

# МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АРИТМИЙ

# Этиологические причины аритмий сердца

- ИБС
  - ГБ
  - Митральные пороки
  - Аритмии «здоровых»
  - Эндокринная патология
  - Перикардиты
  - КМП
  - Легочное сердце
- 
- |                       |        |
|-----------------------|--------|
| ИБС                   | 60-80% |
| ГБ                    |        |
| Митральные пороки     |        |
| Аритмии «здоровых»    | 5-20%  |
| Эндокринная патология | 10-15% |

## 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

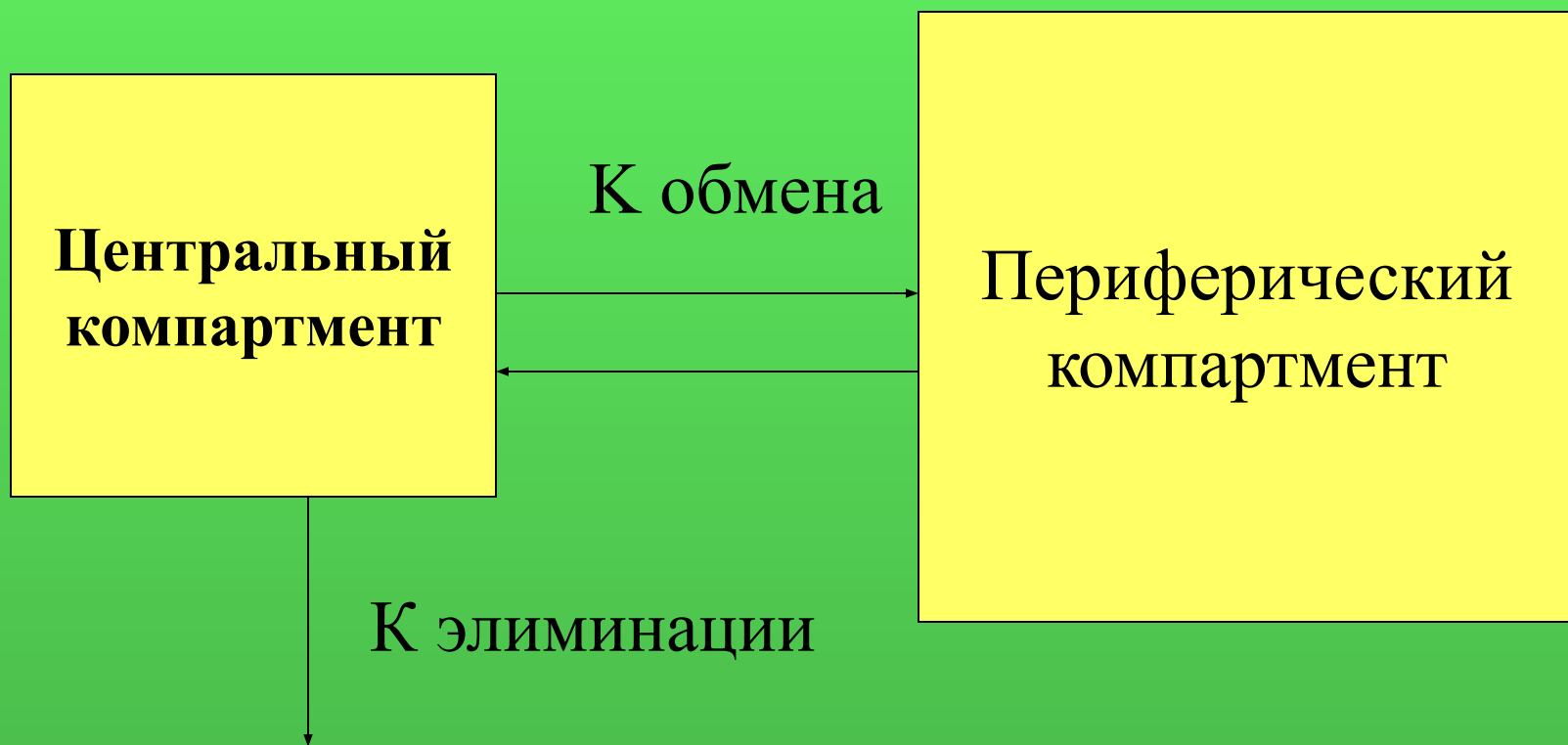
- **Эмпирический подбор**
- **Острый лекарственный тест**
- **Мониторная (Холтер) регистрация ЭКГ в течении 1- 3 суток до и после лечения**
- **Острый лекарственный тест на фоне мониторингования**
- **Медикаментозное тестирование во время ЭФИ**

