концентрации в плазме	Плато концентрации	Период полувыведения	Путь выведения
Амиодарон	5 - 6 ч	~265 дней (без нагрузочной дозы)	2,5 - 10 дней (быстрая фаза) 25 -90 дней (медленная фаза)	ЖКТ
Соталол	2,5 - 4 ч	После приема 5 -6 доз	10 - 15 ч	Почки

Способы применения и дозировки.

Способ применения	Амиодарон	Соталол
Внутривенно	5 мг/кг за 10 мин или 1 мг/кг за 360 мин (капельно)	20 - 120 мг за 10 мин
Per os	600-1200 мг (насыщающая доза) 200-400 мг (поддерживающая доза)	80-320 мг/сут в 2 приема

III класс. Применение.

Наджелудочковые аритмии

- Профилактика пароксизмальных АВ-тахикардий при синдроме WPW
- Профилактика АВ-узловой реципрокной тахикардии
- Профилактика мерцания и трепетания предсердий

Желудочковые аритмии

- Желудочковая экстрасистолия, пробежки ЖТ
- Профилактика пароксизмов устойчивой мономорфной ЖТ.

Амиодарон. Побочные эффекты.

Внесердечные

- Пневмониты (10 - 15%). Летальность 10%
- Повышение уровня печеночных трансаминаз (10 - 20%)
- Фотосенсибилизация (10%)
- Кератопатия (~100%)
- Гипотиреоз (5%)
- Гипертиреоз (2%)
- Бессимптомное нарушение функции щитовидной железы (10%)

Амиодарон. Побочные эффекты.

Кардиальные

Проаритмия (2 - 5%).

- Torsade de pointes (1-2%)
- Ухудшение течения ЖТ

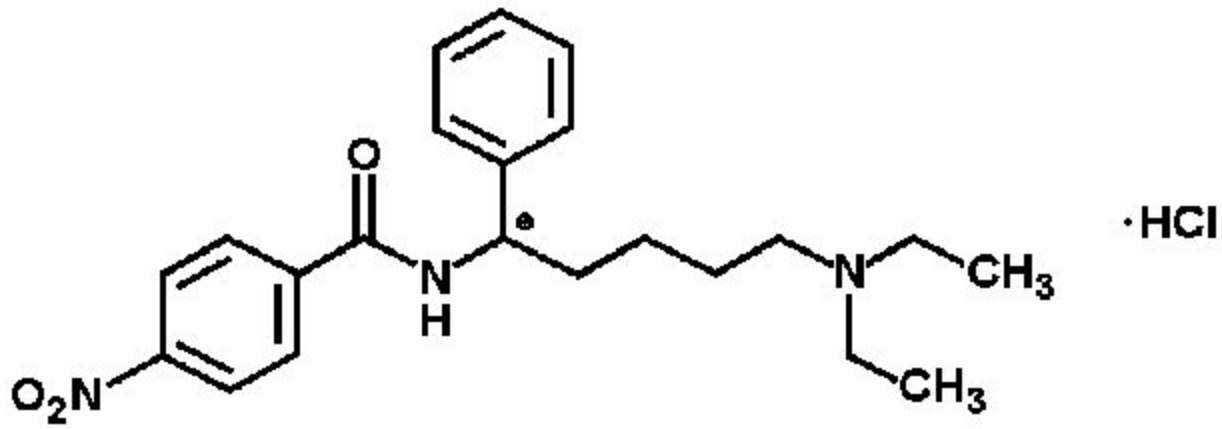
Симптоматические брадиаритмии (2%)

Гипотония (2%)

Усугубление НК (2%)

