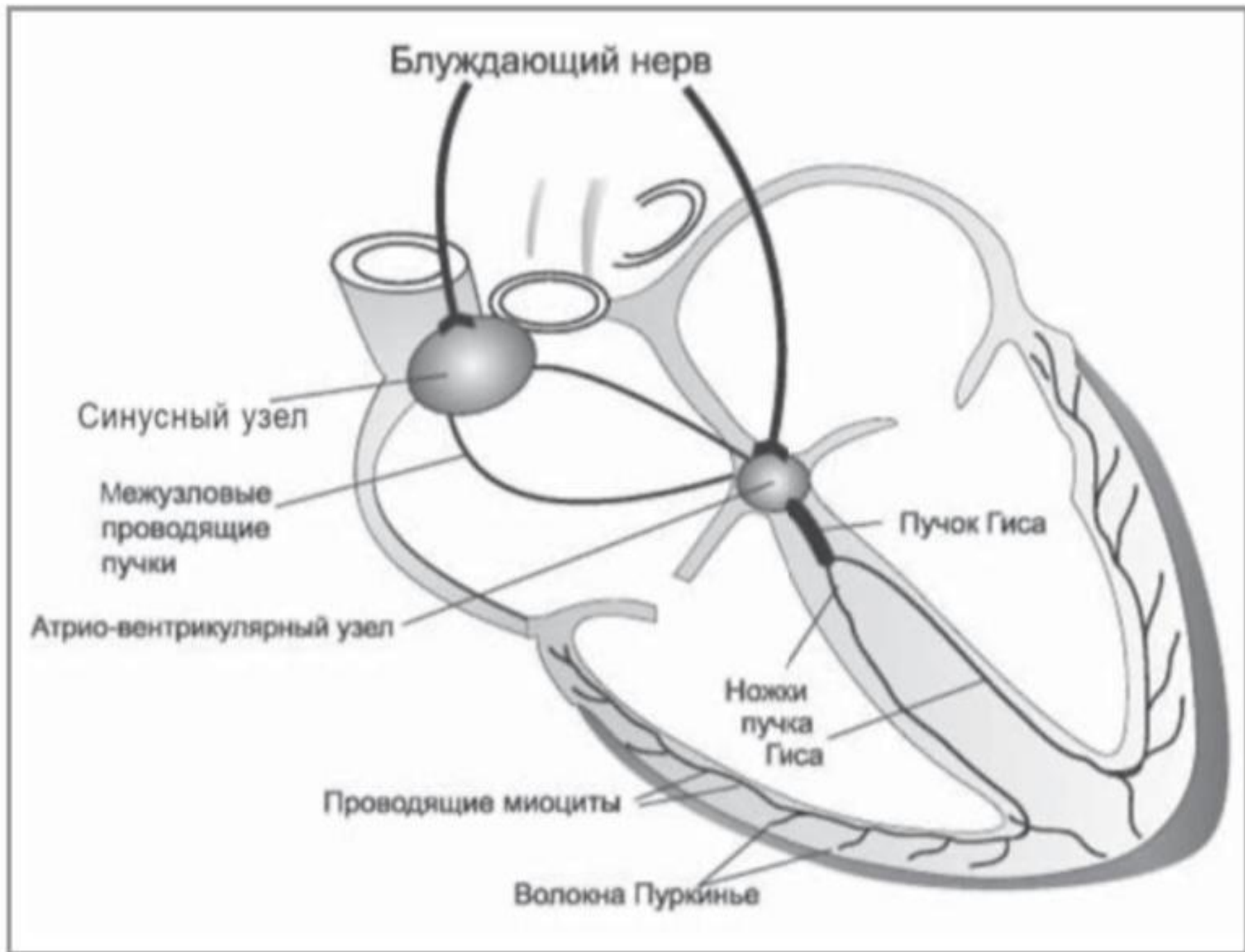


Антиаритмики



Классификация

МЕХАНИЗМОВ

I. Нарушения образования импульса:

- 1) изменение нормального автоматизма СА узла; автоматическая активность замещающих водителей ритма;
- 2) аномальный автоматизм гипополяризованных специализированных и сократительных клеток;
- 3) триггерная (наведенная, пусковая) активность специализированных и сократительных клеток: ранние и задержанные постдеполяризации.

II. Нарушения проведения импульса (повторный вход –re-entry):

- упорядоченное, macro re-entry;
- случайное re-entry, micro re-entry, leading circle;
- отраженное, reflected re-entry.

III. Комбинированные нарушения образования и проведения импульсов (парасистолическая активность).

Электрофизиологические механизмы аритмий и блокад сердца

I Нарушение образования импульса

1) Автоматические механизмы

а) Нарушение нормального автоматизма СА узла; автоматическая активность замещающих водителей ритма

Б) патологический автоматизм специализированных и сократительных клеток ■

2) Триггерная (наведенная, пусковая) активность специализированных и сократительных клеток: ранние и задержанные постдеполяризации

II Нарушение проведения импульса

1) Блокада без повторного входа ■

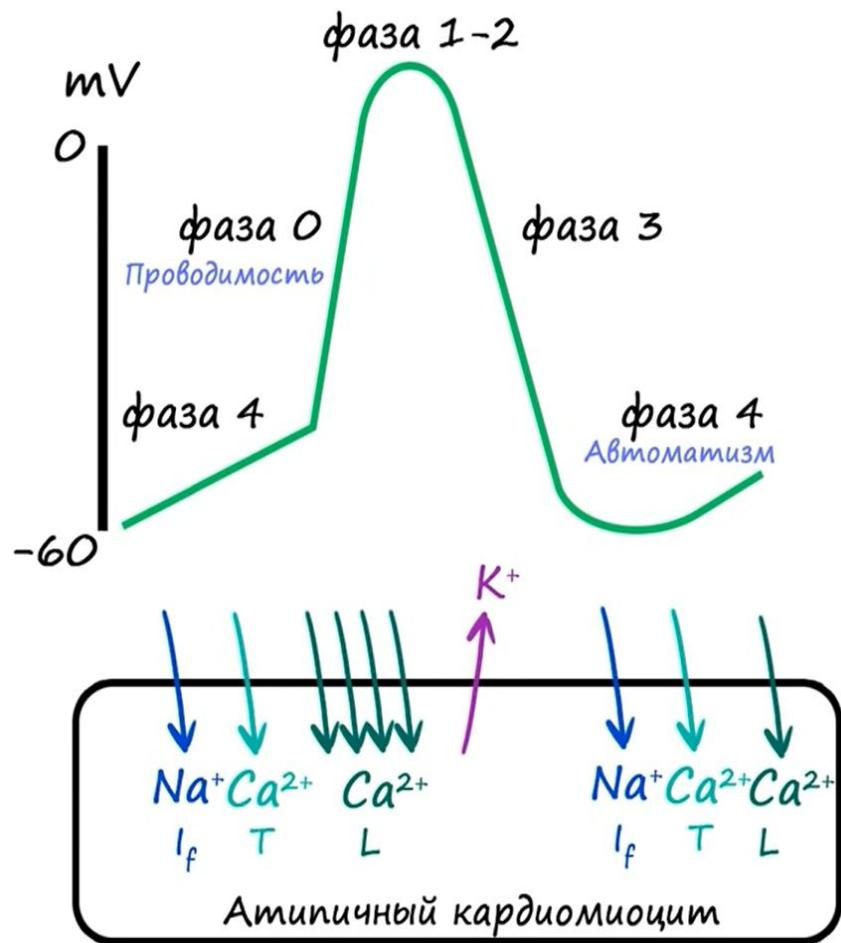
2) Однонаправленная блокада с повторным входом возбуждения (риентри) Микрориентри