## 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%

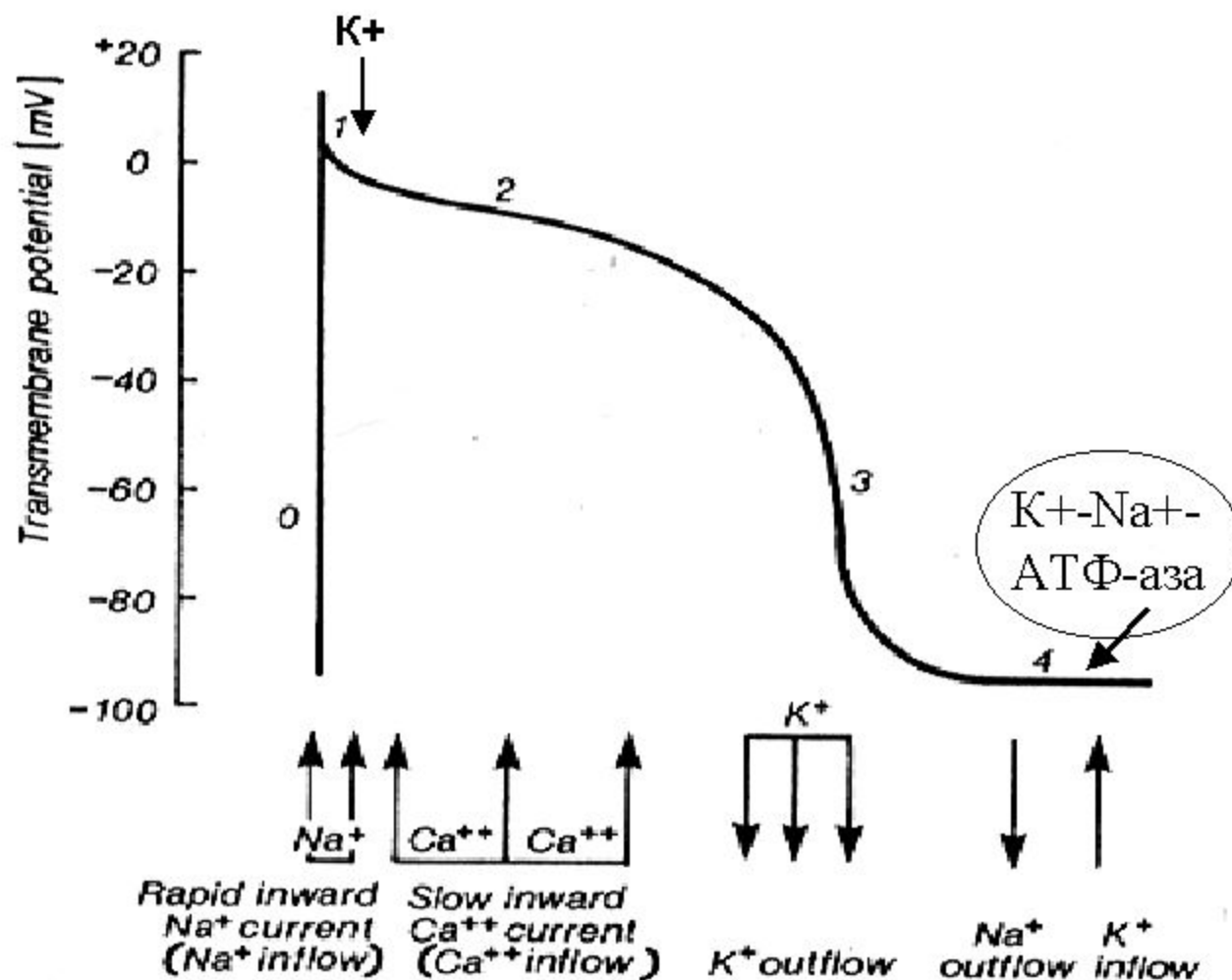


# Распределение лекарственного препарата в организме

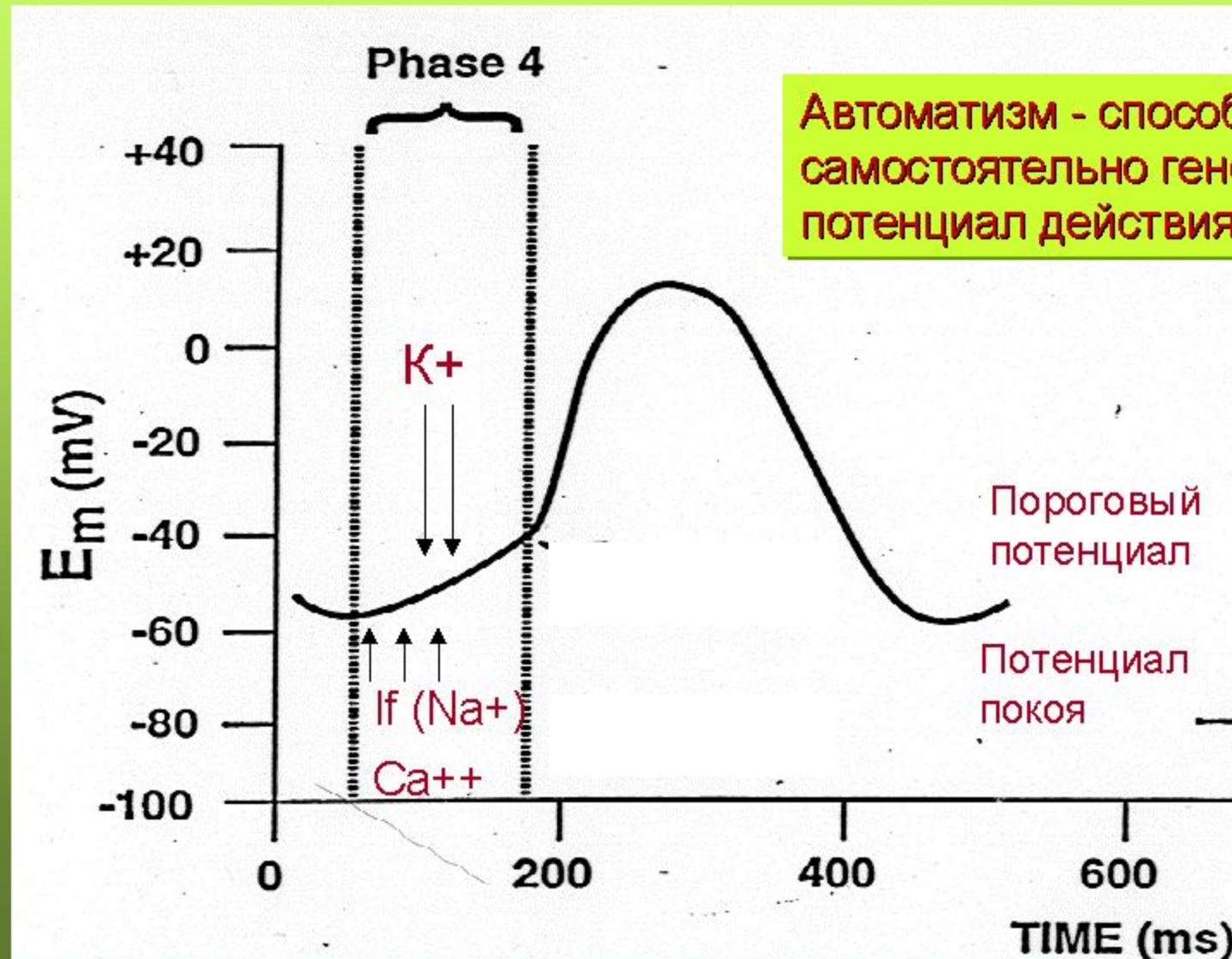


Смена препарата проводится после 5 периодов  
полувыведения

# Потенциал действия клетки с быстрым типом ответа



# Потенциал действия клетки синусового узла

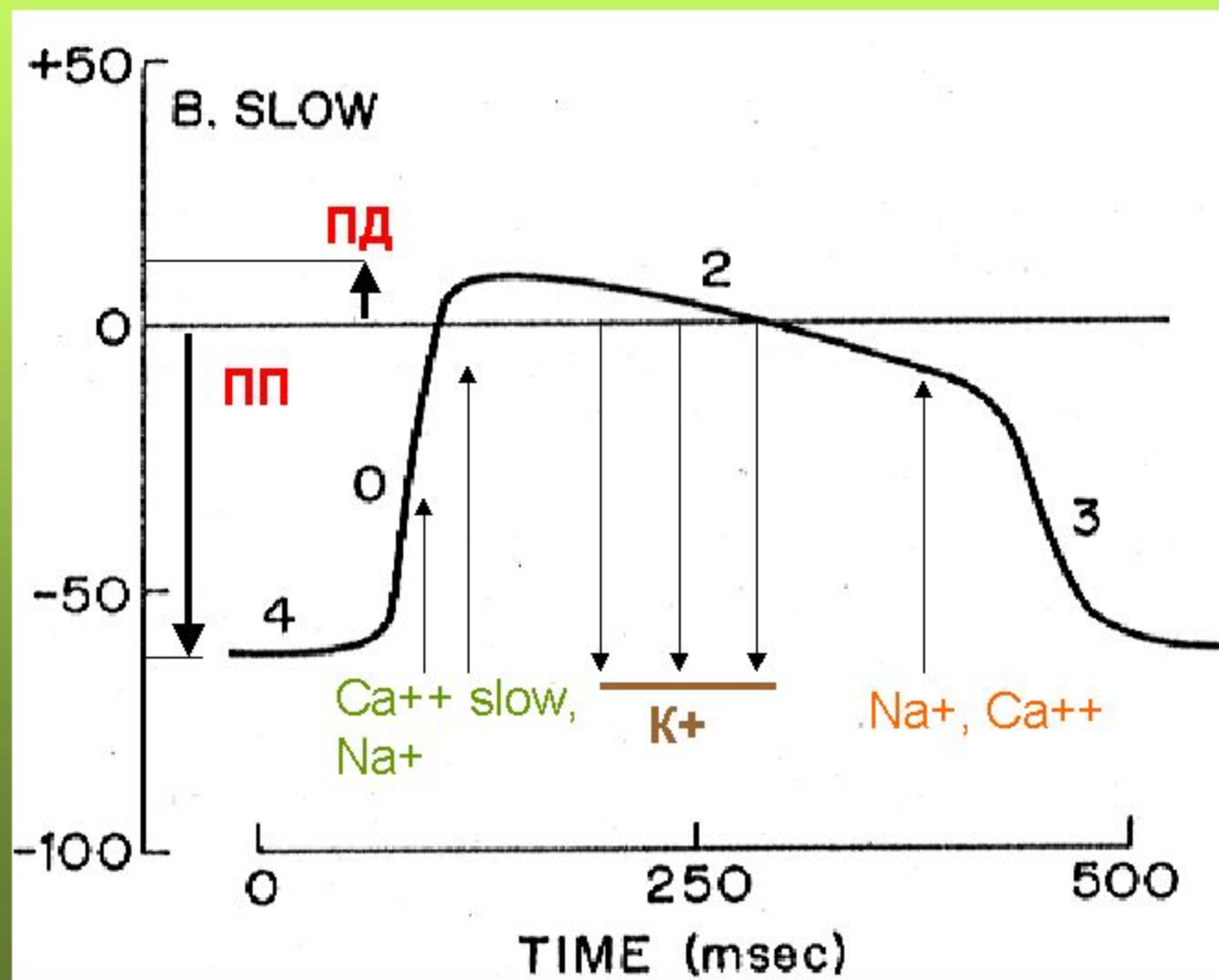


Автоматизм - способность клетки самостоятельно генерировать потенциал действия

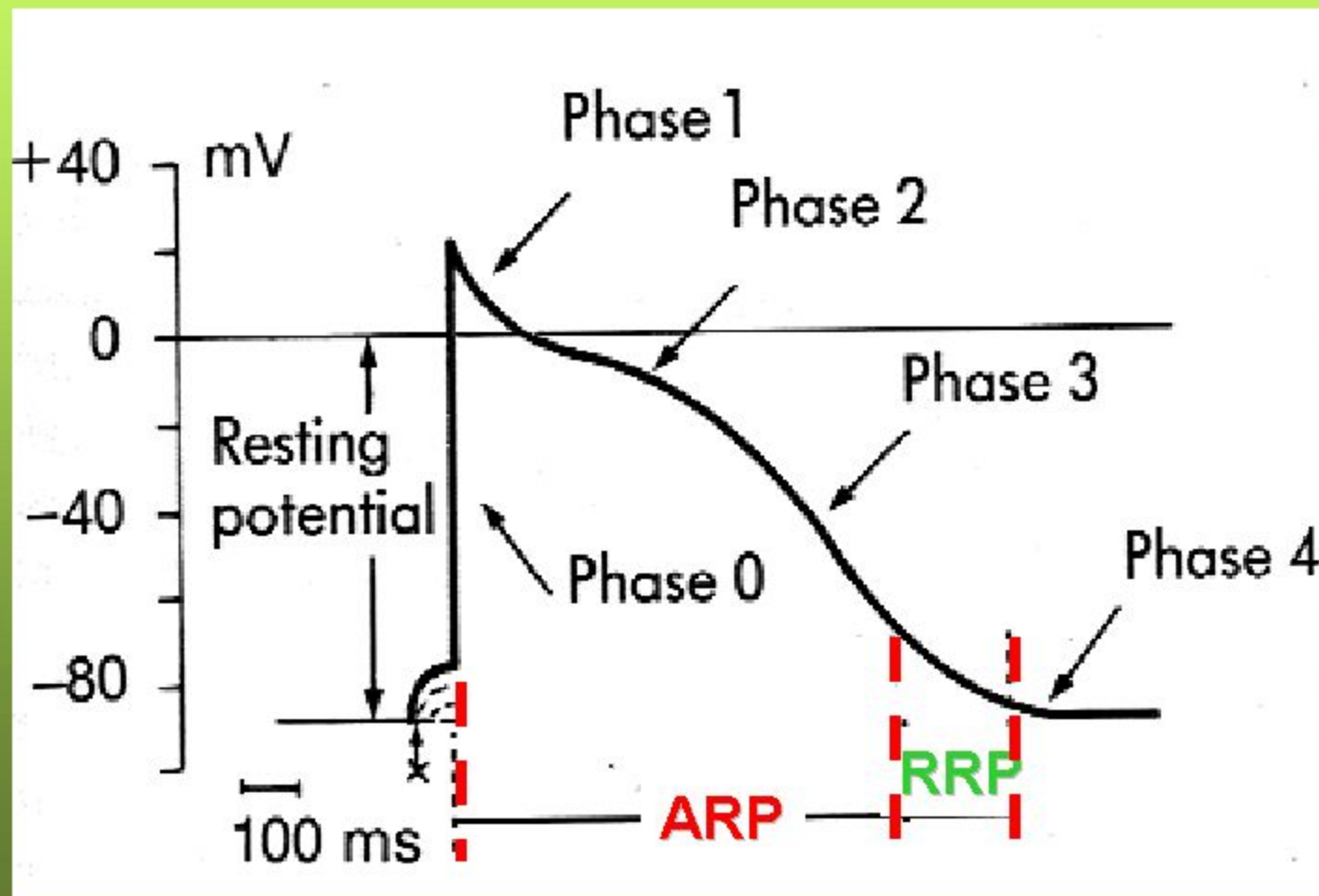
