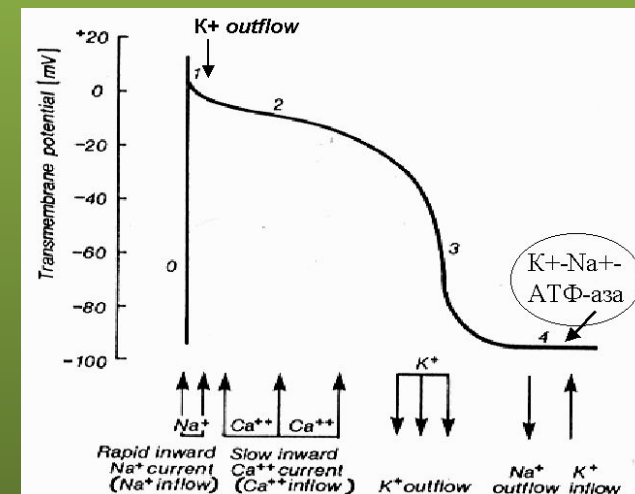


Клиническая фармакология антиаритмических препаратов

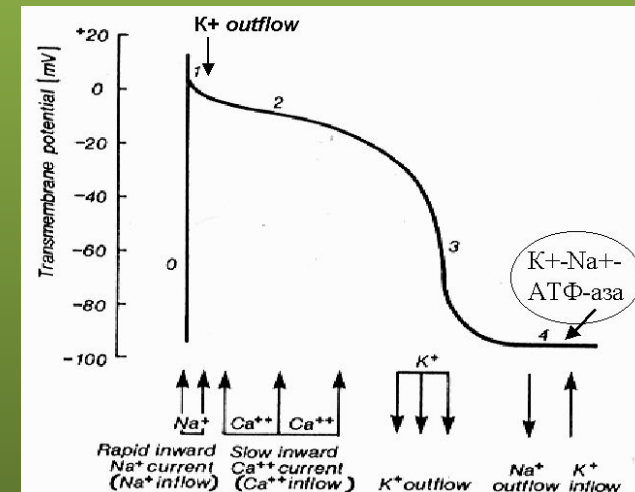
Воздействие на электрофизиологические свойства клеток миокарда

- **Замедление** скорости деполяризации, способствующее замедлению проведения возбуждения
 - Хинидин, новокаинамид и аймалин;
 - "Чистые" б-адреноблокаторы и амиодарон не влияют на скорость деполяризации.



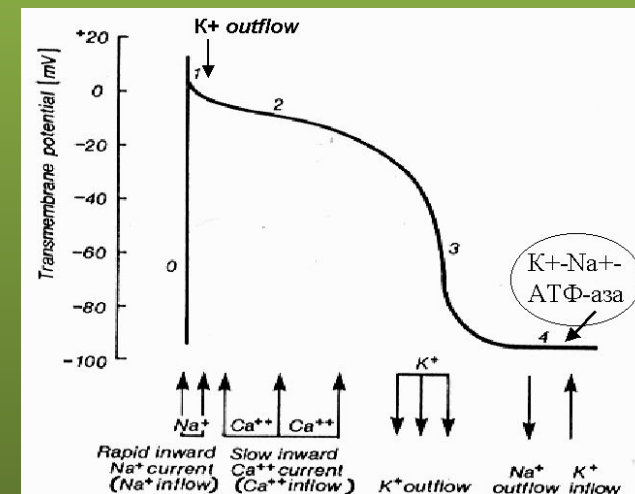
Воздействие на электрофизиологические свойства клеток миокарда

- **Снижение** возбудимости миокарда
 - Большинство антиаритмических средств и сердечные гликозиды.



