



Клиническая фармакология антиаритмических препаратов

Л.Ю.Нестеренко



Медикаментозное лечение аритмий

•Механизмы аритмогенеза

•Последствия аритмии

•Фармакология
антиаритмических препаратов

Электрофизиологические
эффекты

Гемодинамические
эффекты

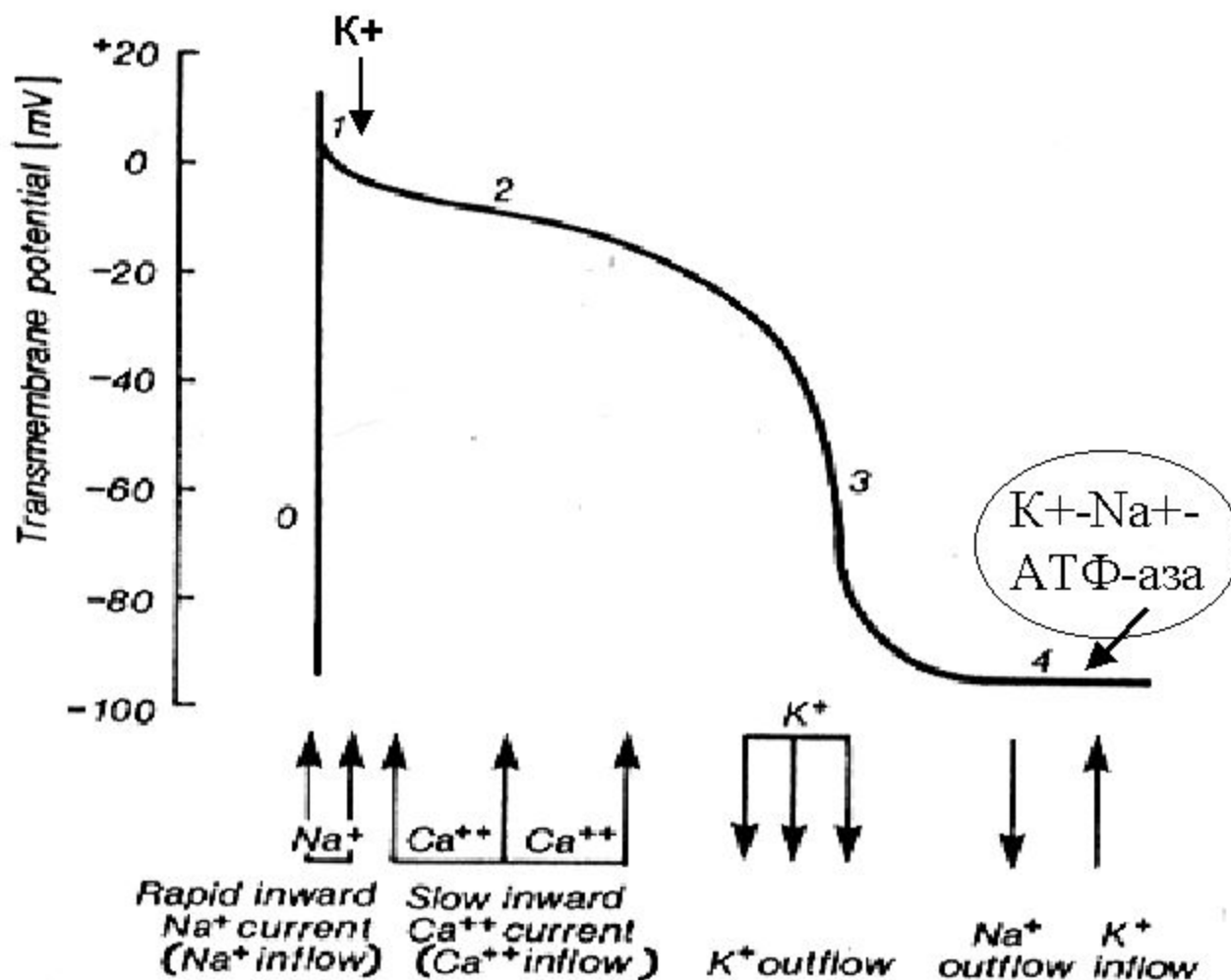
Влияние на ВНС

Фармакокинетика