Нибентан

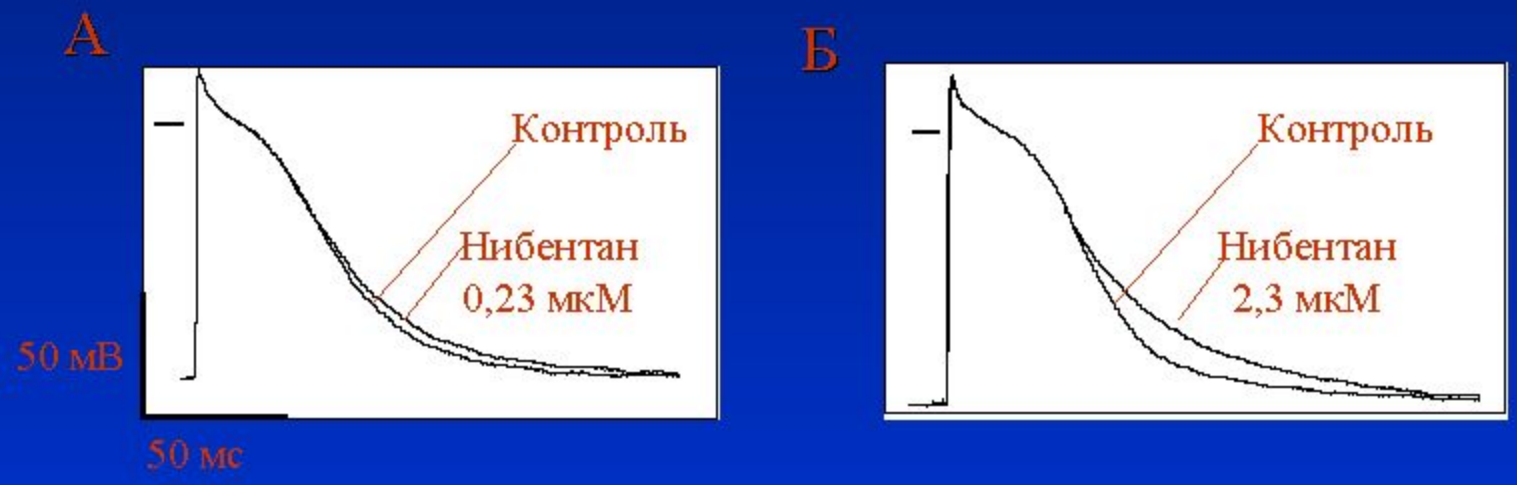
[N - (4- нитробензоил) - N’ , N’ - диэтил - 1 - фенил - 1,5 - пентадиамина гидрохлорид]



$C_{22}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl$ MW : 419.95

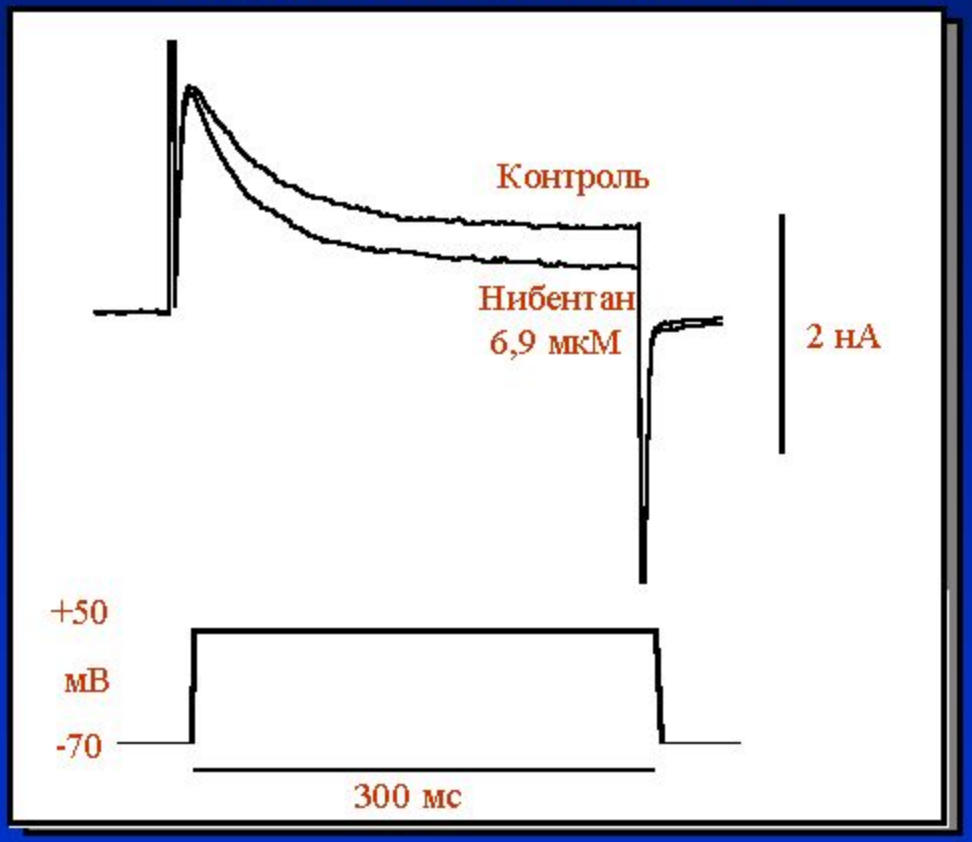
Нибентан синтезирован в Центре по Химии Лекарственных Средств группой химиков под руководством **академика РАМН Р.Г. Глушкова.** Первичные испытания препарата прошли в лаборатории фармакологии ЦХСЛ под руководством **академика РАМН М.Д. Машковского.**