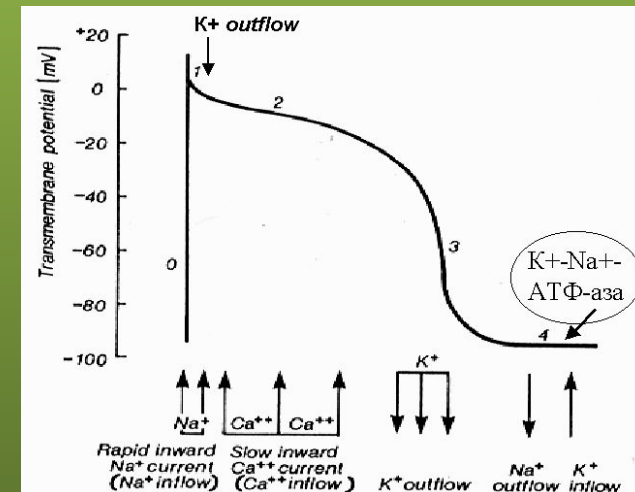
Воздействие на электрофизиологические свойства клеток миокарда

- **Удлинение** времени эффективной рефрактерности □ устранение импульсов, возникающих через слишком малый интервал после нормального сокращения, а также при тахикардиях – Хинидин, новокаинамид.



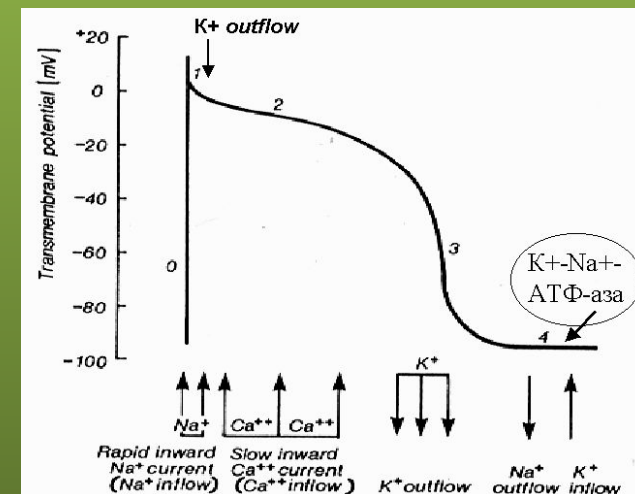
Воздействие на электрофизиологические свойства клеток миокарда

- **Сокращение** периода относительной рефрактерности
 - Ксикаин (лидокаин) и дифенин, приводят к укорочению интервала, при котором внеочередной импульс может сокращение сердца.



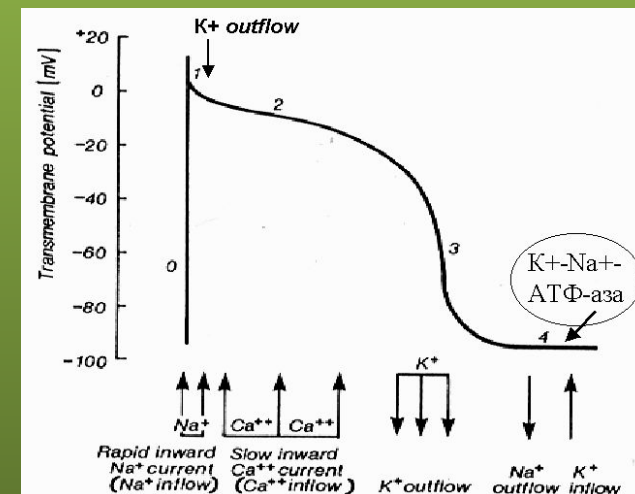
Воздействие на электрофизиологические свойства клеток миокарда

- **Угнетение** очагов эктопического автоматизма, за счет удлинения времени диастолической деполяризации
 - Аймалин, хинидин и новокаинамид;
 - В меньшей степени – дифенин.



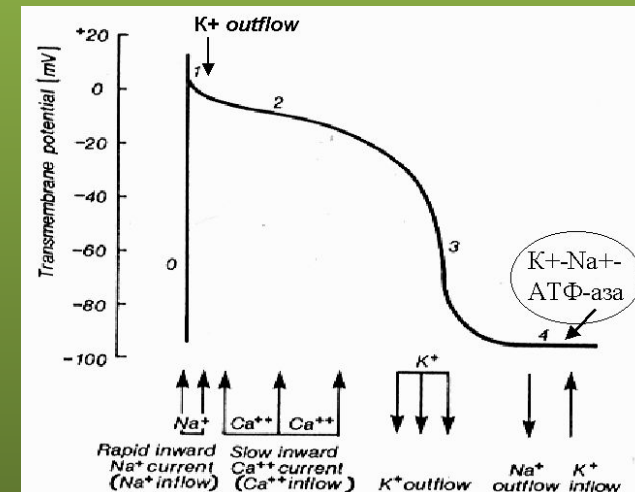
Воздействие на электрофизиологические свойства клеток миокарда

- **Увеличение** скорости проведения возбуждения, что может гомогенизировать проведение возбуждения и препятствовать феномену "повторного входа" (re-entry)
 - Изадрин.