Макрориентри с анатомическим субстратом

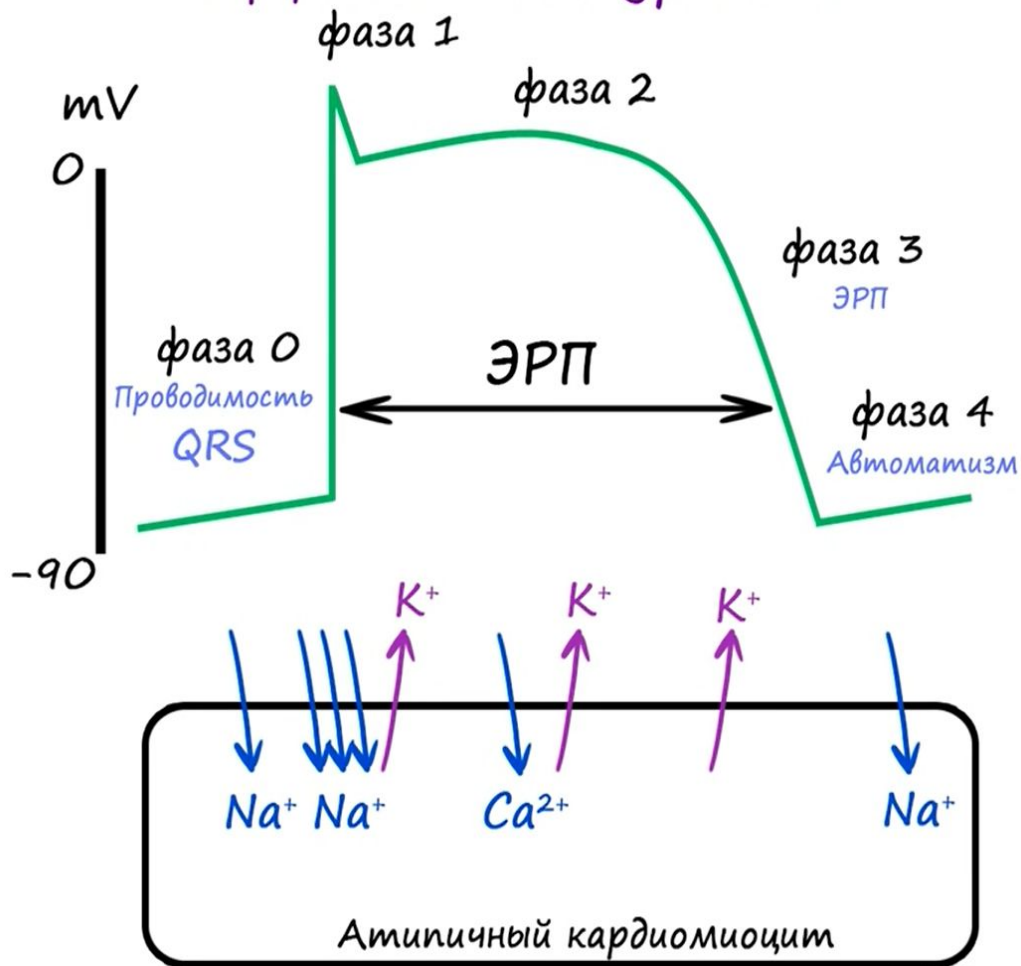
III Сочетание механизмов

Электрофизиология сердца

ПД SA узла



ПД волокон Пуркинье



Классификация антиаритмических препаратов (E.M.Vaughan Williams с дополнениями D.Harrison)

Класс I. Блокаторы быстрых натриевых каналов

A - Умеренные: хинидин, новокаинамид, гилуритмал, дизопирамид (ритмилен)

B - Слабые: лидокаин, мексилетин, дифенин

C - Сильные: энкаинид, лоркаинид, этацизин, боннекор, пропафенон (этмозин и аллапинин трудно отнести к одному подклассу)

Класс II. β - адренергические блокаторы: пропранолол (анаприлин, обзидан), метопролол, бисопролол, атенолол, карведилол

Класс III. Замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов): амиодарон (кордарон), соталол, орнид (бретилия тосилат), дофетилид, ибутилид, нибентан

Класс IV. Блокаторы кальциевых каналов: верапамил, дилтиазем

Сердечные гликозиды

Аденозин (АТФ)

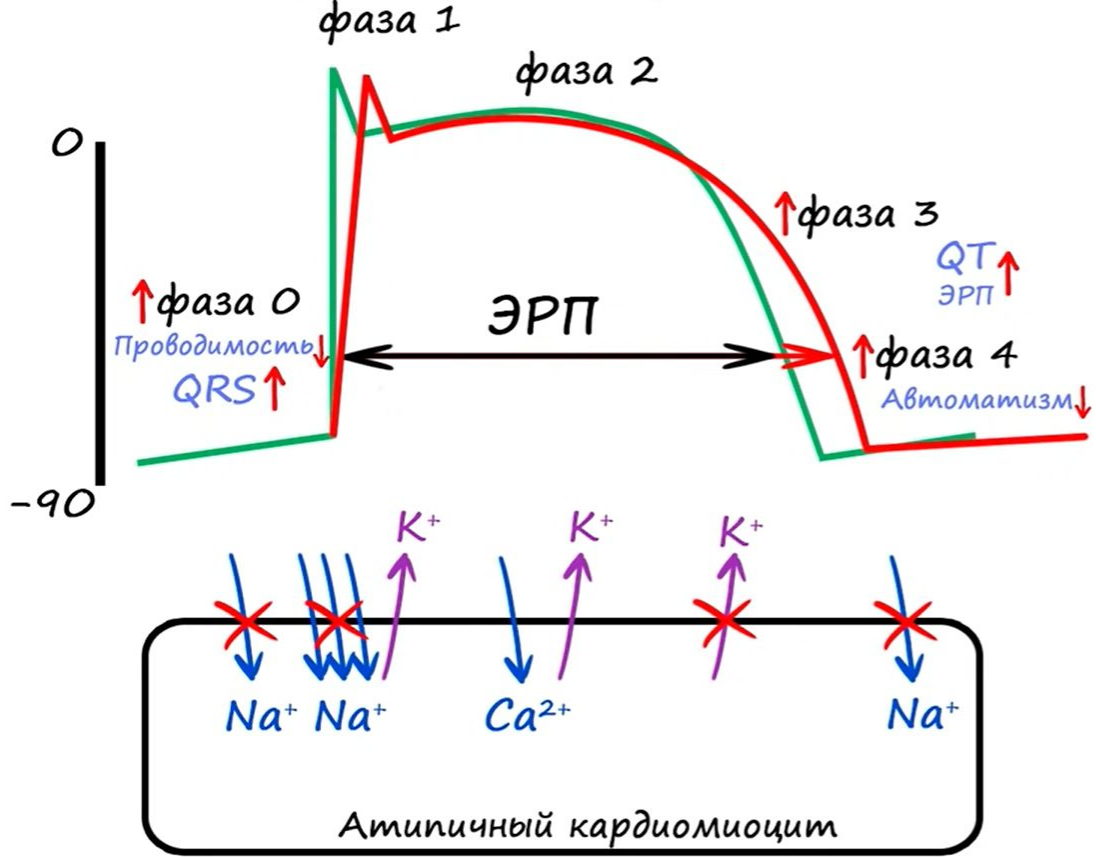
Препараты калия и магния

Общие свойства противоаритмических средств IA подкласса

- Блокада натриевых и калиевых каналов (умеренная).
- Замедление деполяризации (фаза 0) и реполяризации (фазы 1-3) - удлинение ПД
- Удлинение (расширение) комплекса *QRS* и интервала *QT*.
- Замедление проведения (умеренное) и увеличение рефрактерности миокарда (умеренное).
- Угнетение аномального автоматизма (слабое).
- Неоднозначное влияние на функцию САУ и АВУ: обычно - увеличение автоматизма САУ и скорости проведения в АВУ (ваголитический эффект), при исходной дисфункции САУ или АВУ - прямое угнетение их функции.
- Эффективность при наджелудочковых и желудочковых тахиаритмиях, умеренная.

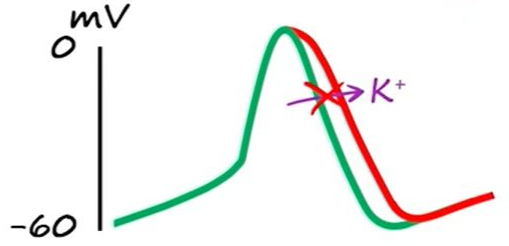
IA класс - хинидиноподобные средства

ПД волокон Пуркинье



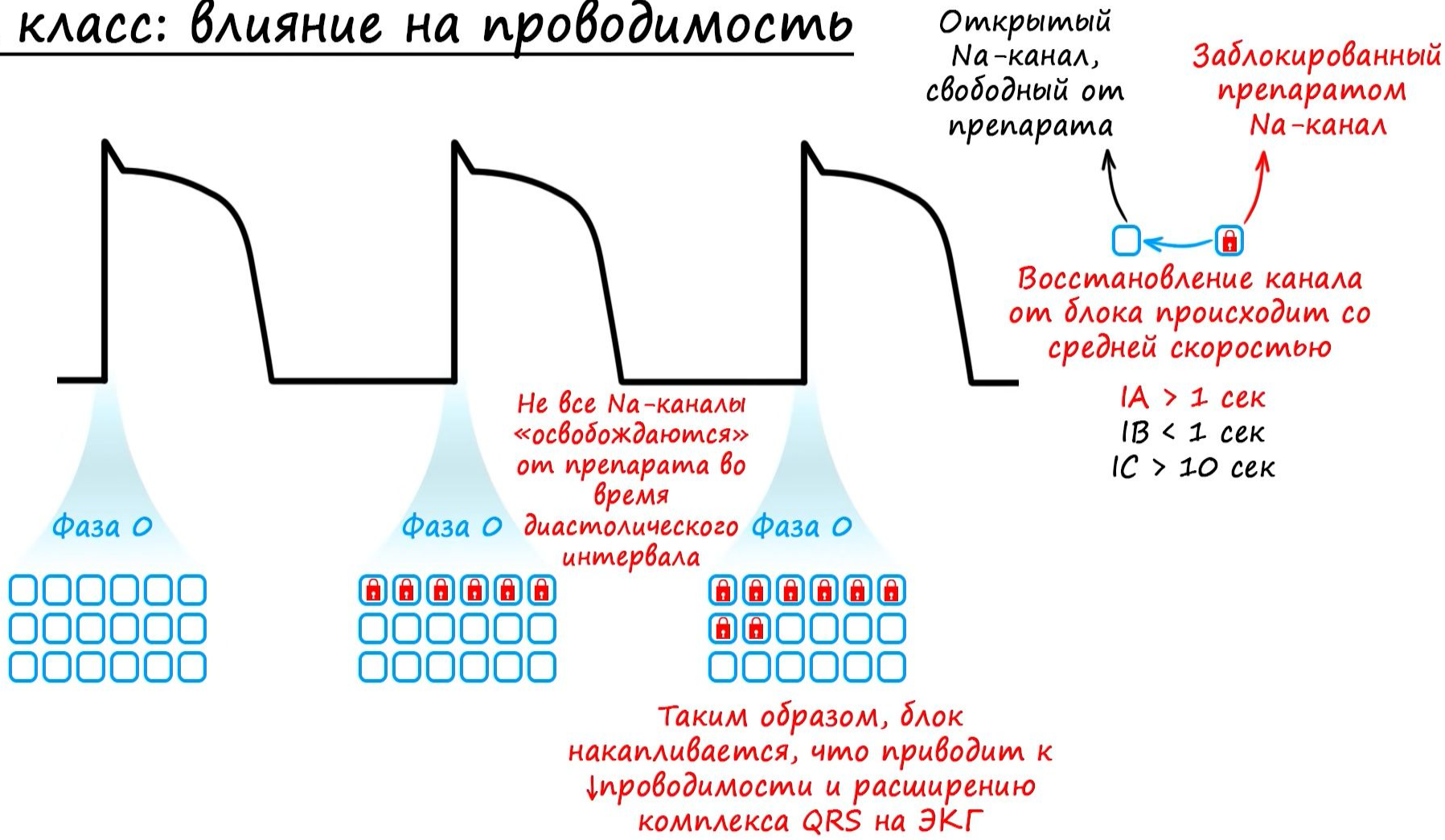
1. Блокируют Na⁺-каналы:
 ↑ фазы 0 (↓ проводимости) = ↑ QRS
 ↑ фазы 4 (↓ автоматизма)
2. Блокируют K⁺-каналы:
 ↑ фазы 3 (↑ ЭРП) = ↑ QT