Нибентан вызывает доза-зависимое увеличение длительности потенциалов действия предсердного волокна кролика.



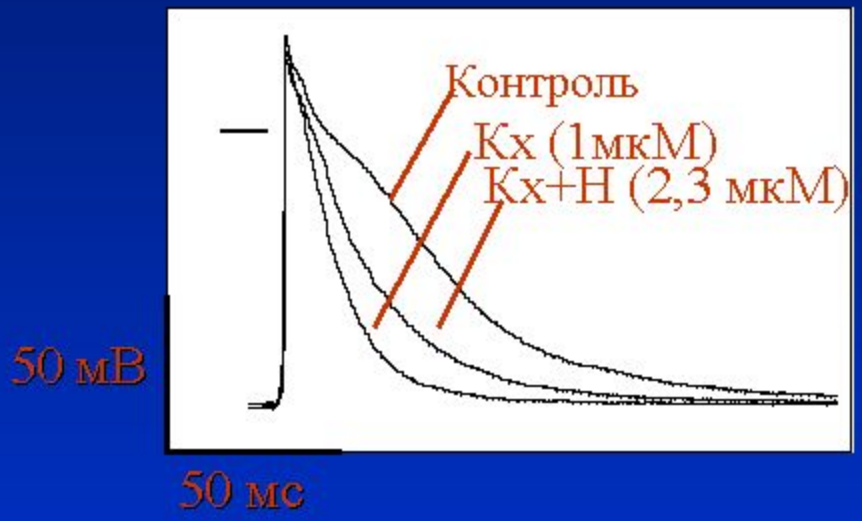
Частота стимуляции предсердия 2 Гц

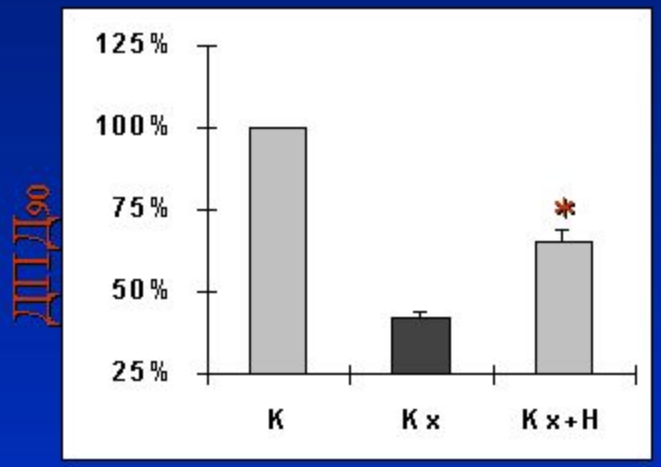
Нибентан подавляет калиевый ток задержанного выпрямления (I_K) предсердного одиночного кардиомиоцита крысы



Конфигурация “Whole-cell”

Антихолинергическое действие нибентана (Н) в изолированном предсердии кролика на фоне действия карбахола (Кх).