Воздействие на электрофизиологические свойства клеток миокарда

- **Устранение** различия скорости проведения возбуждения и рефрактерности соседних волокон (устранение феномена re-entry)
 - Бета-адреноблокаторы.



Принципы выбора антиаритмической терапии. Концепция «Сицилианского Гамбита».

- ЭФ-механизмы аритмий
- Критические компоненты аритмий
- Уязвимые параметры аритмий
- Молекулярные клеточные мишени воздействия
(мембранные токи, рецепторы, ионные насосы)

Рабочая группа по аритмиям Европейского общества кардиологов (Circulation 84:1831, 1991)

Классификация антиаритмических препаратов (E.M. Vaughan Williams)

I класс

подкласс А - Хинидин

Прокаинамид

Дизопирамид

подкласс В - Лидокаин

Токаинид

Фенитоин

Мексилетин

подкласс С - Флекаинид

Энкаинид

Пропафенон

Этацизин

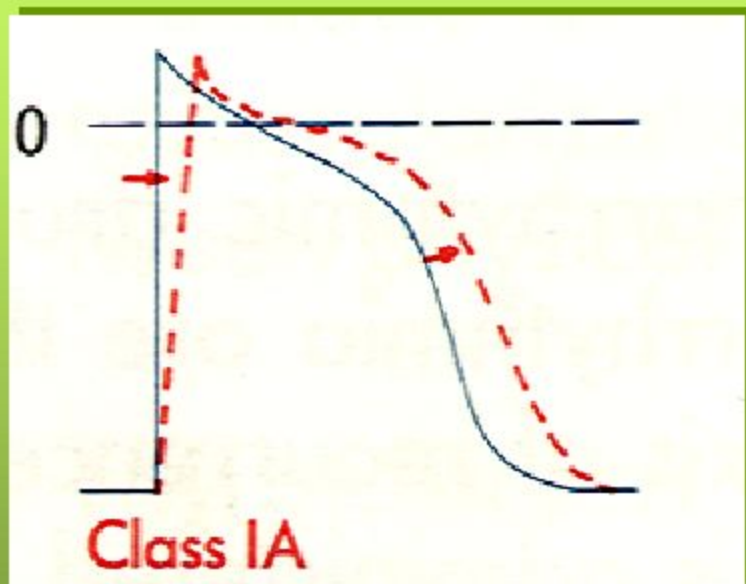
Аллапинин

II класс - Пропранолол
и др.

III класс - Амиодарон
Соталол
Бретилий

IV класс - Верапамил
Дилтиазем

I A класс



ЭКГ: ↑ QRS
↑ QT

- Хинидин
- Прокаинамид
- Дизопирамид
- Аймалин

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

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

I А класс. Применение.

Наджелудочковые аритмии

- Пароксизмальные АВ-тахикардии при синдроме ВПВ (купирование и профилактика)
- Мерцание и трепетание предсердий у больных без тяжелого органического поражения сердца (купирование и профилактика)

Желудочковые аритмии

- Желудочковая экстрасистолия, пробежки ЖТ (у больных без органического поражения сердца)
- Пароксизмы устойчивой мономорфной ЖТ (купирование и профилактика).

Контроль профилактического эффекта в условиях ЭФИ.

Хинидин. Способы применения и дозировки.

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

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

Вероятно значительное **повышение риска смерти** (данные клинического метаанализа)