Влияние на SA и AV узлы



- ↑ рефрактерный период узлов
- ↓ частота импульсации SA
- ↓ AV-проводимость

IA класс: влияние на проводимость



Фармакокинетика

Препарат	Абсорбция из ЖКТ	Связывание с белками плазмы крови	Время достижения максимальной концентрации в плазме (Tmax)	Максимальная концентрация в плазме (Cmax)	Период полувыведения (T1/2)	Почечная экскреция	Примечание
Хинидин	70–90%	80–90%	1–3 ч (КД), 6,3 ч (ДД)	1,3 мкг/мл (КД), 0,53 мкг/мл (ДД)	5–8 ч, ↓ СН, ↑ ЦП	18%	–
Прокаинамид	80–90%	16%	3,6 ч (М), 3,8 ч (Ж)	2,2 мкг/мл (М), 2,9 мкг/мл (Ж)	3–5 ч (КД), 5–7 ч (ДД)	67%	Метаболизм в печени (ацетилирование с образованием активного метаболита N-АРА ⁴ , близкого к ААС III класса. В зависимости от фенотипа пациента в N-АРА превращается от 25% («медленные ацетиляторы») до 40% препарата («быстрые ацетиляторы»)
Диэтилэфирид	80–90%	70–90%, уменьшается при повышении дозы	1,9–2,3 ч (КД), 4,9 ч (ДД)	2,8–4,8 мкг/мл (КД), 2,2 мкг/мл (ДД)	7–8 ч (КД), 12 ч (ДД)	55%	Метаболизм в печени (40% препарата превращается в активный алкилированный метаболит)

- **Хинидин** замедляет проведение по предсердиям, желудочкам, системе Гиса-Пуркинье и в ДПП, понижает их возбудимость, подавляет очаги ненормального автоматизма. **Вызывает расширение зубца Р, интервала PQ, комплекса QRS и интервала QT на ЭКГ.**
- Препарат **оказывает ваготитическое действие по отношению к САУ и АВУ**, что может проявляться **учащением синусового ритма** (средние дозы хинидина), ускоренным проведением через АВУ с увеличением частоты желудочковых сокращений при мерцательной аритмии.
- **α-адренолитический эффект** (гипотензия, рефлексорная тахикардия) и **слабая кардиодепрессия наблюдаются при внутривенном введении** (используется редко из-за плохого контроля гемодинамики).

Применение вещества Хинидин

- Аритмии (профилактика и лечение): пароксизмы наджелудочковой и желудочковой тахикардии (без полной блокады сердца), пароксизмальный предсердно-желудочковый (узловой) ритм, мерцательная аритмия (пароксизмы и постоянная форма), трепетание предсердий, реже — желудочковая и предсердная экстрасистолия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность;
- Полная предсердно-желудочковая блокада (за исключением случаев наличия искусственного водителя ритма);
- Блокада ветвей пучка Гиса;
- Нарушения внутрижелудочковой проводимости;
- Аберрантные ритмы (обусловленные ускользящим механизмом из AV узла или желудочков);
- Кардиогенный шок;
- Тромбоцитопеническая пурпура на фоне приема хинидина или хинина (в анамнезе).

Побочные действия вещества Хинидин

- Аритмогенные эффекты — аритмии типа «torsade de pointes»;
- Желудочковая тахикардия;
- Фибрилляция желудочков;
- Волчаночноподобный синдром;
- Гипотензия, обморок;
- Головокружение;
- Горький вкус во рту;
- Диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота;
- Гастралгия, гепатит;
- Анемия, тромбоцитопения;
- Аллергические реакции (повышение температуры тела, кожная сыпь, крапивница, зуд, покраснение кожных покровов, одышка или затрудненное дыхание)

- Прокаинамид (Новокаинамид, Пронестил) оказывает ваготитическое действие по отношению к САУ и АВУ, которое выражено слабее, чем у хинидина.
- **α -Адренолитический эффект** (вазодилатация с гипотензией) и **кардиодепрессия** наблюдаются только при **внутривенном введении**.
- Прокаинамид реже, чем хинидин вызывает внезапную смерть. Повышает порог фибрилляции желудочков (ФЖ).

Применение вещества Прокаинамид

- Трепетание предсердий;
- Пароксизмальная мерцательная аритмия;
- Наджелудочковая тахикардия (в т.ч. WPW-синдром);
- Желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность,;
- АВ-блокада (при отсутствии искусственного водителя ритма сердца);
- Трепетание или мерцание желудочков;
- Аритмия на фоне интоксикации сердечными гликозидами;
- Лейкопения.

Побочные действия вещества Прокаинамид

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* галлюцинации, депрессия, миастения, головокружение, головная боль, судороги, психотические реакции с продуктивной симптоматикой, атаксия, нарушение вкуса.
- *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, диарея, горечь во рту.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* снижение АД, снижение сократимости миокарда, желудочковая пароксизмальная тахикардия, сердечная недостаточность. При быстром в/в введении возможны коллапс, нарушение предсердной или внутрижелудочковой проводимости, асистолия. При длительном применении — угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия), гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса.
- *Прочие:* лихорадка, аллергические реакции (кожная сыпь); при длительном применении — лекарственная красная волчанка (у 30% больных при длительности терапии более 6 мес). Вероятны микробные инфекции, замедление процессов заживления и кровоточивость десен.

- **Дизопирамид (Ритмилен, Ритмодан, Норпейс)** обладает выраженным системным ваголитическим эффектом, в том числе по отношению к САУ и АВУ (превосходит хинидин), и значительно угнетает сократимость миокарда.
- У больных с инфарктом миокарда препарат не увеличивает смертность, но повышает частоту развития ХСН.

Применение вещества Дизопирамид

- Желудочковые аритмии и экстрасистолии высоких градаций.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, кардиогенный шок, АВ-блокада II–III степени, синдром удлинённого QT, слабость синусового узла.

Побочные действия вещества Дизопирамид

- Проаритмогенный эффект, гипотония, прогрессирование сердечной недостаточности, расширение комплекса QRS, АВ-блокада I степени, гипогликемия, нарушение зрения, повышение внутриглазного давления, ксеростомия, атония кишечника и мочевого пузыря, диспепсия, головная боль, головокружение, аллергические реакции.