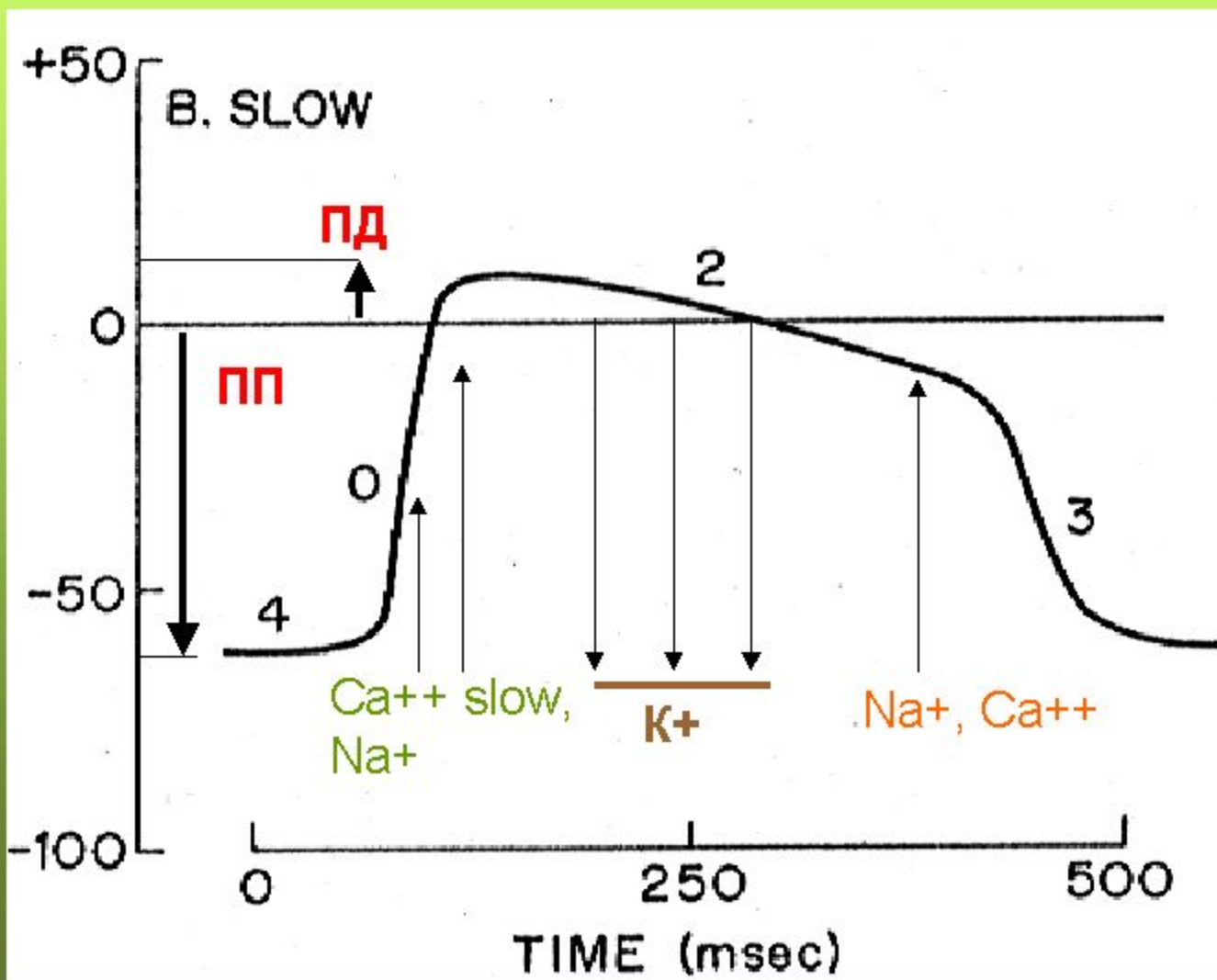
Побочные эффекты

Лекарственное взаимодействие

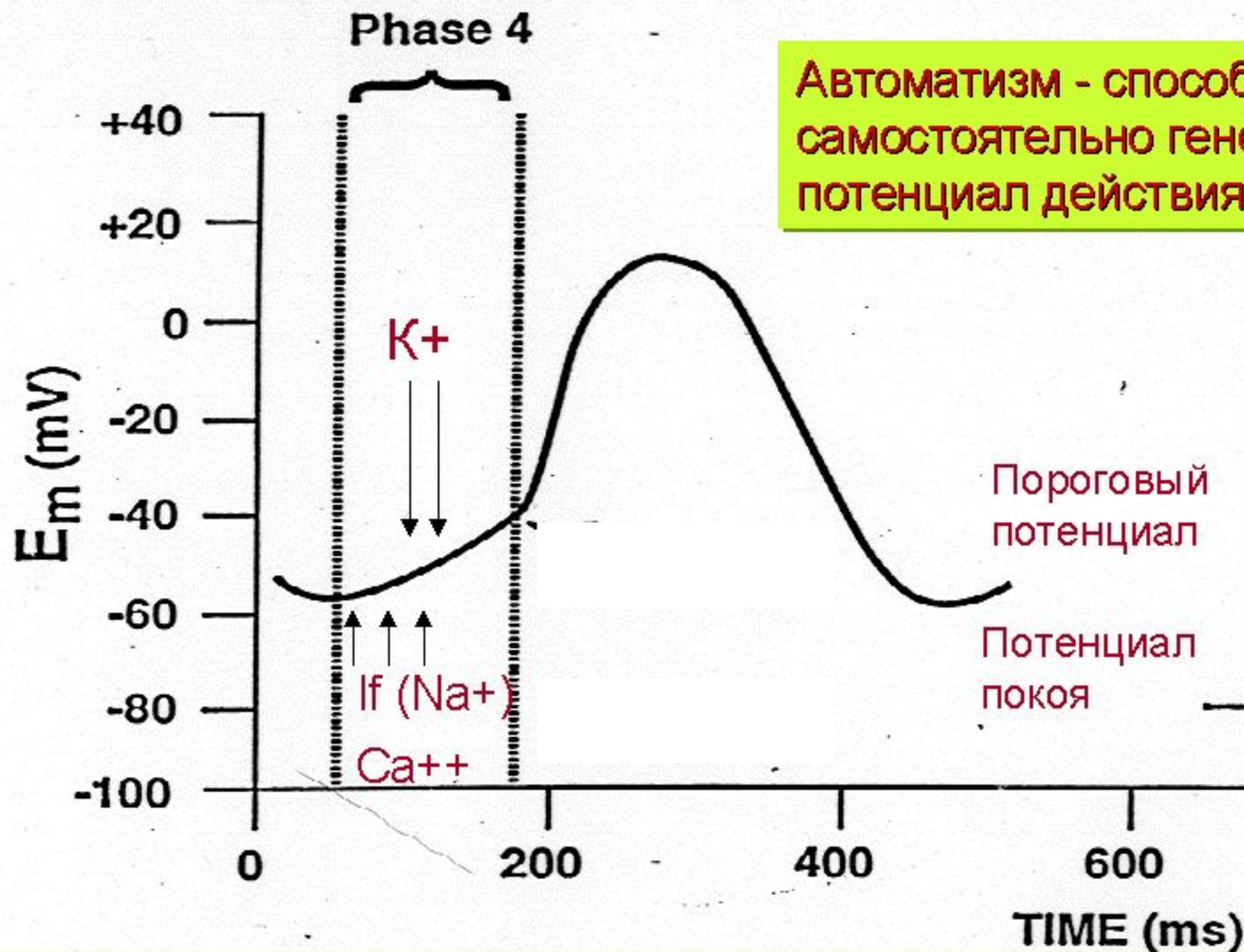
Потенциал действия клетки с быстрым типом ответа