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) | |

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

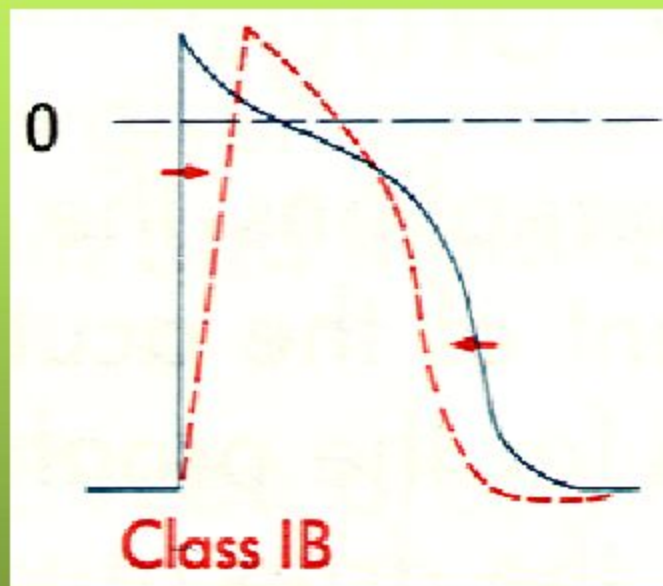
Лекарственное взаимодействие

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 Na^+ -каналов
(быстрая кинетика)
Ускорение выходящего тока K^+

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

ЭКГ: без существенных изменений

I В класс. Применение.

Лидокаин

- Купирование ЖТ при ОИМ, дигиталисной интоксикации, в кардиохирургии

Фенитоин (Дифенин)

- Купирование ЖТ при ОИМ, дигиталисной интоксикации, в кардиохирургии
- Профилактика пароксизмов устойчивой мономорфной ЖТ у больных ИБС (под контролем ЭФИ)
- ЖТ у больных с синдромом удлинённого QT

Токаинид и Мексилетин

- Желудочковая экстрасистолия
- Профилактика пароксизмов желудочковой тахикардии (под контролем ЭФИ)

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) |
| Внутримышечно | 250-300 мг (Т пик=15 мин) | |
| Per os | Не применяется | |

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

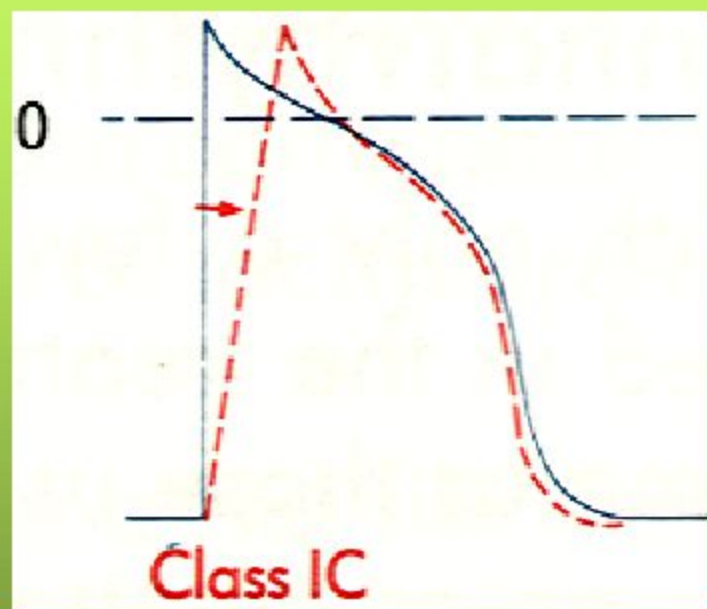
- Тремор
- Дизартрия
- Головокружение
- Тошнота
- Рвота
- Анорексия

Токаинид

- Агранулоцитоз
- Тромбоцитопения
- Угнетение кроветворения в костном мозге

I C класс

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



ЭКГ: ↑ PR, QRS

↑ QT

→ JT

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

I С класс. Применение.

Наджелудочковые аритмии

- Профилактика пароксизмальных АВ-тахикардий при синдроме ВПВ
- Профилактика АВ-узловой реципрокной тахикардии
- Профилактика мерцания и трепетания предсердий (у больных без органического поражения сердца).

Желудочковые аритмии

- Желудочковая экстрасистолия, пробежки ЖТ (у больных без органического поражения сердца)
- Профилактика пароксизмов устойчивой мономорфной ЖТ. Контроль эффекта в условиях ЭФИ.