IA класс - хинидиноподобные средства

Хинидин

1. Блокирует
M-холинорецепторы

↑ Автоматизм SA

↑ AV-проводимость

2. Блокирует
 α -адренорецепторы

Вазодилатация



↓ ОПСС



Рефлекторная
тахикардия

Прокаинамид

1. Блокирует
M-холинорецепторы

↑ Автоматизм SA

↑ AV-проводимость

2. Блокирует
 N_N -холинорецепторы

Вазодилатация



↓ ОПСС



Рефлекторная
тахикардия

Дизопирамид

1. Блокирует
M-холинорецепторы

↑ Автоматизм SA

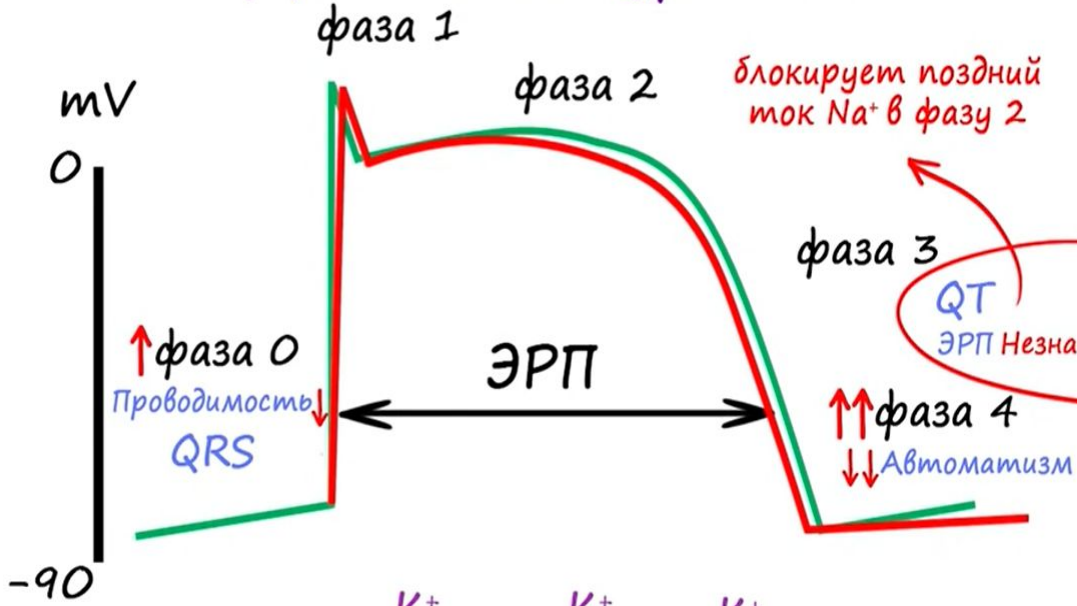
↑ AV-проводимость

Общие свойства противоаритмических средств IV подкласса

- Блокада натриевых каналов (инактивированных) слабая, но выражена в поврежденной или ишемизированной аритмогенной ткани, при учащении ритма.
- Замедление деполяризации, преимущественно в очаге аритмии.
- Укорочение реполяризации (фазы 1-3) - укорочение ПД
- Отсутствие значимых изменений P, PQ, QRS; QT укорачивается или не изменяется.
- Замедление проведения в аритмогенной зоне при желудочковых аритмиях (значительное).
- Отсутствие влияния на САУ, АВУ и миокард предсердий из-за более короткого ПД в предсердиях.
- Подавление нормального и аномального автоматизма в желудочках (умеренное).
- Уменьшение рефрактерности миокарда желудочков (слабое).
- Подавление поздних постдеполяризаций (слабое).
- Угнетение триггерных ритмов в волокнах Пуркинье за счет укорочения ПД (умеренное).
- Высокая эффективность при реципрокных желудочковых тахикардиях.
- Низкая эффективность при наджелудочковых тахиаритмиях (за исключением аритмий при гликозидной интоксикации).
- Низкая вероятность возникновения проаритмии и отсутствие кардиодепрессии.

IB класс - лидокаин

ПД волокон Пуркинье

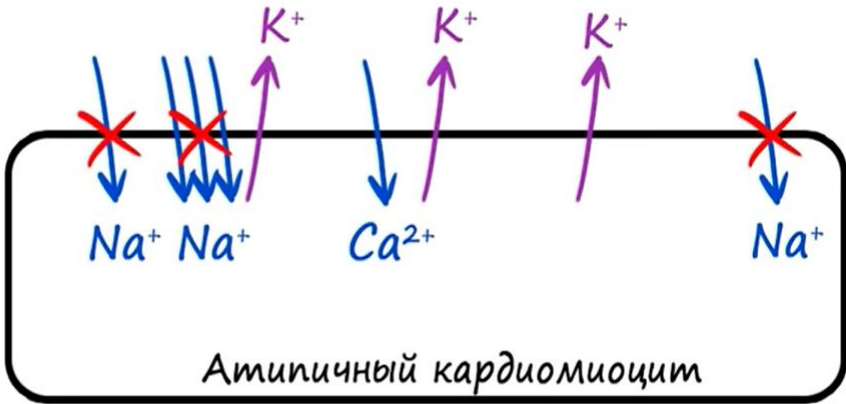


Блокирует Na⁺-каналы:
 ↑ фазы 0 (↓ проводимости)
 ↑ фазы 4 (↓ автоматизма)
 из-за блокады HCN каналов волокон Пуркинье

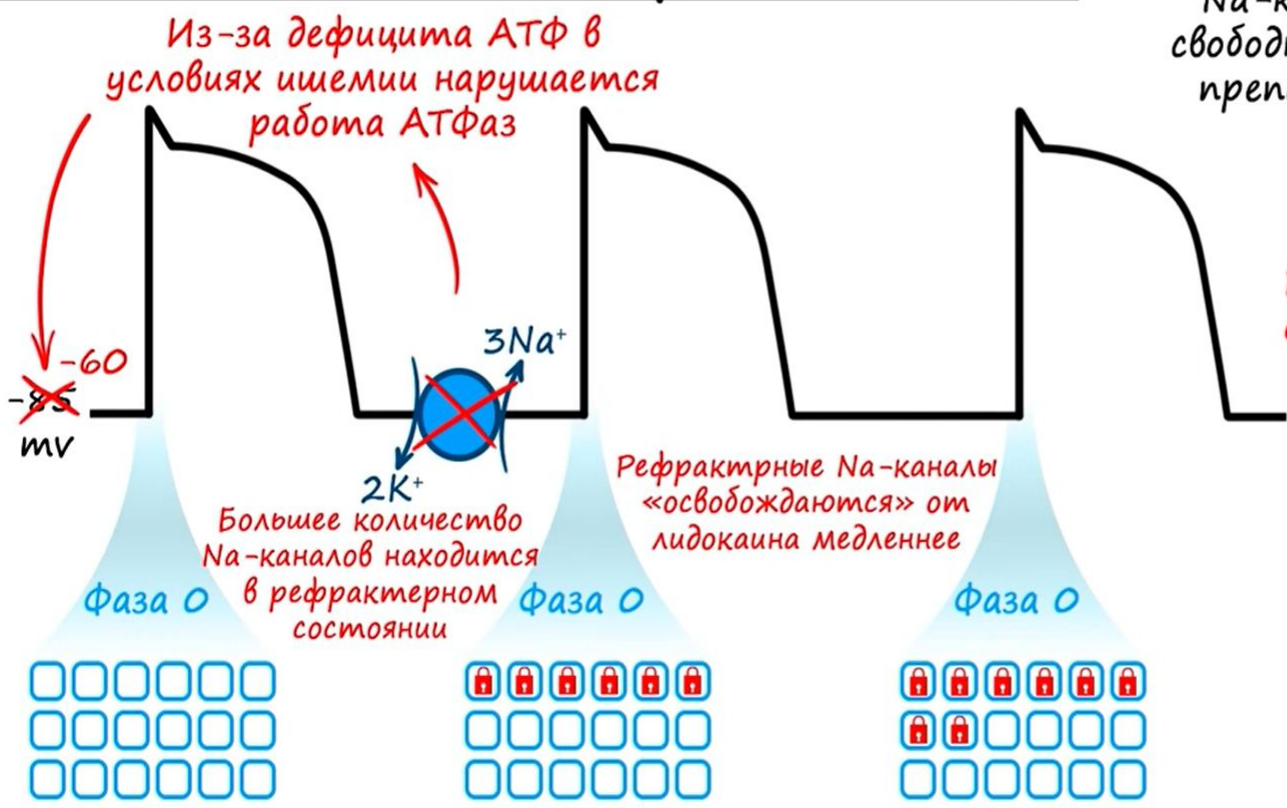
фаза 3
 QT
 ЭРП Незначительно ↓

Влияние на ЭКГ:
 - PQ
 - QRS
 - QT возможно небольшое ↓

Применение:
 - Желудочковые аритмии
 - в острый период инфаркта миокарда
 (лидокаин)
 - при передозировке сердечными гликозидами
 (фениитоин)



IV класс: влияние на проводимость



Большее количество Na-каналов находится в рефрактерном состоянии

Рефрактерные Na-каналы «освобождаются» от лидокаина медленнее

Открытый Na-канал, свободный от препарата

Заблокированный препаратом Na-канал

Восстановление канала от блока происходит с высокой скоростью

- IA > 1 сек
- IB < 1 сек
- IC > 10 сек

Таким образом, блок накапливается, что приводит к избирательному уменьшению проводимости в области ишемии

Лидокаин

Подобно хинидину обладает **мембраностабилизирующим действием**, но в отличие от него **уменьшает рефрактерный период**. Лидокаин **угнетает автоматизм эктопических очагов в миокарде желудочков**, в связи с чем высокоэффективен при **желудочковых аритмиях**, но не вызывает эффекта при наджелудочковых. В отличие от большинства антиаритмических препаратов **не влияет на сократимость миокарда и артериальное давление**.

Применение

- желудочковые аритмии - мономорфной и полиморфной, ассоциированных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) или ОКС (УР IIВ/С);
- устойчивая и рецидивирующая мономорфная желудочковая тахикардия и желудочковая тахикардия типа пируэт (уровень рекомендаций IIВ/С);
- ширококомплексная тахикардия неуточненного генеза (УР IIВ/С).