ДПД 90 - Длительность потенциала действия на уровне 90% реполяризации

* $p < 0,05$ - достоверность

III класс. Лекарственное взаимодействие.

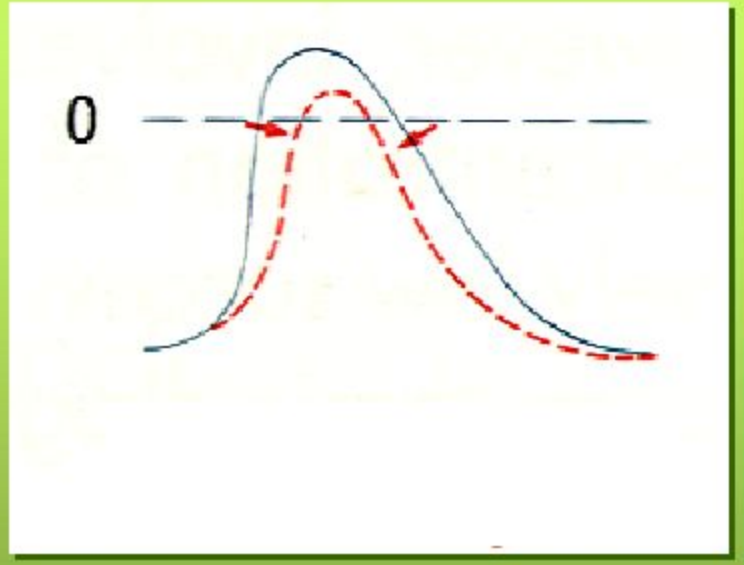
Амиодарон

Все препараты III класса

- Дигоксин - увеличение концентрации
- Верапамил - усугубление нарушений СА и АВ-проводимости

- Диуретики, IA класс,трициклические антидепрессанты, производные фенотиазина - повышение риска torsades de pointes

IV класс



- Верапамил
- Дилтиазем

Блокада входящего медленного тока Са++

- Замедление диастолической деполяризации
- Замедление деполяризации в тканях с медленным ответом
- Снижение макс. диастолического потенциала и амплитуды ПД в клетках СУ и АВУ.
- Замедление деполяризации в тканях с быстрым ответом и пониженным диастолическим потенциалом*

ЭКГ: ↑ PR, PP

→ QRS, QT

Способы применения и дозировки.

Способ применения	Верапамил	Дилтиазем
Внутривенно	5-10 мг болюс за 2-3 мин повтор - через 30 мин	0,25 мг/кг болюс за 2 мин повтор - через 15 мин
Per os	160 - 480 мг/сут в 4 приема	120 - 360 мг/сут в 2 приема

I V класс. Применение.

Наджелудочковые аритмии

•Мерцание и трепетание предсердий, наджелудочковые тахикардии (замедление ритма желудочков)

•Купирование и профилактика АВ-узловой реципрокной тахикардии и АВ-тахикардии при синдроме WPW.

Исключено применение у больных с синдромом WPW, страдающих мерцанием или трепетанием предсердий!!!

Желудочковые аритмии

•Идиопатическая желудочковая тахикардия из выносящего тракта правого желудочка с конфигурацией QRS, имитирующей блокаду левой ножки п.Гиса.

•Желудочковая тахикардия при синдроме удлиненного QT

•Желудочковая тахикардия вследствие коронароспазма

Верапамил. Побочные эффекты.

Кардиальные

- Гипотензия
- Брадиаритмии (синусовая брадикардия, СА-блокада, АВ-блокада)
- Прогрессирование НК

Внесердечные

- Запоры
- Диспепсические расстройства
- Отеки лодыжек
- Транзиторное нарушение функции печени
- Гинекомастия
- Гиперплазия десен при длительном лечении

Лекарственное взаимодействие

Верапамил

- Дигоксин - увеличение концентрации

- В-блокаторы, Амиодарон усугубление нарушений СА- и АВ-проводимости, потенцирование отрицательного инотропного действия

- Гипотензивные препараты - усугубление гипотензии

Комбинации антиаритмических препаратов

- 2 препарата 1 класса
- 1 и 2 класс
- 1 и 3 класс
- 1 и 4 класс