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

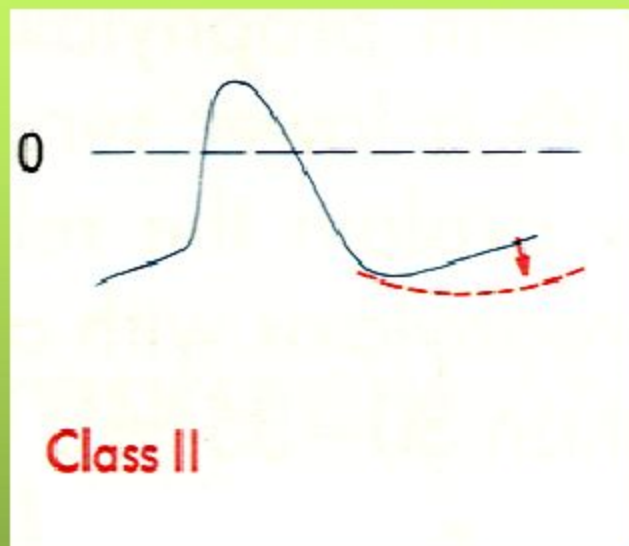
Кардиальные

- Проаритмическое действие (3-15%)
- Прогрессирование НК
- 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 в тканях с медленным ответом

Фармакодинамические свойства бета-блокаторов

| Препарат | Относительная степень В1-блокады (пропранолол=1,0) | В1-селективность | Внутренняя симпатомиметическая активность |
|--------------------|--|------------------|---|
| Ацебутолол | 0,3 | + | + |
| <u>Атенолол</u> | 1,0 | <u>++</u> | 0 |
| Бисопролол | 10,3 | ++ | 0 |
| <u>Карведилол</u> | 10,0 | 0 | 0 |
| Целипролол | 9,4 | + | + |
| <u>Эсмолол</u> | 0,02 | <u>++</u> | 0 |
| Лабеталол | 0,3 | 0 | + |
| <u>Метопролол</u> | 1,0 | <u>++</u> | 0 |
| Оксспренолол | 0,5 - 1,0 | 0 | + |
| Пиндолол | 6,0 | 0 | ++ |
| <u>Пропранолол</u> | 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 желудочкового ритма)
- Профилактика АВ-узловой реципрокной тахикардии и АВ-тахикардии при синдроме ВПУ.

Желудочковые аритмии

- Желудочковая экстрасистолия, пробежки ЖТ (в условиях гиперкатехоламинемии, ишемии)
- Желудочковые аритмии при синдроме удлинённого QT
- У постинфарктных больных с целью снижения риска ФЖ и внезапной смерти

II класс. Побочные эффекты.

Кардиальные

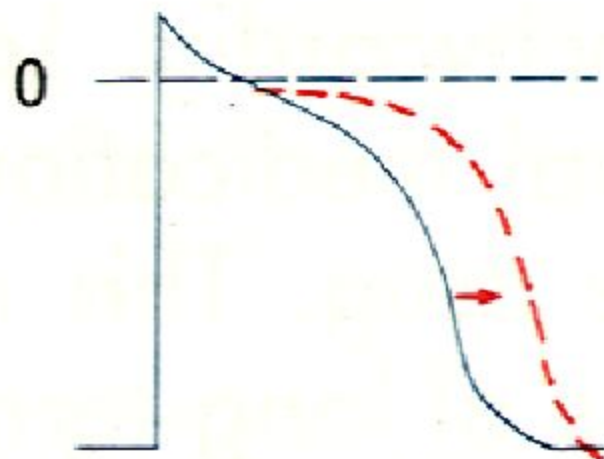
- Гипотензия
- Брадиаритмии (синусовая брадикардия, СА-блокада, АВ-блокада)
- Прогрессирование НК
- Синдром отмены (тахикардия, аритмия, гипертония, ишемия)

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^+
(кроме ибутилида)

- Замедление реполяризации в тканях с быстрым и медленным ответом
- Увеличение продолжительности рефрактерных периодов
- Отсутствие влияния на V_{max}

Фармакологические особенности Амиодарона

- Отсутствие reverse use-dependency
- Способность к блоку Na^+ -каналов
- Неконкурентное ингибирование α -, β -адренорецепторов (действие ограничено сердцем)
- Блокада превращения T4 в T3
- Блокада Ca^{++} -каналов

III класс. Применение.

Наджелудочковые аритмии

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

Желудочковые аритмии

- Желудочковая экстрасистолия, пробежки ЖТ
- Профилактика пароксизмов устойчивой мономорфной ЖТ. Контроль эффекта в условиях ЭФИ.