Лидокаин применяют внутривенно в виде болюса 1 мг/кг (50120 мг) со скоростью 25-50 мг/мин, при необходимости введение дозы повторяют через 5 мин.

При заболеваниях печени и ХСН дозу снижают на 30-40%.

Противопоказание к применению лидокаина: выраженная АВ- и внутрижелудочковая блокада.

С осторожностью лидокаин необходимо применять при следующих состояниях:

- 1)при хронической сердечной недостаточности;
- 2)нарушении функций печени;
- 3)нарушении функций почек;
- 4)гиповолемии или шоке;
- 5)синусовой брадикардии;
- 6)синдроме WPW;
- 7)повышенной чувствительности к лидокаину.

Нежелательные лекарственные реакции

- Гипотония.
- Брадикардия.
- Риск развития асистолии.
- Остановка дыхания при передозировке.
- Симптомы нейротоксичности.
- Аллергические реакции

Дифенин (фенитоин, гидантал)

- По действию сходен с лидокаином. Практически не влияет на проводимость, но если она была угнетена, то может улучшить. **На сократимость миокарда и артериальное давление в терапевтических дозах влияния не оказывает.**
- Проникая через ГЭБ, оказывает центральное действие – уменьшает адренергические влияния на сердце, что усиливает лечебный эффект при тахиаритмиях. Действует продолжительно ($t_{1/2}$ 20 – 30 ч), может кумулировать.

Применение:

- при тахиаритмиях, вызванных передозировкой сердечными гликозидами;
- желудочковых тахиаритмиях иного генеза.

Побочные эффекты:

- аритмии, гипотензия (при внутривенном введении),
- нейрогенные нарушения (головокружение, атаксия, тремор, нистагм, диплопия и др.),
- гиперпластический гингивит,
- тошнота, рвота,
- кожная сыпь.

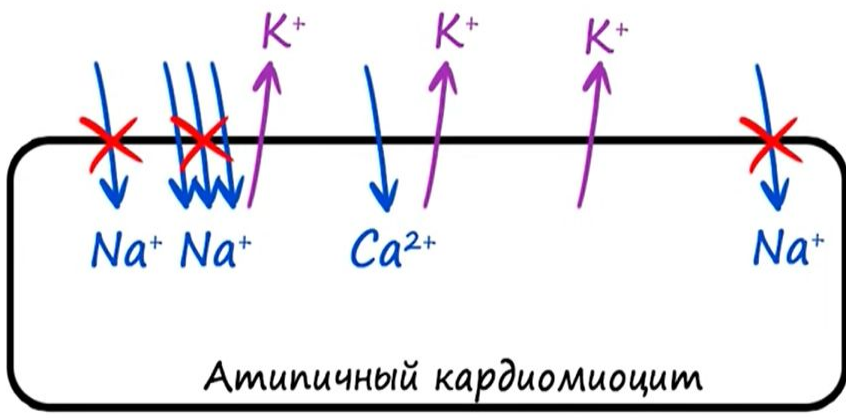
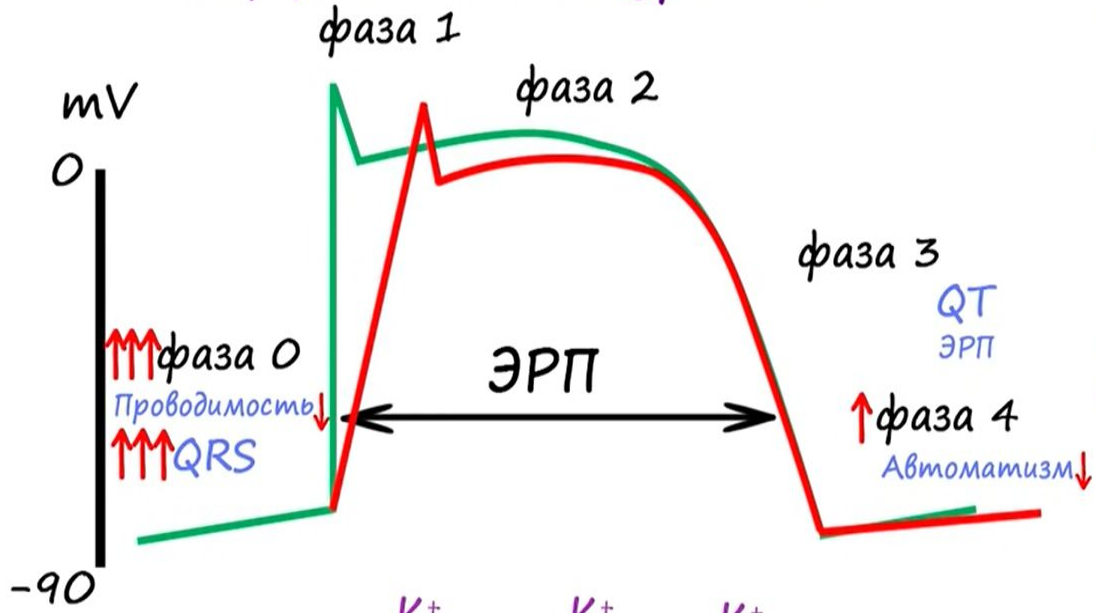
Общие свойства противоаритмических средств IC подкласса

Общие свойства

- Блокада натриевых каналов выраженная.
- Замедление деполяризации (фаза 0), реполяризация не изменяется (фазы 1-3).
- На ЭКГ возможны: расширение зубца *P*, удлинение интервала *PQ*, расширение комплекса *QRS*; интервал *QT* не изменяется или несколько удлиняется (за счет расширения комплекса *QRS*).
- Замедление проведения в миокарде предсердий, желудочков и проводящей системе (значительное).
- Высокая эффективность при наджелудочковых и желудочковых тахиаритмиях.
- Угнетение сократимости миокарда - кардиодепрессия.
- Высокий аритмогенный потенциал - провокация реципрокных ЖТ.
- Увеличивают смертность при лечении аритмий у больных с постинфарктным кардиосклерозом, значительной дилатацией камер сердца, внутрижелудочковыми блокадами.

IC класс - пропafenон

ПД волокон Пуркинье



Блокирует Na⁺-каналы:

↑↑↑фазы 0 (↓проводимости) = ↑↑↑QRS
↑фазы 4 (↓автоматизма)

Блокирует K⁺-каналы:

фаза 3 значимо не изменяется

Блокирует рианодинновые рецепторы ЭПР:

нарушается высвобождение Ca²⁺ из ЭПР

Слабо блокирует β₁- и β₂-адренорецепторы

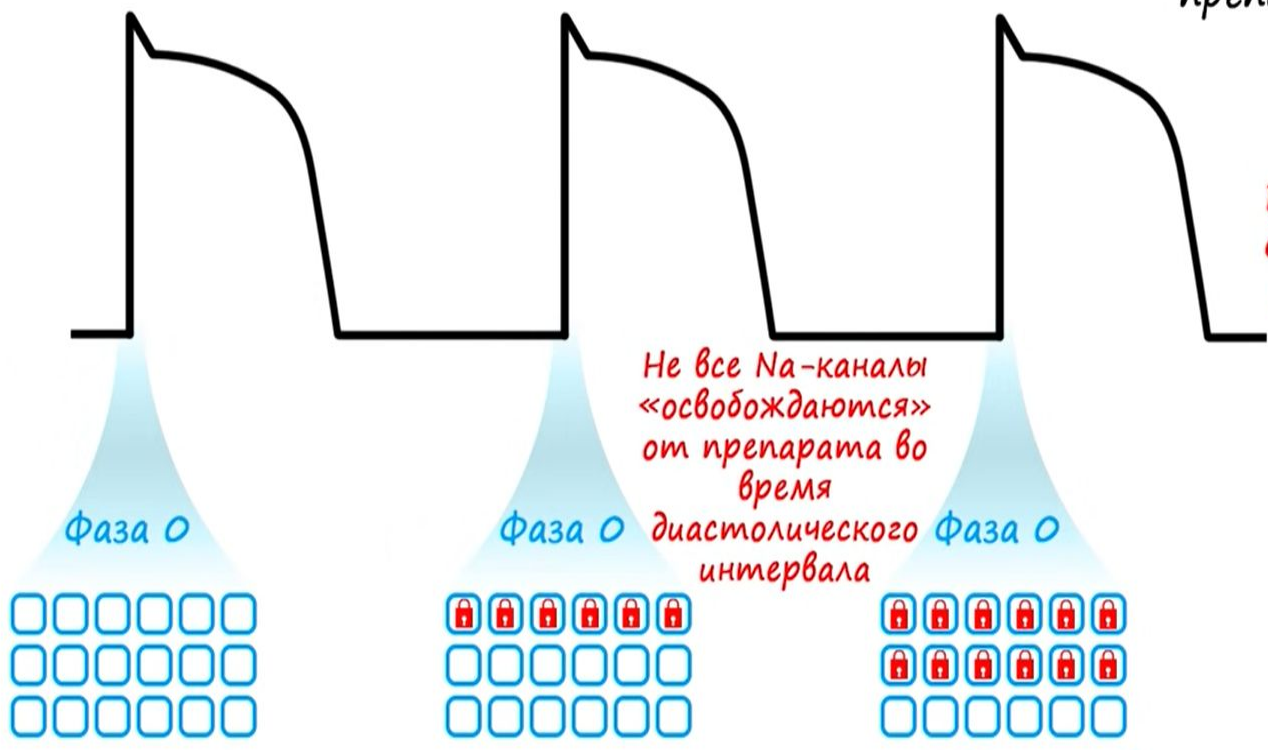
Влияние на ЭКГ:

- PQ ↑
- QRS ↑↑↑
- QT

Применение:

- Наджелудочковые аритмии
- Желудочковые аритмии

IC класс: влияние на проводимость



Не все Na-каналы «освобождаются» от препарата во время диастолического интервала

Открытый Na-канал, свободный от препарата

Заблокированный препаратом Na-канал

Восстановление канала от блока происходит с медленной скоростью

- IA > 1 сек
- IB < 1 сек
- IC > 10 сек

Таким образом, блок накапливается, что приводит к ↓ проводимости и расширению комплекса QRS на ЭКГ

Пропафенон

Подавляет автоматизм синусового узла и эктопических очагов. Угнетает проводимость в AV-узле, пучке Гиса, волокнах Пуркинье и желудочках. Уменьшает скорость реполяризации и удлиняет ЭРП. Снижение сократимости миокарда проявляется на фоне сердечной недостаточности. Оказывает слабое β -адреноблокирующее и кальцийблокирующее действие.