Пороговый потенциал

Потенциал покоя

# 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

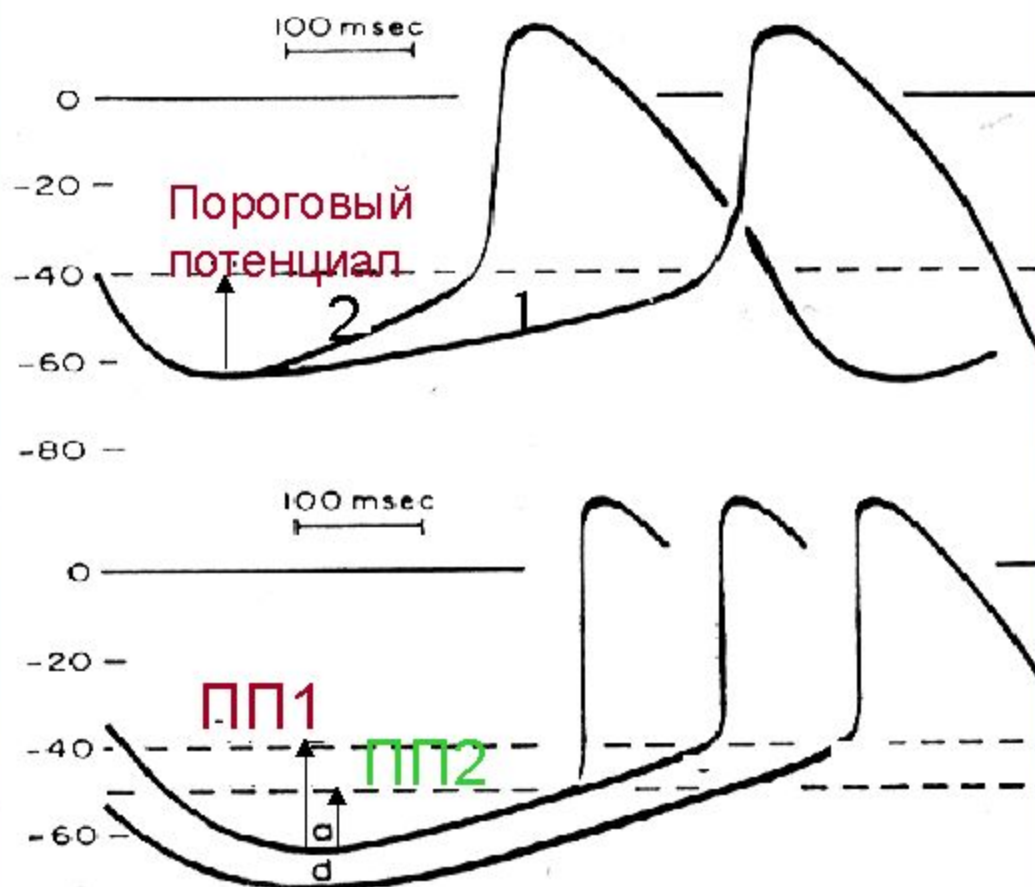
### *Reentry*

- анатомически детерминированное
- функционально детерминированное

## Нарушения формирования и проведения импульса

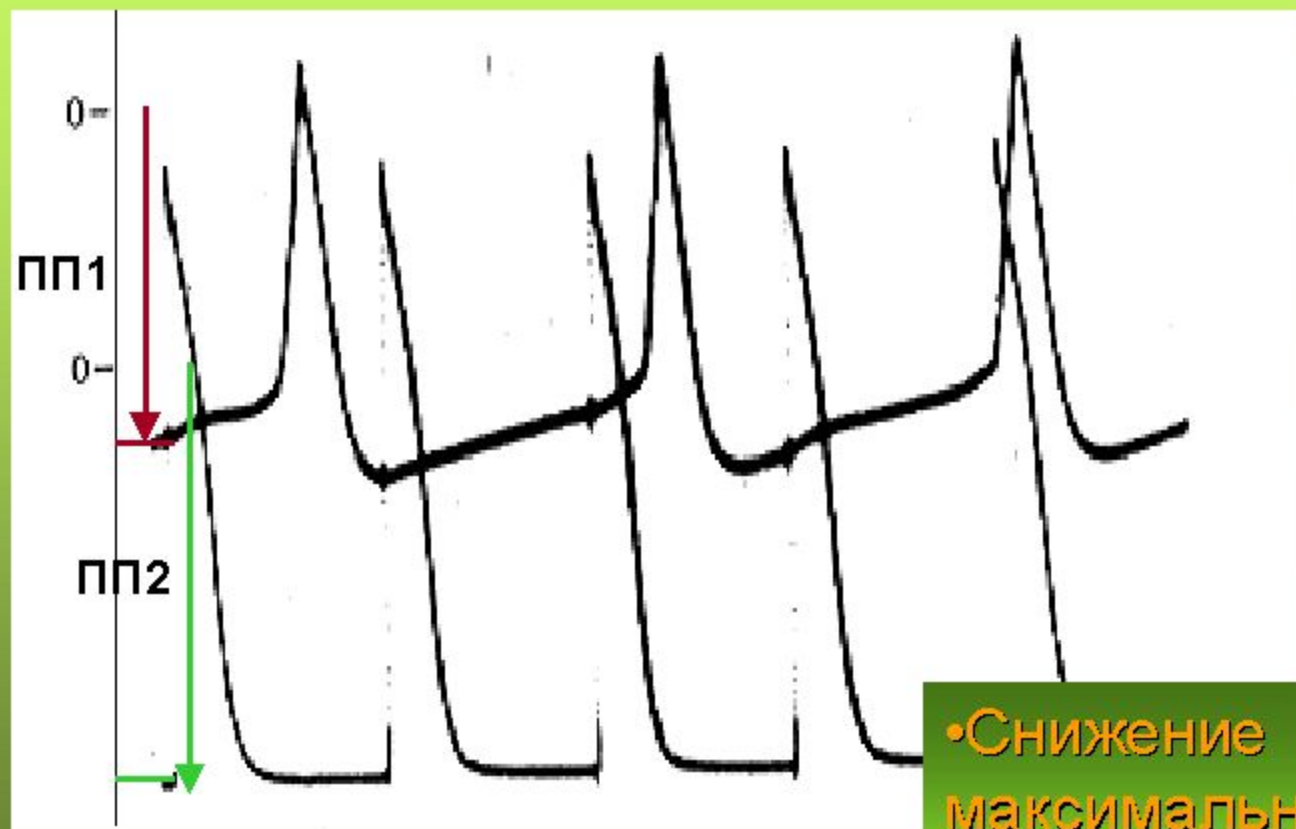
### *Парасистолия*

# Механизмы усиления нормального автоматизма



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

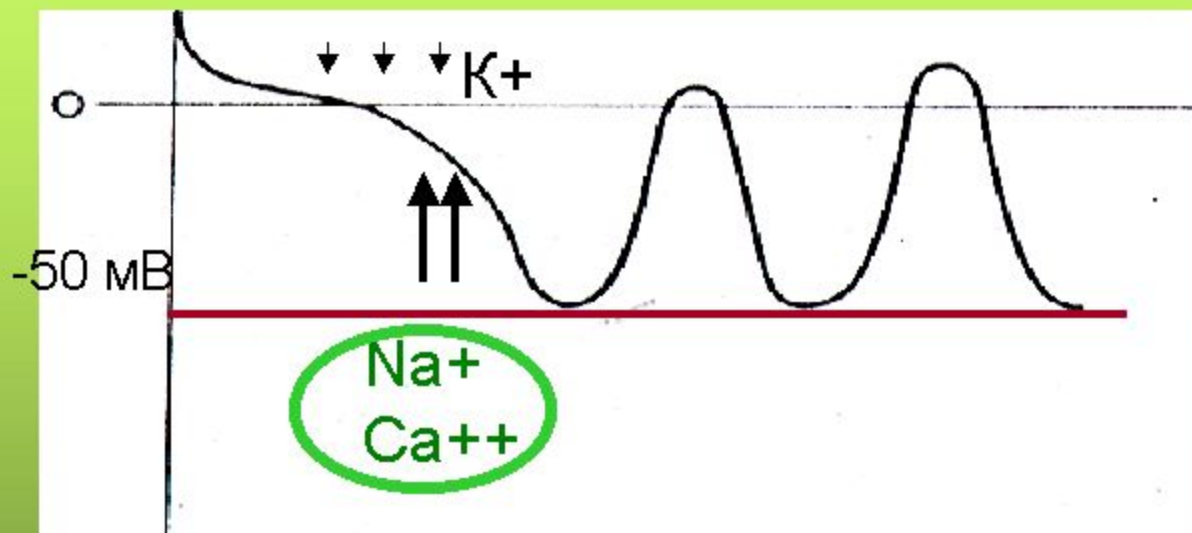
# Патологический автоматизм в поврежденном миокарде сердца человека