Фармакокинетика препаратов III класса

| Препарат | T пик | Плато концентрации | T 1/2 | 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 (капельно) | 5 мг/кг за 10 мин 10-20 мг/кг/сут | 20 - 120 мг за 10 мин |
| Per os | 600-1200 мг (насыщающая доза) 200-400 мг (поддерживающая доза) | 160-320 мг/сут в 2 приема |

Амиодарон. Применение.

- Профилактика мерцания и трепетания предсердий при отсутствии патологии щитовидной железы
- Профилактика ЖТ
- Контроль ЧСС при ЖТ
- У больных с имплантированными АКДФ

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 ПЖТ

Симптоматические брадиаритмии (2%)

Гипотония (2%)

Усугубление ХСН (2%)

III класс. Лекарственное взаимодействие.

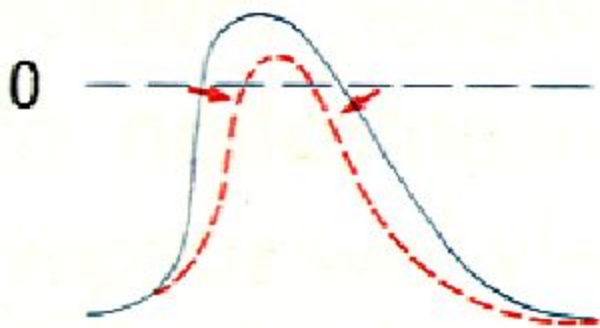
Амиодарон

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

Все препараты
III класса

- Диуретики, I A класс, Соталол, Трициклические антидепрессанты, производные фенотиазина - повышение риска torsades de pointes

IV класс



Class IV
Calcium antagonists

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

I V класс. Применение.

Наджелудочковые аритмии

- Мерцание и трепетание предсердий, наджелудочковые тахикардии (замедление желудочкового ритма)
- Купирование и профилактика АВ-узловой реципрокной тахикардии и АВ-тахикардии при синдроме ВПУ.
- Исключено применение у больных с синдромом WPW !

Желудочковые аритмии

- Идиопатическая желудочковая тахикардия с БЛНПГ
- Желудочковая тахикардия при синдроме удлинённого QT
- Желудочковая тахикардия вследствие коронароспазма

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 | 240 - 480 мг/сут в 4 приема | 120 - 360 мг/сут в 2 приема |

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

КЛАССЫ И СВОЙСТВА АНТИАРИТМИКОВ

| | | pQ | QT | Сократи- мость | Блокада доп. путей |
|------------|---|-----|----|-------------------|--------------------------|
| Ia | ХИНИДИН, НОВОКАИНАМИД, ДИЗОПИРАМИД, АЙМАЛИН | ↑ | ↑ | ↓ | + |
| Ib | ЛИДОКАИН, ТРИМЕКАИН ДИФЕНИН, КВАТЕРНИДИН | - | - | ↓ | 0+ |
| Ic | ЭТМОЗИН, ЭТАЦИЗИН ПРОПАФЕНОН ЭН-, ФЛЕ-, ЛОРКАИНИД | ↑↑ | ↑ | ↓ | |
| II | ПРОПРАНОЛОЛ и др. бета- адреноблокаторы | ↑ | ↑- | ↓ | - |
| III | АМИОДАРОН СОТАЛОЛ НИБЕНТАН ИБУ-, ДОФЕТИЛИД | - ↑ | - | ↓ | + |
| IV | ВЕРАПАМИЛ, ДИЛТИАЗЕМ | ↑ | - | ↓ | - |

АТФ, аденозин, гликозиды, калий,
магний

Изопротеренол, атропин, эуфиллин

ДОПУСТИМЫЕ СОЧЕТАНИЯ АНТИАРИТМИКОВ

ХИНИДИН + β -адреноблокаторы

Са-блокаторы

АМИОДАРОН + Са-блокаторы

мексилетин

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ +

препараты К

лидокаин

Са-блокаторы

β -адреноблокаторы

ОПАСНЫЕ СОЧЕТАНИЯ

ХИНИДИН + амиодарон

серд.гликозиды

орнид

АМИОДАРОН + β -адреноблокаторы

новокаинамид

СА-БЛОКАТОРЫ (в/в) + β -адреноблокаторы (в/в)