Применение

- Купирование гемодинамически стабильной фокальной предсердной тахикардии (УР IIА/С).
- Профилактика рецидивов фокальной предсердной тахикардии (УР IIА/С).
- Купирование гемодинамически нестабильной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (УР IIА/С).
- Длительное лечение атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (АВРТ), резистентной к β -адреноблокаторам и верапамилу, и при невозможности выполнения аблации (УР IIА/В).
- Лечение АВРТ у пациентов с ДПП (УР IIА/С).
- Лечение фокальной тахикардии АВ-соединения (УР ПА/С)

Применение пропафенона рекомендуется для купирования пароксизма мерцательной аритмии давностью до 7 дней (УР I/А) и в качестве препарата выбора для поддержания синусового ритма у пациентов с «идиопатической» мерцательной аритмией или у пациентов с АГ без выраженной гипертрофии левого желудочка.

Противопоказания

АВ-блокада высокой степени или «двухпучковые» внутрижелудочковые блокады у пациентов без ЭКС.

- Агранулоцитоз.
- Тромбоцитопения.
- Появление антинуклеарных антител.

Применение пропafenона требует осторожности: 1) при бронхообструктивных заболеваниях; 2) синусовой брадикардии и СССУ; 3) хронической сердечной недостаточности; 4) нарушении функций печени; 5) гипоили гиперкалиемии; 6) гипотензии; 7) нарушении функций почек; 8) повышенной чувствительности к пропafenону.

Нежелательные лекарственные реакции

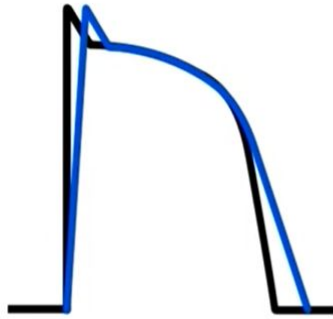
- Аритмогенные эффекты.
- Развитие АВ-блокады.
- Прогрессирование ХСН.
- Гипотония.
- Симптомы нейротоксичности (головокружение, атаксия).
- Аллергические реакции.
- Артралгии.
- Бронхоспазм.

Взаимодействия

- С дигоксином - повышение концентрации дигоксина в плазме крови.
- С варфарином - повышение плазменной концентрации варфарина.
- С β -адреноблокаторами - усиление антиаритмического эффекта, а также повышение концентрации пропранолола и метопролола.

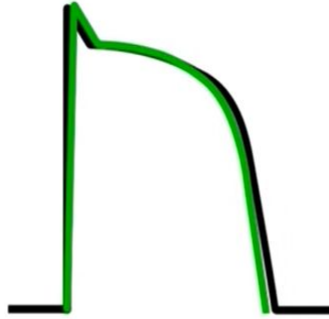
I класс: сравнительная характеристика

IA класс



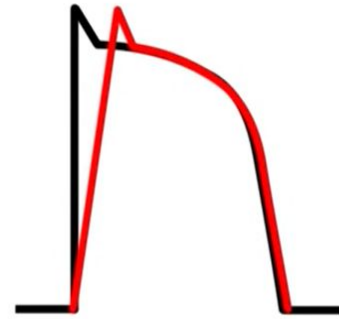
↓↑PQ, ↑QRS, ↑QT

IB класс



PQ, QRS, QT↓

IC класс



↑PQ, ↑↑QRS, QT

Скорость диссоциации комплекса "препарат-канал"

←
Средняя
> 1 сек

↓
Быстрая
< 1 сек

↘
Медленная
> 10 сек

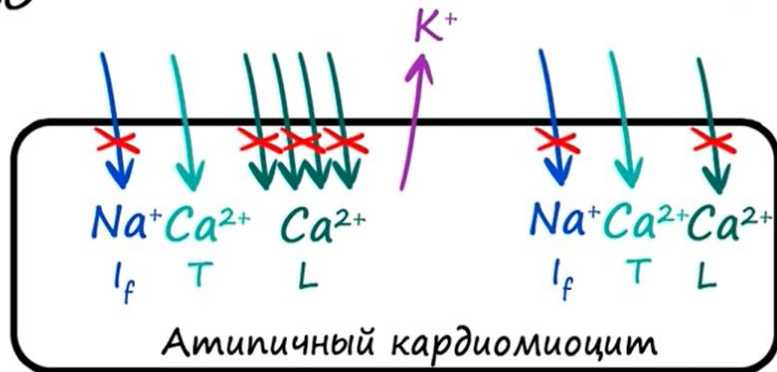
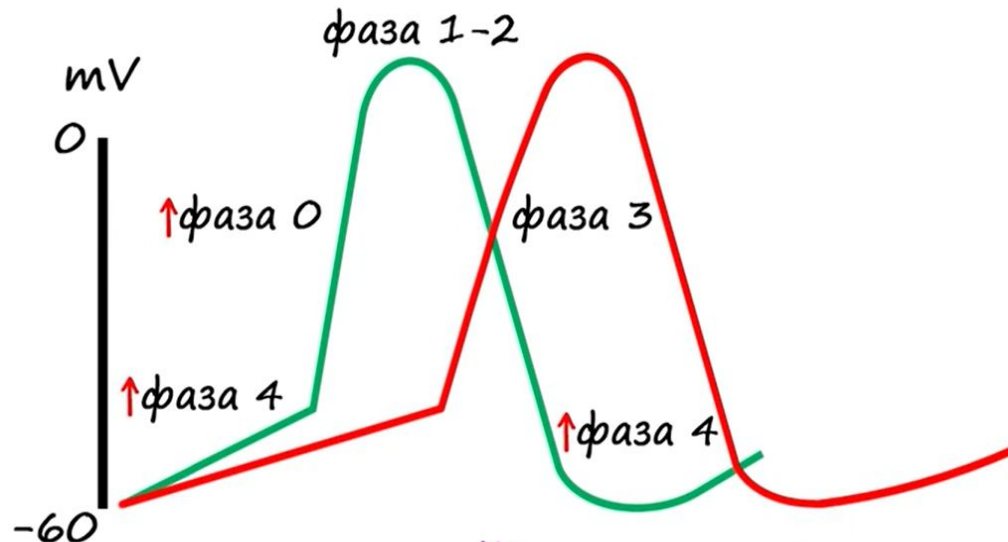
Степень блокады Na-каналов напрямую зависит от ЧСС

Общие свойства противоаритмических средств II подкласса

- блокада симпатических влияний на сердце.
- Основной электрофизиологический эффект: замедление фазы спонтанной диастолической деполяризации (фазы 4) - угнетение автоматической активности прежде всего пейсмейкерных клеток СА-узла - снижение частоты ритма сердца.
- ЭКГ: снижение частоты синусового ритма, возможное удлинение интервала P—Q в отсутствие динамики комплексов QRS и интервалов Q—T.