Потенциал действия клетки с медленным типом ответа



Потенциал действия клетки синусового узла

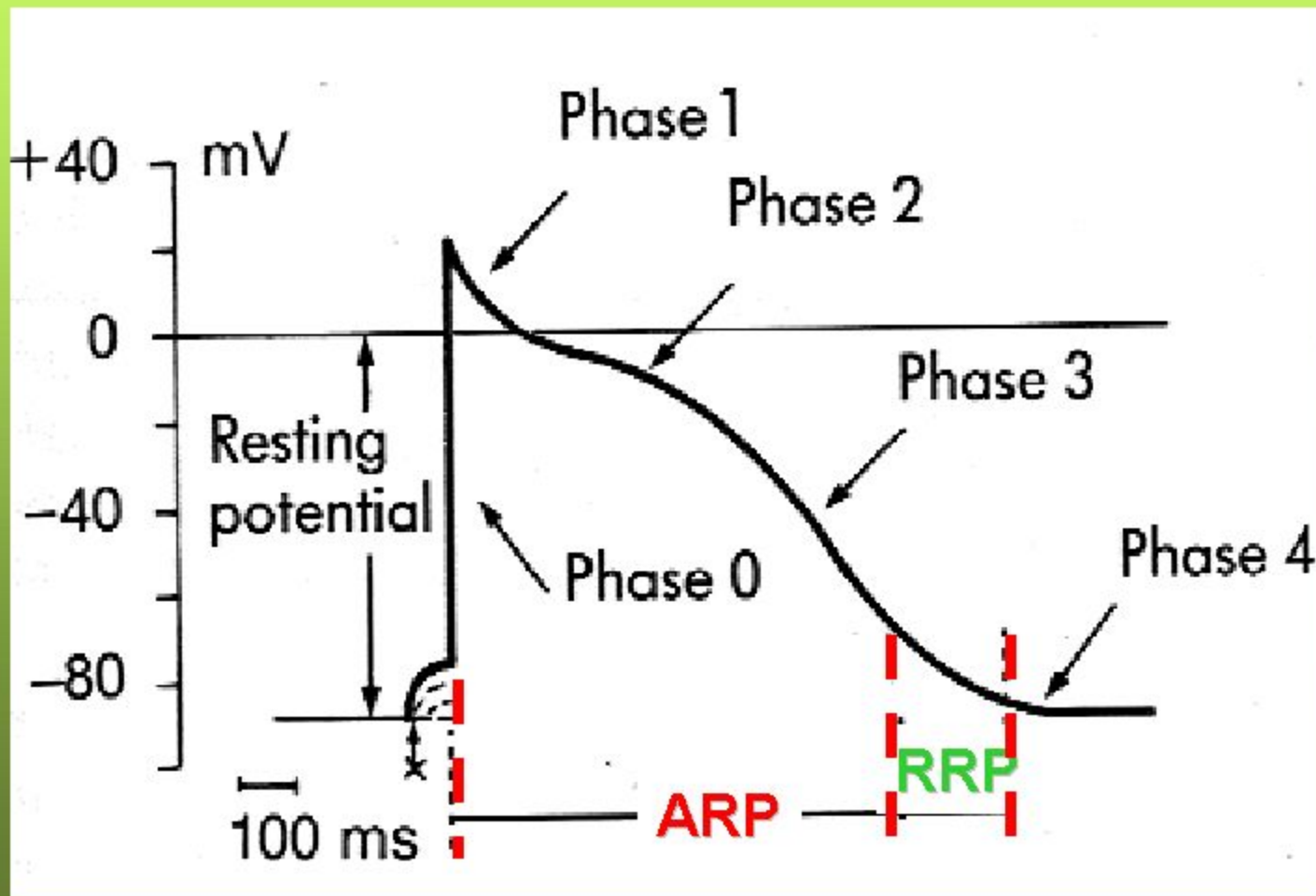


Автоматизм - способность клетки самостоятельно генерировать потенциал действия