- Снижение максимального диастолического потенциала



# Ранние постдеполяризации и триггерная активность

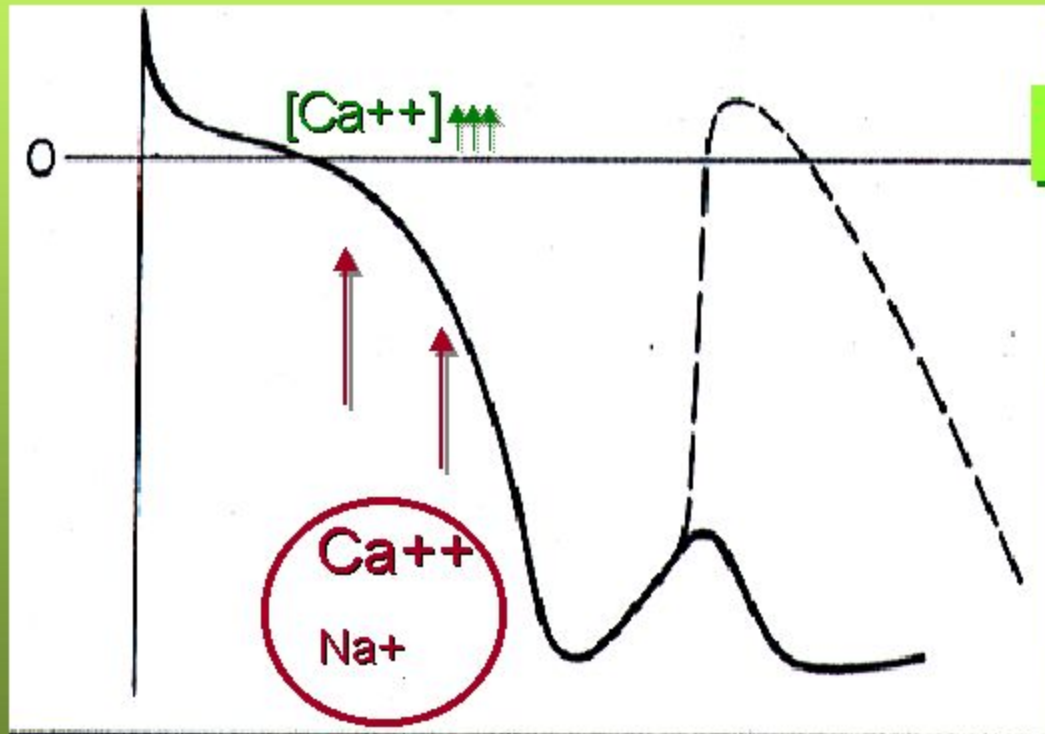


- Замедление реполяризации  
и увеличение продолжительности ПД

## Предрасполагающие факторы:

- Брадикардия
- Гипокалиемия
- Гипомагниемия

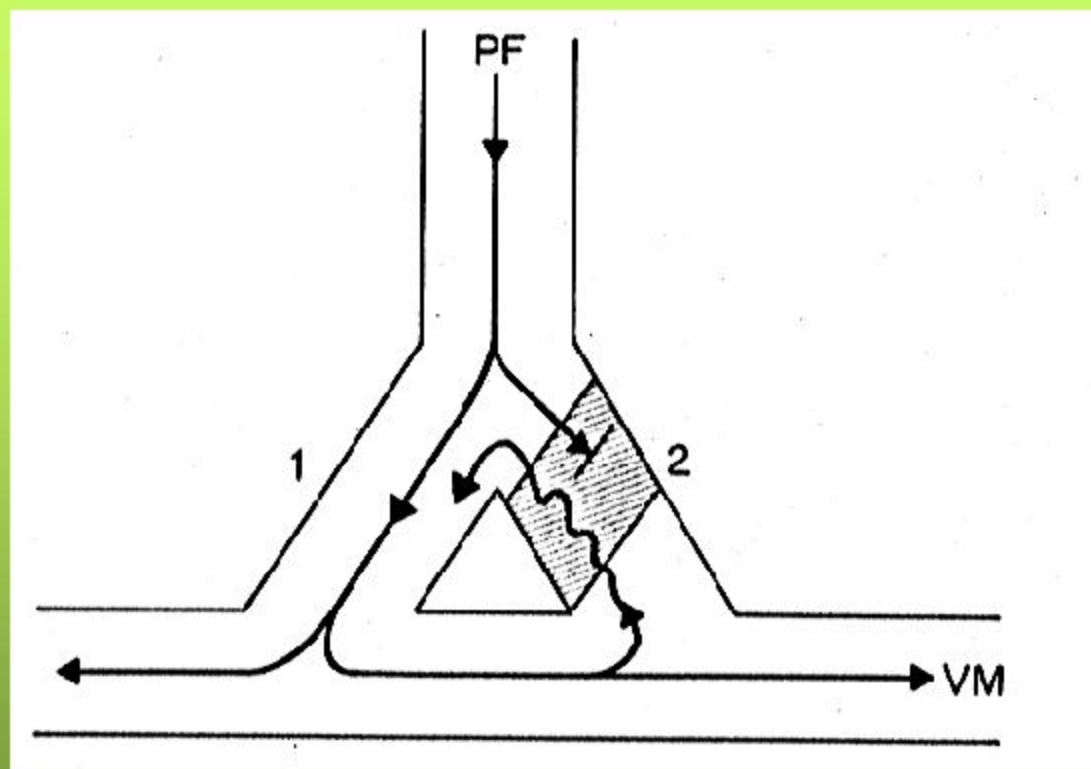
# Поздние постдеполяризации и триггерная активность



• Перегрузка клеток  $Ca^{++}$

Предрасполагающие факторы:  
Тахикардия  
Катехоламины  
Дигиталис

## Схема механизма reentry



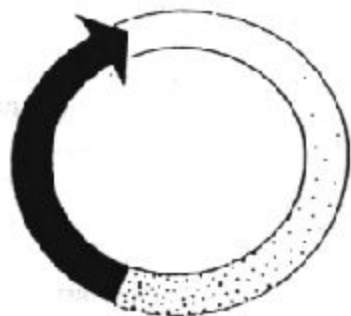
Mendeze C.A.,  
Sasyniuk B.J.  
1971 г.

### 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»

Анатомически обусловленное



Mines G.R.,  
1913

Функционально обусловленное

Ведущий цикл



Allessie M.A.,  
1977 г.

Анизотропия



- 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



# 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,Н.С.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 антитахикардическое 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  $\alpha$ -адреноблокаторов, холинергических агонистов, дигиталиса и аденозина. Не учитывается потенциальная роль агентов, модулирующих функцию проводимости по щелевым контактам, возможное влияние на насосы и ионообменные механизмы.

## 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 антиаритмического 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

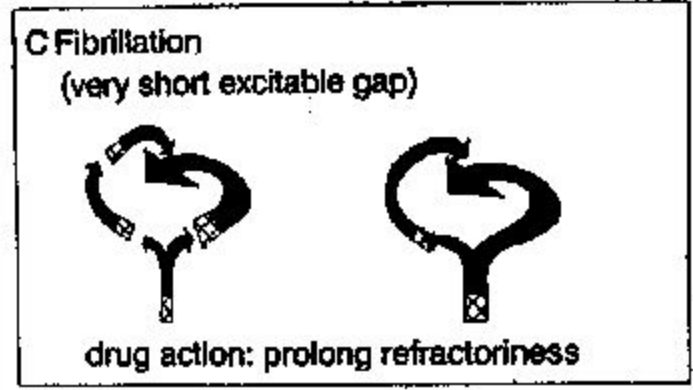
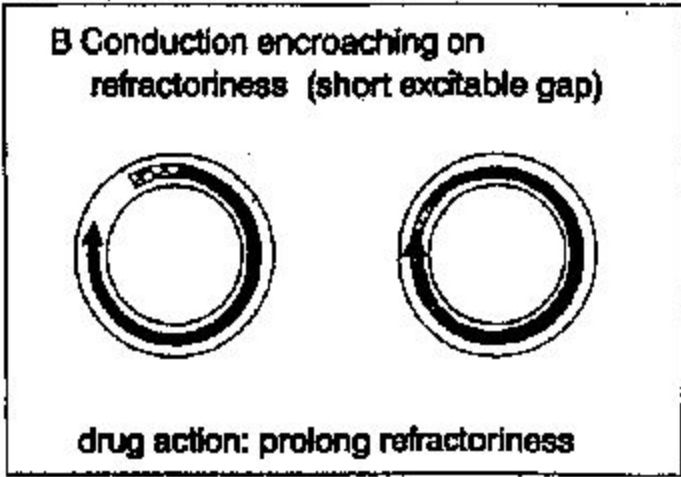
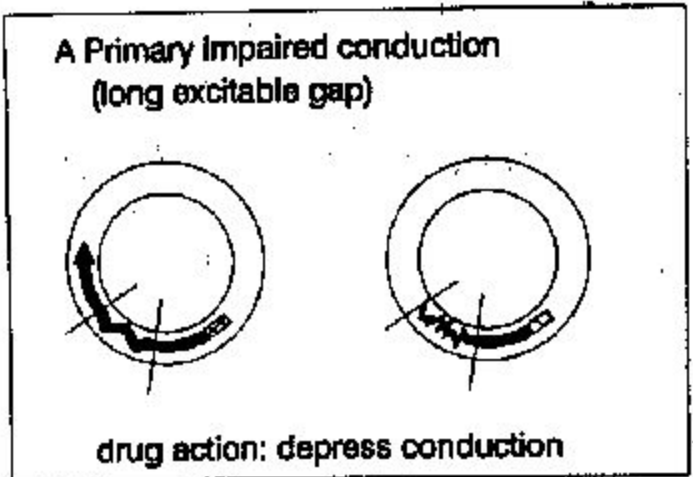
существует два уязвимых параметра для предотвращения и подавления Re-entry:

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.