II класс: β -адреноблокаторы

ПД SA узла



Блокируют β -адренорецепторы:

$\downarrow I_f$ -ток через HCN-каналы

- \downarrow автоматизм SA-узла (\uparrow фазы 4)

\uparrow экспрессии HCN-каналов в типичных кардиомиоцитах может обуславливать эктопическую активность

$\downarrow Ca^{2+}$ -ток через Ca-каналы L-типа

- \downarrow автоматизм SA-узла (\uparrow фазы 4)

- \downarrow AV-проводимости (\uparrow фазы 0)

- \downarrow перезгрузка кардиомиоцитов Ca^{2+}
(\downarrow риски РСД и ПСД)

Антиангинальное действие:

- \downarrow потребность миокарда в кислороде
- перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированного участка
- антиоксидантное действие (карведилол)

Влияние на ЭКГ:

- PQ $\uparrow\uparrow$
- QRS
- QT

Применение:

- Наджелудочковые аритмии
- Желудочковые аритмии

Применение бета-блокаторов

1. Симптоматическая синусовая тахикардия на фоне психоэмоционального стресса, тревожности или панических атак, а также при тиреотоксикозе (УР I/C).
2. Пароксизмальная синоатриальная реципрокная тахикардия (УР I/C).
3. Фокальная предсердная тахикардия (УР I-IIA/C).
4. Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (УР IIA/C).
5. Реципрокная аритмия у пациентов с ДПП (при отсутствии аномально быстрых путей) (УР IIA/C).
6. Фокальная тахикардия АВ-соединения (УР ПА/C).
7. Контроль ЧСС у пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии (УР I/C).
8. Профилактическое применение при наличии желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и неустойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с ОКС или ОИМ (УР I/A).
9. Лечение желудочковых тахикардий, не связанных с ОКС, - рецидивирующей мономорфной желудочковой тахикардии (УР IIA/C), полиморфной желудочковой тахикардии (УР I/B).
10. Желудочковая тахикардия типа пируэт (совместно с ЭКС) (УР I/B).
11. Непрерывно рецидивирующая желудочковая тахикардия (УР IIB/C).
12. β -Адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол) рекомендуются пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, для первичной профилактики ВСС (УР I/A).
13. Применение β -адреноблокаторов также рекомендуется пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, у которых были эпизоды фибрилляции желудочков, устойчивой желудочковой тахикардии с выраженными нарушениями гемодинамики или эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии без значимых гемодинамических нарушений (УР ПА/C).
14. Профилактика ВСС у пациентов с ДКМП, особенно при наличии факторов риска - перенесенной фибрилляции желудочков или эпизода устойчивой желудочковой тахикардии (УР I/B).
15. У пациентов с синдромом врожденного удлинения Q-T для профилактики желудочковых аритмий как при бессимптомном течении заболевания (УР IIA/C).
16. У пациентов, перенесших эпизод тахикардии типа пируэт (УР I-IIA/C).
17. Первичная (УР I/C) и вторичная (УР IIA/C) профилактика.
18. У пациентов с катехолазависимой полиморфной желудочковой тахикардией.
19. Лечение желудочковых аритмий у пациентов без органического поражения миокарда (идиопатическая левожелудочковая тахикардия или желудочковая тахикардия из выносящего тракта правого желудочка) (УР IIA/C).

Фармакокинетика

препарат	биодоступность при приёме внутрь, %	период полувыведения, ч	связывание с белками плазмы	Выведение, %		активные метаболиты
				печень	почки	
атенолол	40-50	6-9	5	10	90	нет
бетаксалол	80-90	15-20	50	85	15	нет
метопролол	50	3-4	10	100	0	нет
надолол	30	14-24	25	0	100	нет
пропранолол	30	2-5	93	100	0	есть
соталол	60-70	7-18	0	20	80	нет
талинолол	?	10-14	60	40	60	нет
эсмолол	-	<u>9 мин.</u>	55	0	0	нет

Противопоказания

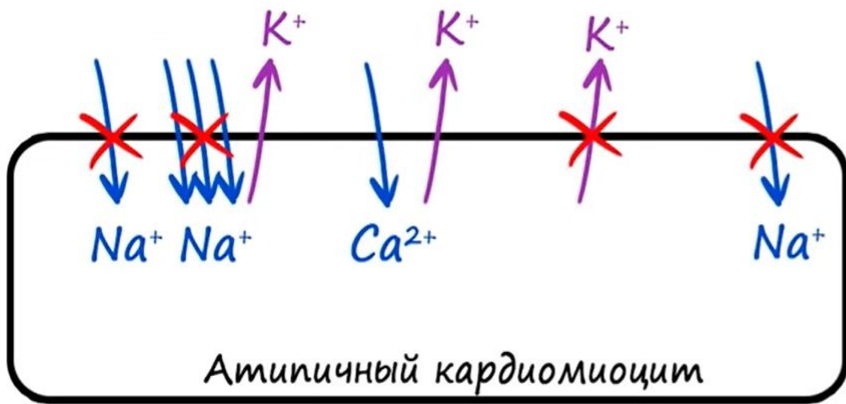
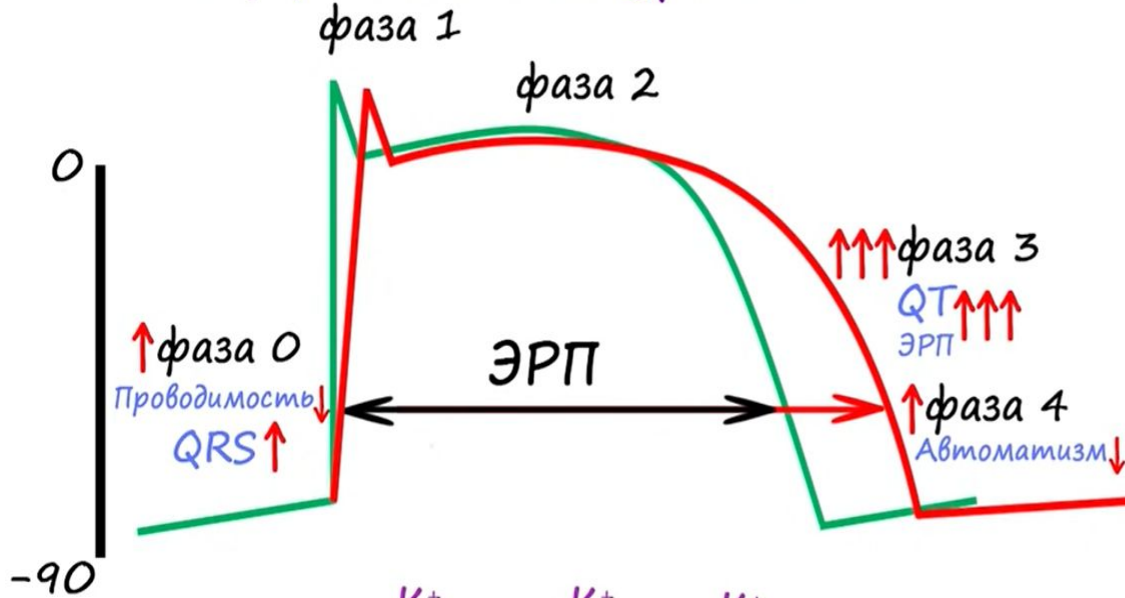
1. Синдром слабости синусового узла.
2. АВ-блокада II-III степени.
3. Бронхиальная астма тяжелого течения.

Общие свойства противоаритмических средств III подкласса

- Блокируют калиевые токи во 2-й и 3-й фазах ПД, способствуя прекращению рециркуляции импульса. Это позволяет увеличить продолжительность ПД, замедлить проведение импульса по всем участкам проводящей системы сердца, снизить синусовый ритм и удлинить интервал Q-T, не оказывая существенного влияния на сократительную способность миокарда

III класс - амиодарон

ПД волокон Пуркинье

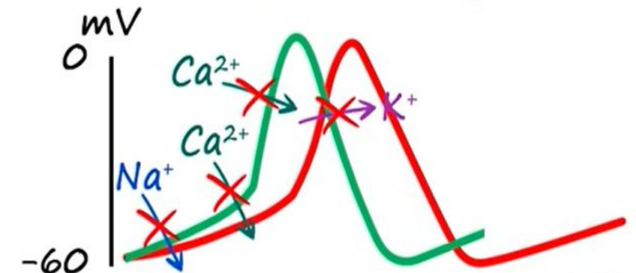


1. Блокируют K^+ -каналы:
↑↑↑ фазы 3 (↑↑↑ ЭРП) = ↑↑↑ QT
2. Блокируют Na^+ -каналы:
↑ фазы 0 (↓ проводимости) = ↑ QRS
↑ фазы 4 (↓ автоматизма)
3. Блокируют Ca^{2+} -каналы L-типа:
↓ автоматизм SA-узла (↑ фазы 4)
↓ AV-проводимости (↑ фазы 0)
4. Блокируют β -адренорецепторы:
↓ автоматизм SA-узла (↑ фазы 4)
↓ AV-проводимости (↑ фазы 0)
Антиангинальный эффект

Влияние на ЭКГ: Применение:

- | | |
|---------|-------------------|
| - PQ ↑ | - Наджелудочковые |
| - QRS ↑ | - Желудочковые |
| - QT ↑↑ | аритмии |

Влияние на SA и AV узлы



Амиодарон

обладает эффектами ААП III класса. Кроме того, он незначительно блокирует натриевые каналы, медленные кальциевые каналы, а также проявляет умеренно выраженные свойства блокатора β - и α -адренорецепторов. Амиодарон влияет на метаболизм гормонов щитовидной железы.

Фармакокинетика

Всасывание амиодарона из ЖКТ медленное и вариабельное (2055%). Связь с белками высокая (до 96%). Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, секретруется с грудным молоком. Для амиодарона характерен большой и вариабельный объем распределения в результате интенсивного накопления в жировой ткани и в органах с хорошим кровоснабжением. Особенности фармакокинетики амиодарона требуют применения высоких нагрузочных доз. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови - 3-7 ч. Начало действия колеблется от 2-3 дней до 2-3 мес даже при использовании нагрузочных доз. Терапевтическая концентрация - 1-2,5 мкг/мл. Амиодарон метаболизируется в печени, возможно, путем дейодирования с образованием активного метаболита - десэтиламиодарона. Период полувыведения амиодарона составляет в среднем около 40 дней. Выводится в основном с желчью (80-95%), почками удаляется менее 1%.