Пороговый потенциал

Потенциал покоя

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

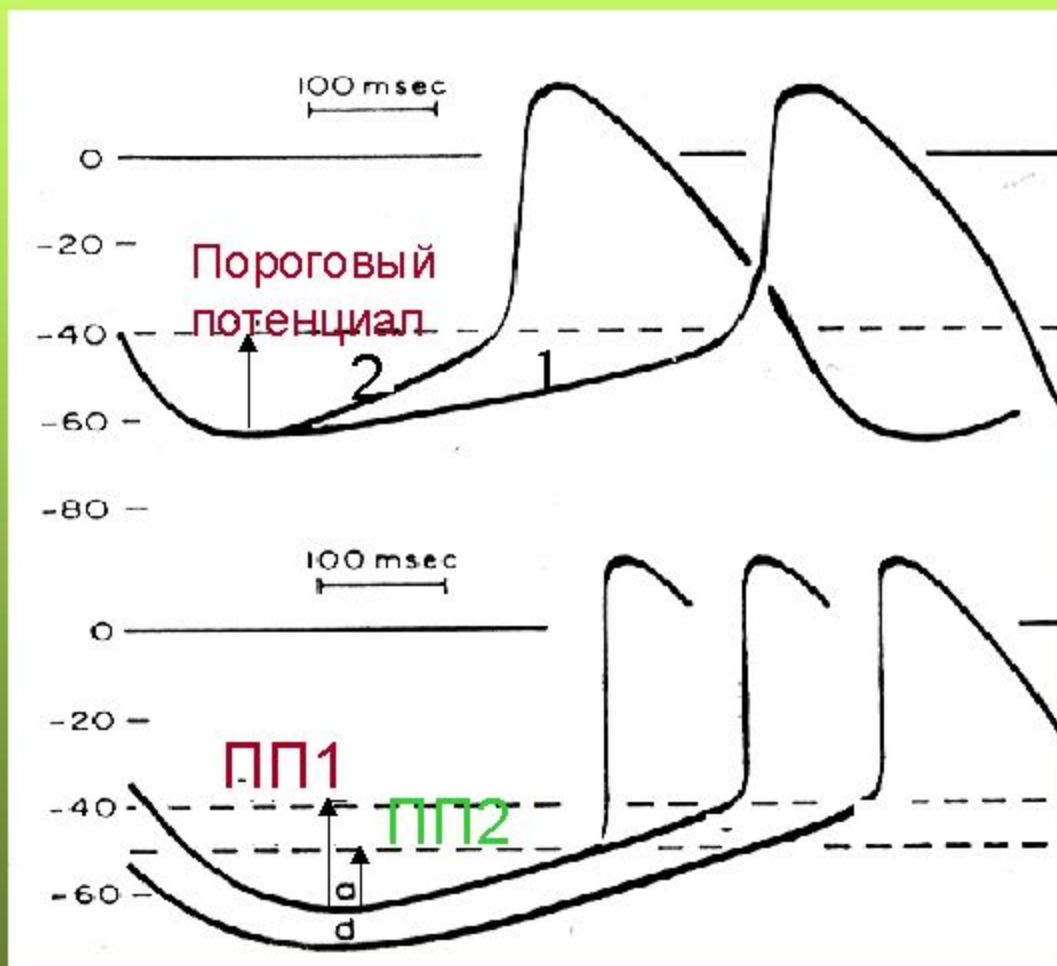
- анатомически детерминированное
- функционально детерминированное