## Diagrams Illustrating reentry

■ Absolute refractory period  
▨ Relative refractory period

## 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  
Уязвимый параметр

## I. Терапевтический выбор

Мишени  
Вещества

Re-entry с длинным возбудимым мостиком  
Проведение и возбудимость ( угнетение )  
Влияние на А-В проведение

$I_{Ca-L}$   
Блокаторы кальциевых каналов

Механизм аритмии  
Уязвимый параметр

## II. Терапевтический выбор

Мишени  
Вещества

Re-entry с длинным возбудимым мостиком  
Проведение и возбудимость ( угнетение )  
Замедление быстрого проведения по  
дополнительному пути

$I_{Na}$   
Блокаторы натриевых каналов

Механизм аритмии  
Уязвимый параметр

## III. Терапевтический выбор

Мишени  
Вещества

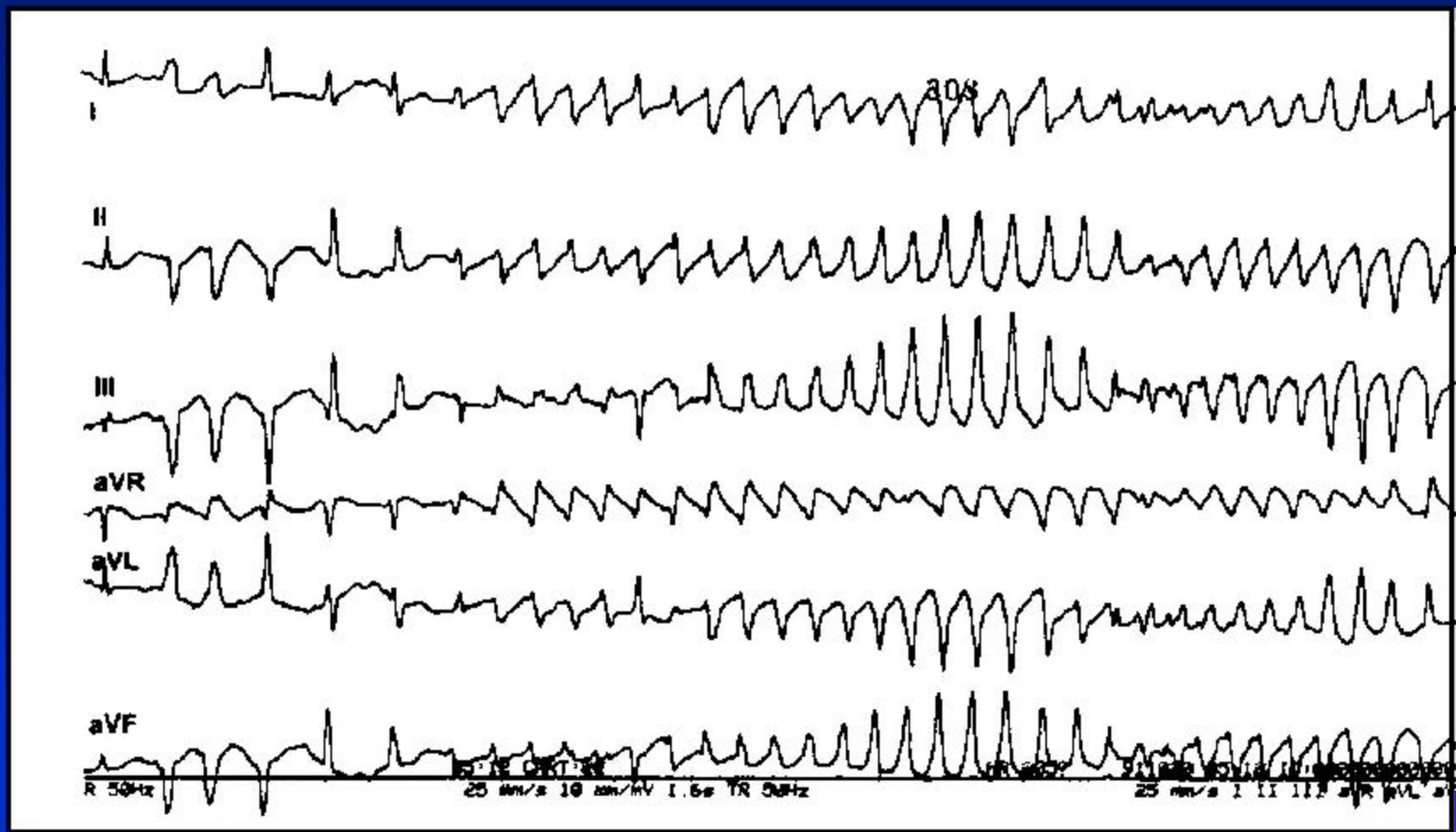
Re-entry с коротким возбудимым мостиком  
Рефрактерный период ( увеличение )  
Влияние на проведение по дополнит. пути

$I_K$   
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 распространённому мнению обусловлен ранними постдеполязациями.



# Torsade de Pointes

Механизм аритмии

Уязвимый параметр

## I. Терапевтический выбор

Мишень

Вещества

Ранние постдеполяризации (тригг. акт-сть)

ПД должен быть укорочен

Укорочение ПД, активируя выходящие токи

$I_K$  должен быть активирован

Ваготонические в-ва,  $\beta$ -агонисты

Механизм аритмии

Уязвимый параметр

## II. Терапевтический выбор

Мишень

Вещества

Ранние постдеполяризации (тригг. акт-сть)

Укорочение ПД, увеличение ритма сердца

Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов

Блокирование  $M_2$  – холинорецепторов

$\beta$ -агонисты, ваголитические в-ва

Механизм аритмии

Уязвимый параметр

## III. Терапевтический выбор

Мишень

Вещества

Ранние постдеполяризации (тригг. акт.)

Триггерная акт-сть должна быть угнетена.

Блокирование входящих токов

$I_{Na}$  (блок),  $I_{Ca-L}$  (блок)

Блокаторы Ca и Na – каналов, Mg.



# Заключительная схема Сицилианского Гамбита

Обозначения:

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

А-блокатор активного состояния,

І – 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 вл...

РКНП

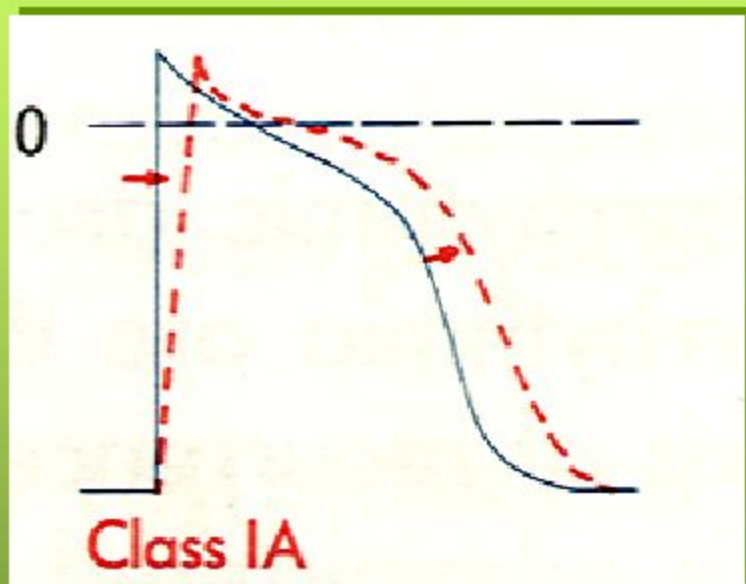
Москва

Москва

Москва

Вещества	Каналы					Рецепторы				Насосы Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> - АТФазе	Клинические эффекты						
	Na <sup>+</sup>			Ca <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	І	α	β	M <sub>2</sub>		A	ФЛЖ	СР	ЭКВ	PQ(R)	QRS	JT
	Б	Ср	М														
Лидокаин	○	○										→	→	⊗			↓
Мексилетин	○	○										→	→	⊗			↓
Токаинид	○	○										→	→	●			↓
Морицизин	⊖											↓	→	○			↑
Проквинамид		⊖			⊗							↓	→	●	↑	↑	↑
Дизопирамид		⊖			⊗				○			↓	→	⊗	↑↓	↑	↑
Хинидин		⊖			⊗	○		○				→	↑	⊗	↑↓	↑	↑
Пропафенон		⊖						⊗				↓	↓	○	↑	↑	
Флекаинид			⊖		○							↓	→	○	↑	↑	
Энкаинид			⊖									↓	→	○	↑	↑	
Бепридил	○			●	⊗							?	↓	○			↑
Вераламил	○			●				⊗				↓	↓	○	↑		
Дилтиазем				⊗								↓	↓	○	↑		
Бретилиум					●		⊖	⊖				→	↓	○			↑
Соталол					●			●				↓	↓	○	↑		↑
Амиодарон	○			○	●		⊗	⊗				→	↓	●	↑		↑
Алинидин					⊗	●						?	↓	●			
Надолол								●				↓	↓	○	↑		
Пропранолол	○							●				↓	↓	○	↑		
Атропин									●			→	↑	⊗	↓		
Аденозин									□			?	↓	○	↑		
Дигоксин									□	●		↑	↓	●	↑		↓

# I A класс



- Хинидин
- Прокаинамид
- Дизопирамид
- Аймалин

Блокада  $\text{Na}^+$ -каналов  
(умеренная кинетика)  
Блокада  $\text{K}^+$ -каналов

ЭКГ: ↑ QRS  
↑ QT

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

# Фармакокинетика препаратов I A 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 Внутримышечно  Per os	Обычно не применяется  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)
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 Внутримышечно  Per os	Обычно не применяется  Насыщающая доза 900 мг Поддерживающая доза 600 - 1200 мг/сут.