Дозировка

- Для госпитализированных пациентов при пероральном насыщении 1,2-1,8 г/сут до суммарной дозы 10 г и последующим приемом поддерживающей дозы 200-400 мг/сут.
- При комбинированном насыщении стартовая доза составляет 7-5 мг/кг внутривенно в течение 30-60 мин, затем 1,2-1,8 г/сут внутривенно в виде постоянной инфузии или внутрь до достижения дозы 10 г и последующим приемом поддерживающей дозы 200-400 мг/сут.
- Для амбулаторных пациентов - 600-800 мг/сут внутрь до суммарной дозы 10 г и последующим приемом поддерживающей дозы 200-400 мг/сут.

Применение

1. Лечение пациентов с АВРТ, особенно при наличии плохо переносимых пароксизмов, сопровождающихся нарушениями гемодинамики (УР IIА/С).
2. Лечение суправентрикулярных аритмий у пациентов с ДПП - АВРТ или мерцательной аритмией (УР IIА/С).
3. Лечение фокальной предсердной тахикардии (УР IIА/С) и фокальной тахикардии АВ-соединения (УР IIА/С).
4. Восстановление синусового ритма при персистирующей мерцательной аритмией (УР IIА/А).
5. Поддержание синусового ритма у пациентов с сердечной недостаточностью, ИБС или выраженной ГЛЖ, и у пациентов без органического поражения сердца при неэффективности флекаинида, пропафенона или соталола.

III класс - побочные эффекты амиодарона

- Брадикардия
 - ↓ AV-проводимости
 - Аритмогенное действие (пируэтная аритмия)
 - Фотосенсибилизация кожи
 - Гиперпигментация (сине-серая)
 - Отложение липофусцина в роговице
 - Нарушения функции щитовидной железы
 - Периферические нейропатии и миопатии
 - ↑ АЛТ и АСТ
 - Фиброз легких
 - Кумуляция
- } блокада β-адренорецепторов
} блокада Ca-каналов L-типа
- } блокада K-каналов (↑QT)
(ранняя следовая деполяризация)
- } отложение амиодарона и его метаболитов
} отложение липофусцина
- Содержит в структуре йод:
- у здоровых лиц транзиторно ингибирует синтез тиреоидных гормонов
- в регионах с дефицитом йода выше риск гипертиреоза
- Ингибирует превращение T4 и T3
- Прямое токсическое действие
(накапливается в легочной ткани)
- Иммунное повреждение легочной ткани

Концентрация во многих тканях в 10-50 раз превышает плазменную (сердце, легкие, печень, кожа)

Соталол

обладает электрофизиологическими эффектами ААП III класса. Это достаточно активный β -адреноблокатор, обладающий антиангинальным и гипотензивным действиями.

Фармакокинетика

Соталол хорошо всасывается из ЖКТ (до 80%). Практически не связывается с белками плазмы. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер низкая. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ - 7-18 ч, увеличивается при ХПН. Выводится почками, до 75% в неизменном виде.

Применение

Соталол применяют в стартовой дозе 80 мг 2 раза в сутки, максимальная суточная доза - 320 мг сут (дальнейшее увеличение дозы существенно увеличивает риск проаритмий).

При внутривенном применении общая максимальная доза 1,5 мг/кг, рекомендуется медленное введение (5-15 мин), под контролем ЭКГ и АД.

Применяется для:

- купирования рецидивирующей мономорфной желудочковой тахикардии (УР IIА/С);
- лечения рецидивирующей желудочковой тахикардии, резистентной к β -адреноблокаторам, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (УР IIА/С);
- лечения и профилактики устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка при невозможности имплантации кардиовертера-дефибриллятора (УР IIА/С);
- первичной профилактики ВСС (УР IIВ/С);
- купирования пароксизма фибрилляции / трепетания предсердий (ФПТ) (УР IIА/С);
- лечения или профилактики рецидивирующей ФПТ (УР IIА/С);
- лечение рецидивирующей АВРТ, резистентной к β -адреноблокаторам и БМКК (УР IIА/С);
- лечения или профилактики АВРТ у пациентов с ДПП (УР IIА/С);
- лечения фокальной тахикардии АВ-соединения (УР IIА/С);
- в качестве препарата первого ряда для поддержания синусового ритма у пациентов с мерцательной аритмией, не имеющих органического поражения сердца, с АГ без выраженной ГЛЖ и пациентов с ИБС.

Соталол

- **Противопоказания**
- 1. АВ-блокада II-III степени.
- 2. СА-блокада и СССУ.
- 3. Артериальная гипотензия.
- В связи с наличием неселективной β -блокирующей активности следует учитывать противопоказания и ограничения для β -адреноблокаторов.
- Применение соталола требует осторожности при следующих заболеваниях или состояниях:
 - 1) при хронической сердечной недостаточности;
 - 2) почечной недостаточности;
 - 3) гипокалиемии;
 - 4) повышенной чувствительности к соталолу;
 - 5) депрессии.
- **Нежелательные лекарственные реакции**
- 1. Аритмогенный эффект (желудочковая тахикардия типа пируэт).
- 2. Симптомы нейротоксичности.
- 3. Побочные эффекты, характерные для β -адреноблокаторов.
- 4. Тромбоцитопения.
- 5. Агранулоцитоз.
- 6. Лейкопения.
- 7. Аллергические реакции.

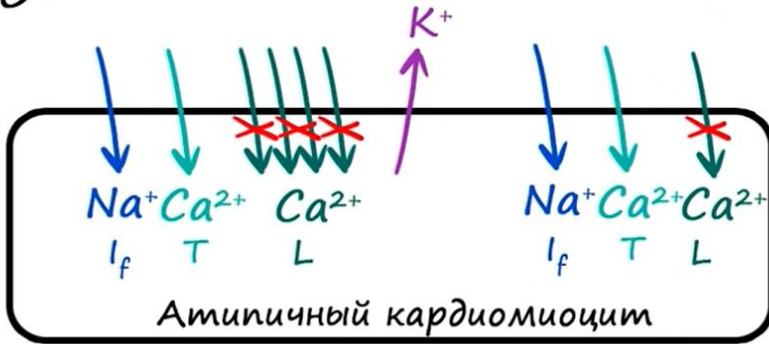
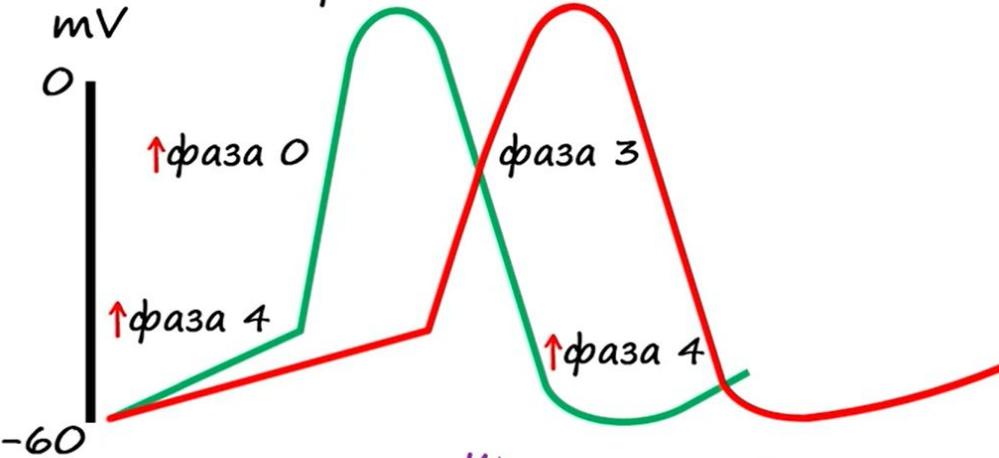
Общие свойства противоаритмических средств IV подкласса

- Блокада кальциевых каналов в САУ и АВУ
- Замедление деполяризации клеток САУ и АВУ
Подавление автоматизма, нарушение проведения в САУ и АВУ
- На ЭКГ - замедление ритма, удлинение интервала *PQ*.
- Угнетение сократимости миокарда (опасны при тяжелой дисфункции ЛЖ).
- Проаритмии не характерны, но возможны брадиаритмии и ускорение проведения импульсов к желудочкам при наличии ДПП.
- Эффективность при наджелудочковых реципрокных и очаговых тахиаритмиях (триггерных и автоматических).

IV класс: БМКК

ПД SA узла

фаза 1-2



Блокируют Ca-каналы L-типа:

- ↓ автоматизм SA-узла (↑ фазы 4)
- ↓ AV-проводимости (↑ фазы 0)

Влияние на ЭКГ:

- PQ ↑↑
- QRS
- QT

Применение:

- Наджелудочковые аритмии

Побочные эффекты:

- Брадикардия
- ↓ AV-проводимости
- ↓ сократимости миокарда
- Артериальная гипотензия
- Запор

Показания

- Препараты IV класса используют для купирования наджелудочковых тахикардий. Верапамил эффективно купирует пароксизмы наджелудочковых тахикардий приступы АВ-реципрокной тахикардии, наджелудочковой экстрасистолии, очаговых предсердных тахикардий
- Профилактика пароксизмов
- АВ блокада II-III степени
- Не рекомендуется при манифестирующем WPW синдроме