# I A 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 (α-адреноблокатор)

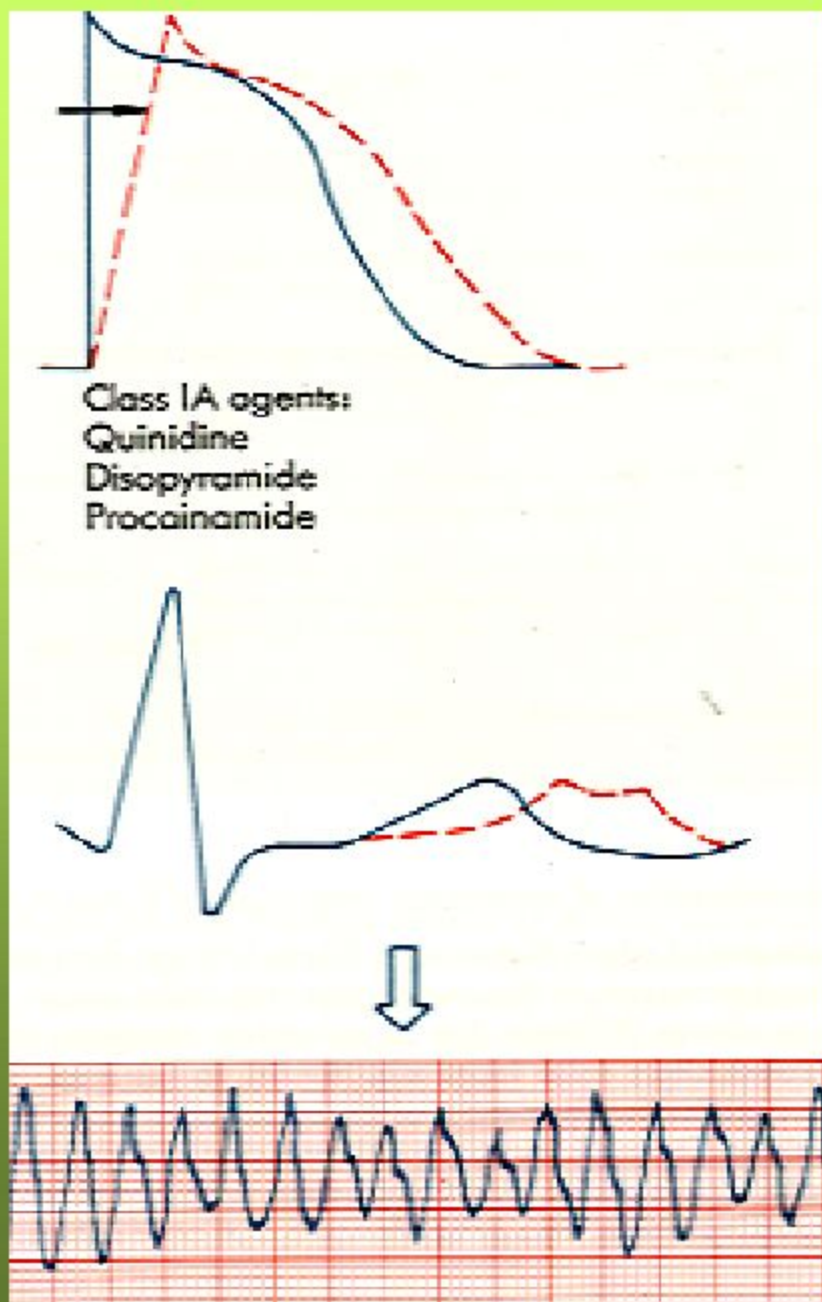
## Внесердечные побочные эффекты

- 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

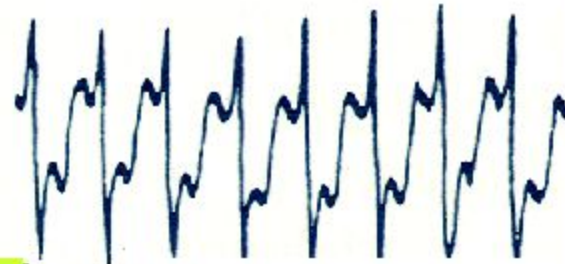


# Ускорение ритма сокращений желудочков препаратами I класса при трепетании предсердий I типа

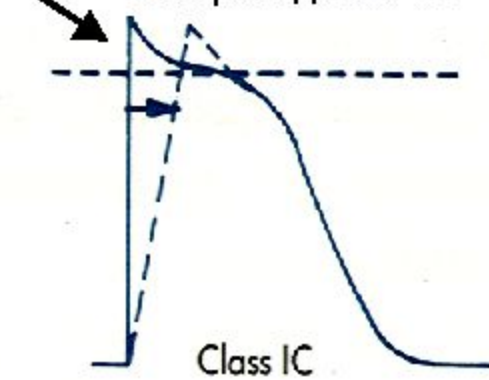
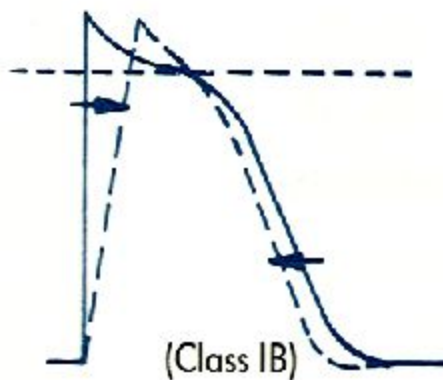
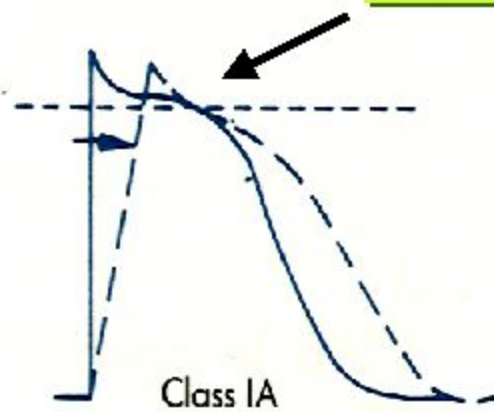


Трепетание предсердий  
с частотой 256 в мин.  
АВ-проводение 6:1

Уменьшение частоты  
сокращений предсердий



Трепетание предсердий  
с частотой 236 в мин.  
АВ-проводение 1:1



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

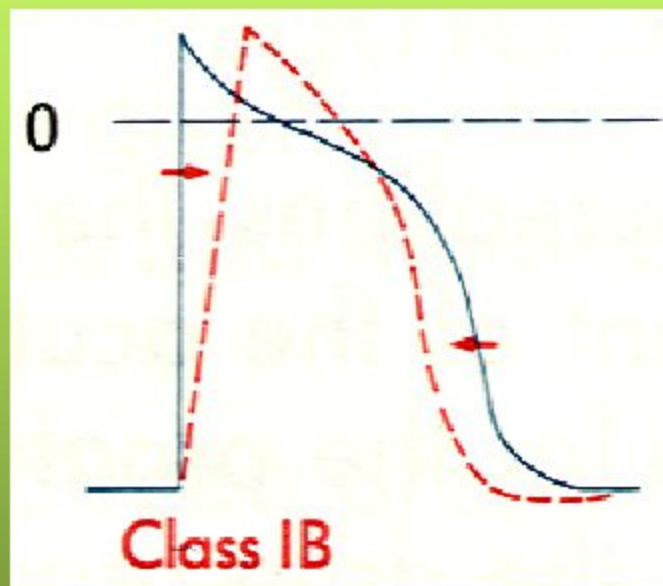
# Лекарственное взаимодействие

## Хинидин

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

# I В класс

- Лидокаин
- Токаинид
- Мексилетин
- Фенитоин



**Блокада  $\text{Na}^+$ -каналов**  
(быстрая кинетика)  
Ускорение выходящего тока  $\text{K}^+$

- 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 B 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. Поддерживающая доза	1000 мг - 1 сут. 500 мг - 2 и 3 сут 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 синдромом удлинённого QT

## Токаинид и Мексилетин

- Желудочковая экстрасистолия
- Профилактика пароксизмов ЖТ
- ЖТ у больных с синдромом удлинённого 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

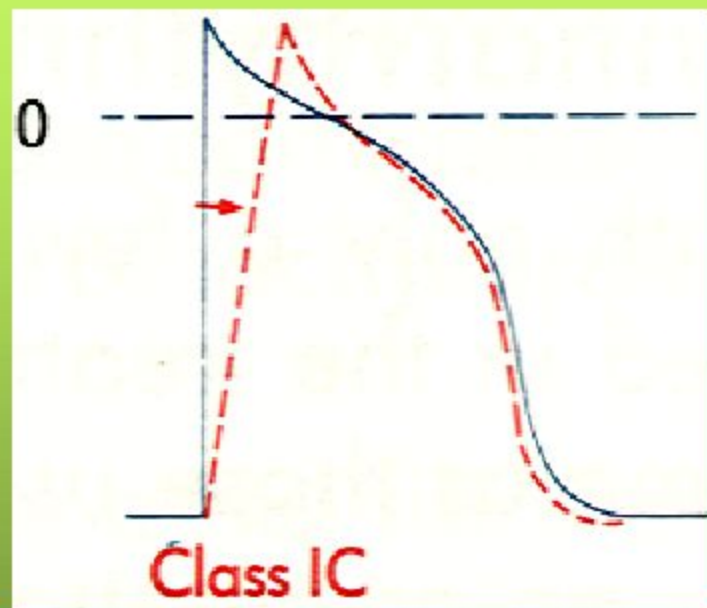
Фенитоин

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

Конкурентный метаболизм в печени. Увеличение периода полувыведения.

# I C класс

- Флекаинид
- Энкаинид
- Лоркаинид
- Пропафенон
- Этацизин
- Этmozин
- Аллапинин



ЭКГ: ↑ PR, QRS

↑ QT

→ JT

Блокада Na<sup>+</sup>-каналов  
(медленная кинетика)  
Блокада Ca<sup>++</sup>-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

# Фармакокинетика препаратов I C 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
Этацизин	150 - 200 мг
Этмозин	600 - 800 мг
Аллапинин	75 - 150 мг

В 3 приема



# 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

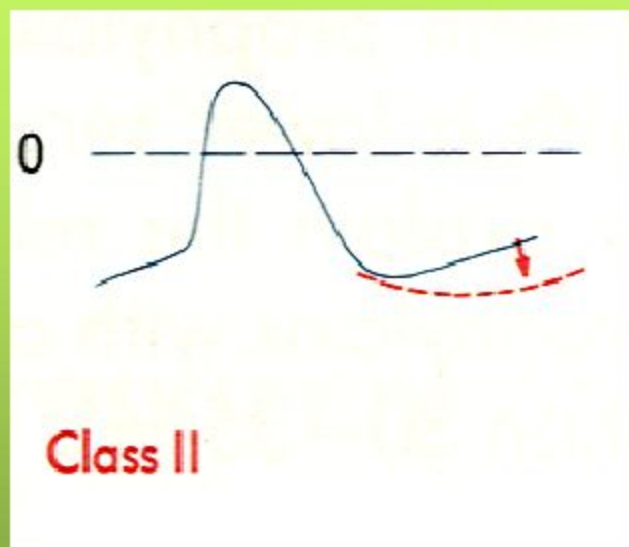
### Кардиальные

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

### Внесердечные

- Головокружение
- Нарушения координации
- Диплопия
- Тремор
- Диспепсические расстройства

## II класс



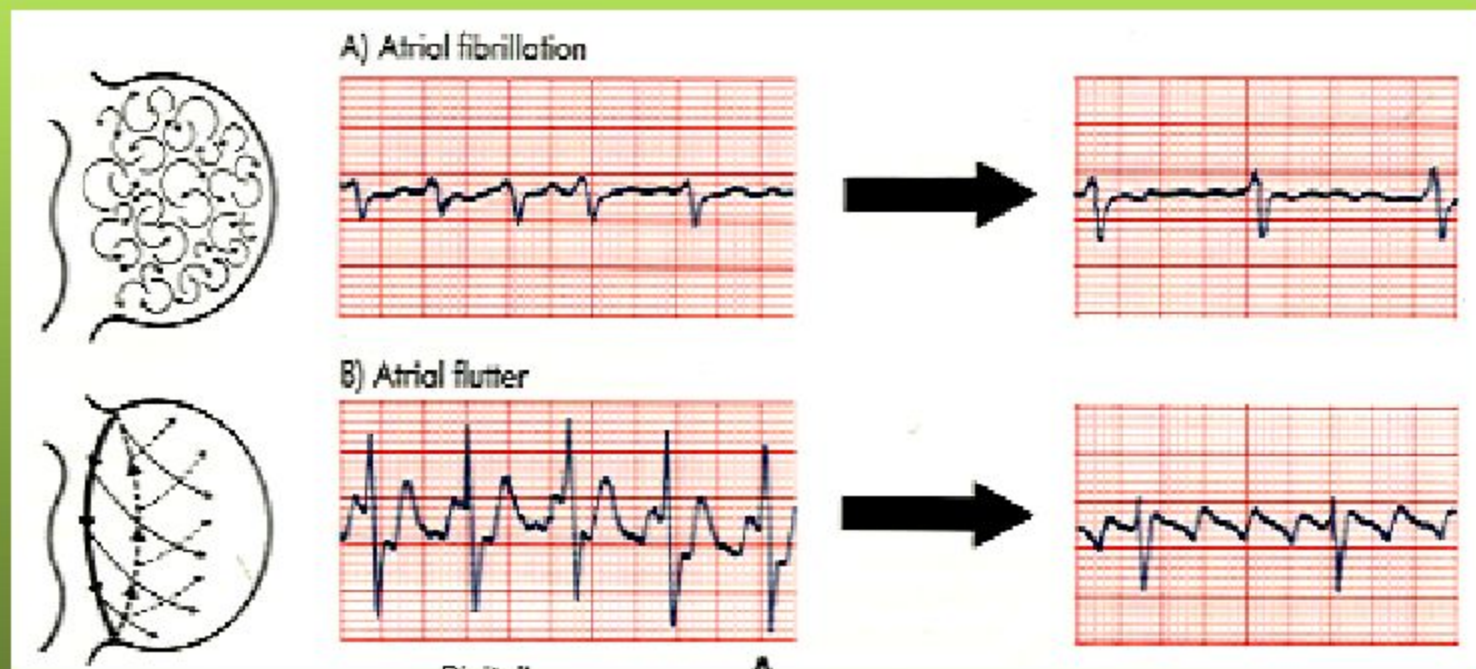
ЭКГ: ↑ PP, PR  
→ QRS  
→ QT

- Блокада бета-адренорецепторов
- Ускорение выходящего тока  $K^+$  (Пропранолол)
- Угнетение входящего тока  $Ca^{++}$

- 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,

# 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
Оксспренолол	0,5 - 1,0	0	+
Пиндолол	6,0	0	++
Пропранолол	1,0	0	0
Соталол	0,3	0	0
Тимолол	6,0	0	0

# II 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 удлинённого QT
- У постынфарктных больных с целью снижения риска фибрилляции желудочков и внезапной смерти

# I I класс. Побочные эффекты.

## Кардиальные

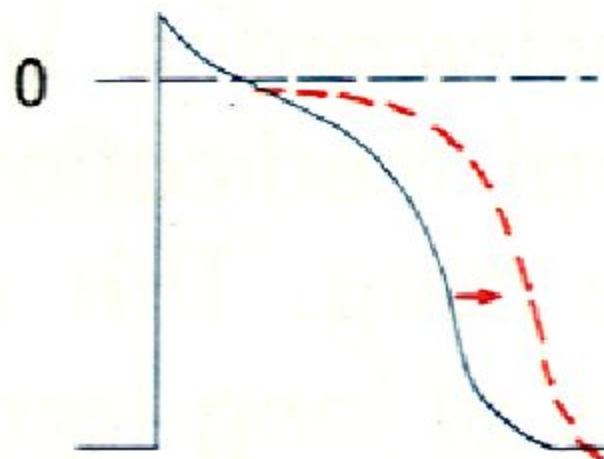
- Гипотензия
- Брадиаритмии (синусовая брадикардия, СА-блокада, АВ-блокада)
- Прогрессирование НК
- Синдром отмены (тахикардия, аритмия, гипертония, ишемия)

## 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*



Class III

ЭКГ: ↑ PR, QT  
→ QRS

Блокада выходящих токов K<sup>+</sup>  
(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



# Torsade de Pointes при введении соталолола



## Фармакологические особенности амиодарона

- Способность к блоку  $Na^{+}$ -каналов
- Неконкурентное ингибирование  $\alpha$ -,  $\beta$ -адренорецепторов (действие ограничено сердцем)
- Блокада превращения  $T_4$  в  $T_3$
- Блокада  $Ca^{++}$ -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

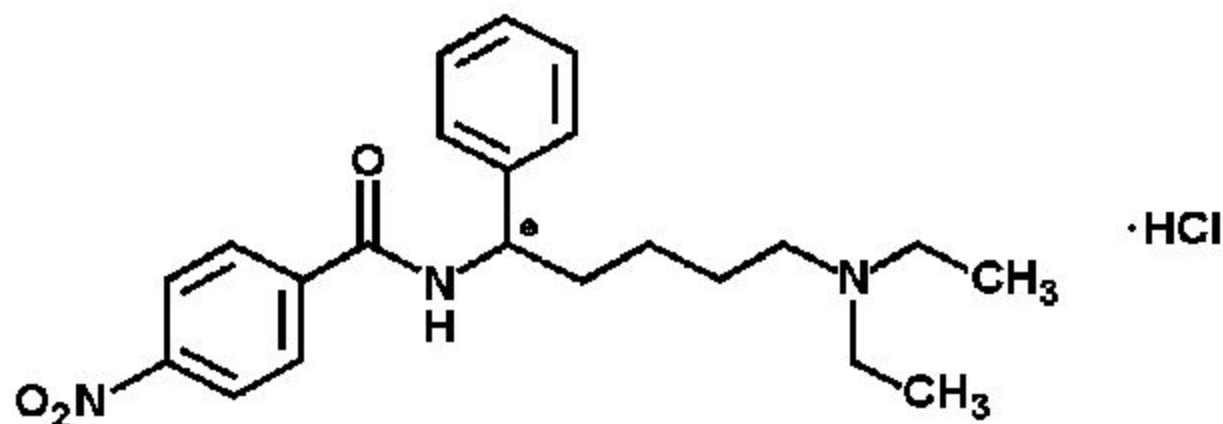
Симптоматические брадиаритмии (2%)

Гипотония (2%)

Усугубление НК (2%)

# Нибентан

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



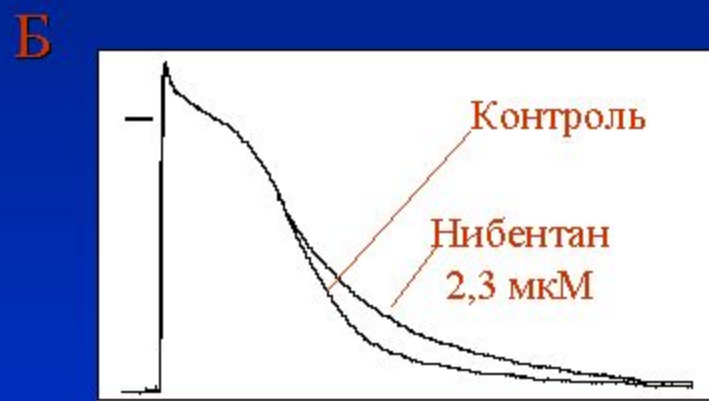
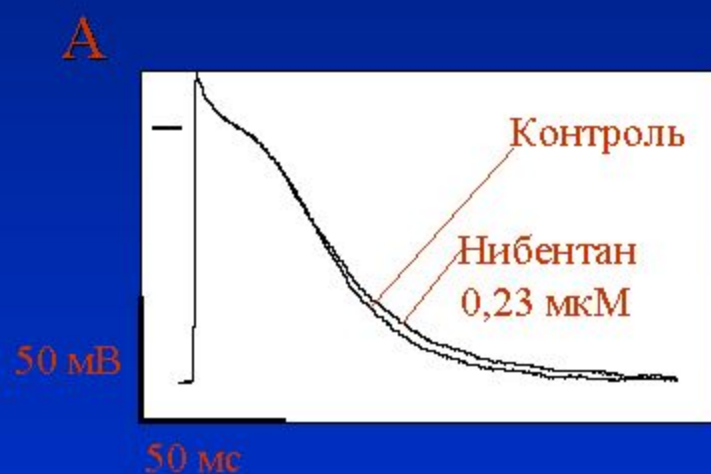
$C_{22}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl$

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.

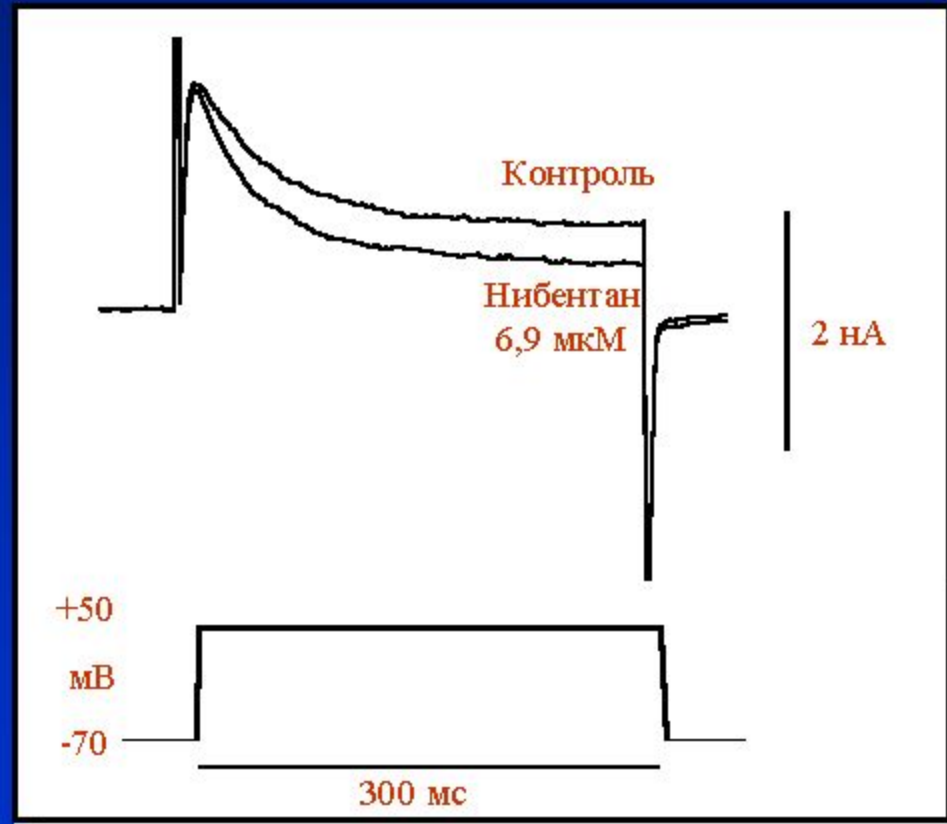


Нибентан вызывает доза-зависимое увеличение длительности потенциалов действия предсердного волокна кролика.



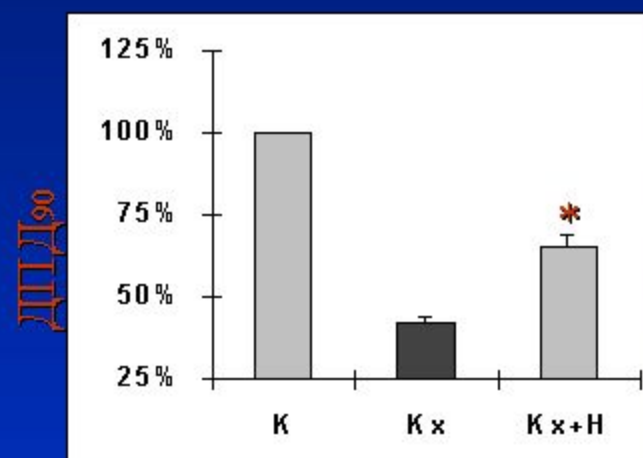
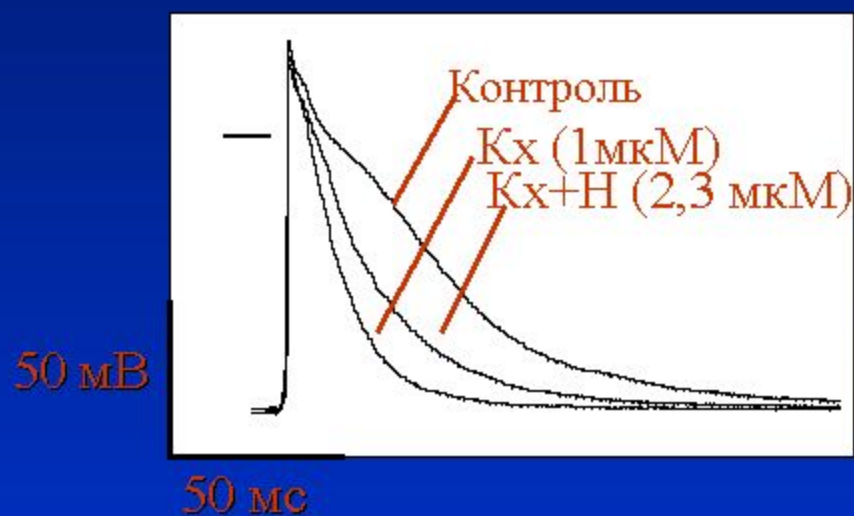
Частота стимуляции предсердия 2 Гц

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.

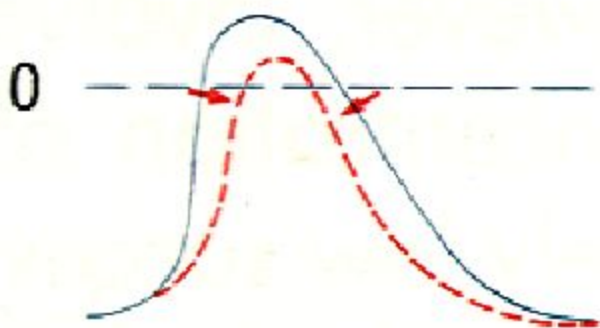
Амиодарон

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

Все препараты  
III класса

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

# IV класс



ЭКГ: ↑ PR, PP  
→ QRS, QT

- Верапамил
- Дилтиазем

Блокада входящего  
медленного тока  $Ca^{++}$

- 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\*

## 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 удлинённого 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