Нарушения формирования и проведения импульса

Парасистолия

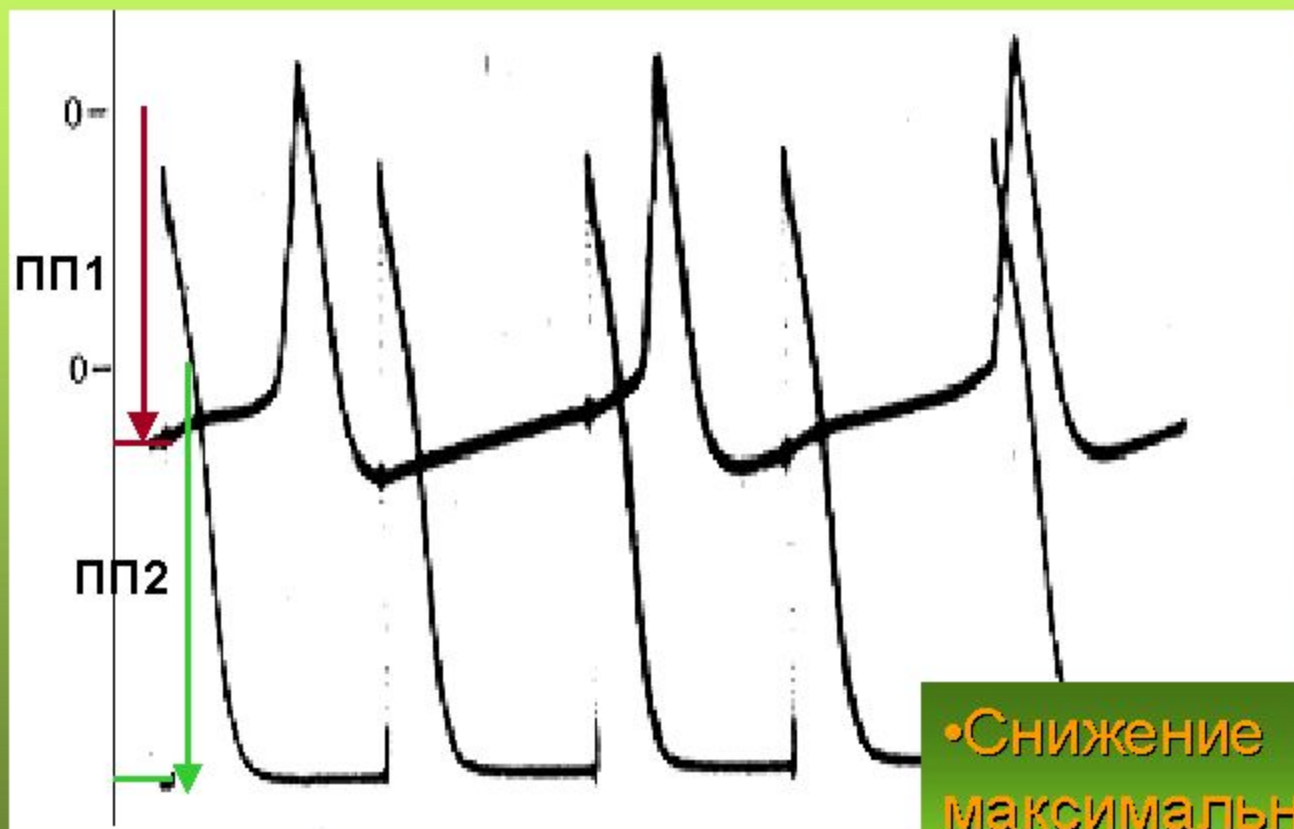
Механизмы

усиления нормального автоматизма



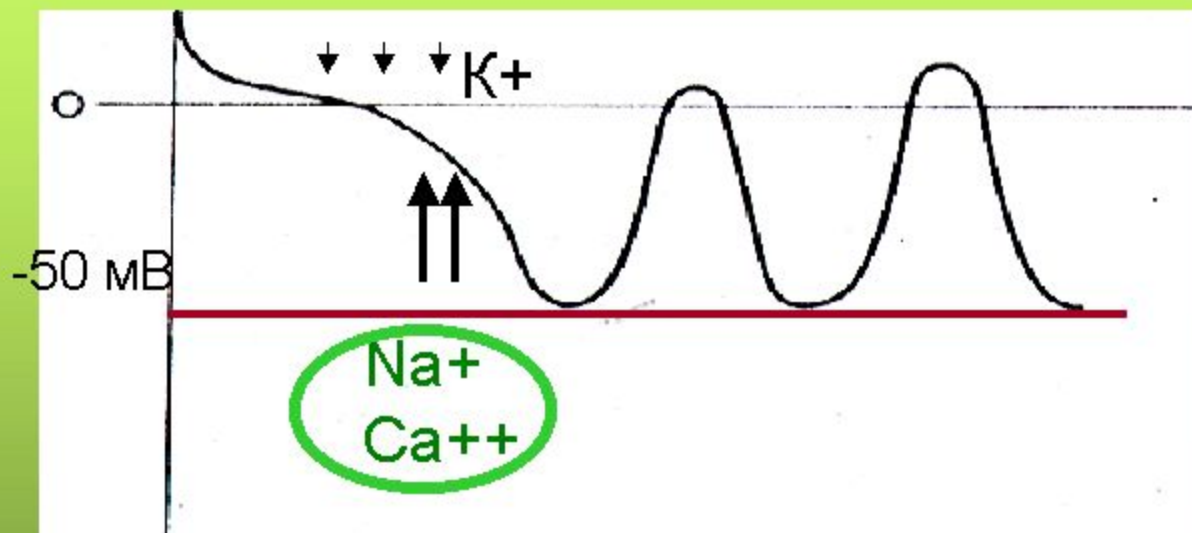
- Укорочение 4 фазы потенциала действия
- Снижение максимального диастолического потенциала
- Понижение порогового потенциала

Патологический автоматизм в поврежденном миокарде сердца человека



- Снижение максимального диастолического потенциала

Ранние постдеполяризации и триггерная активность

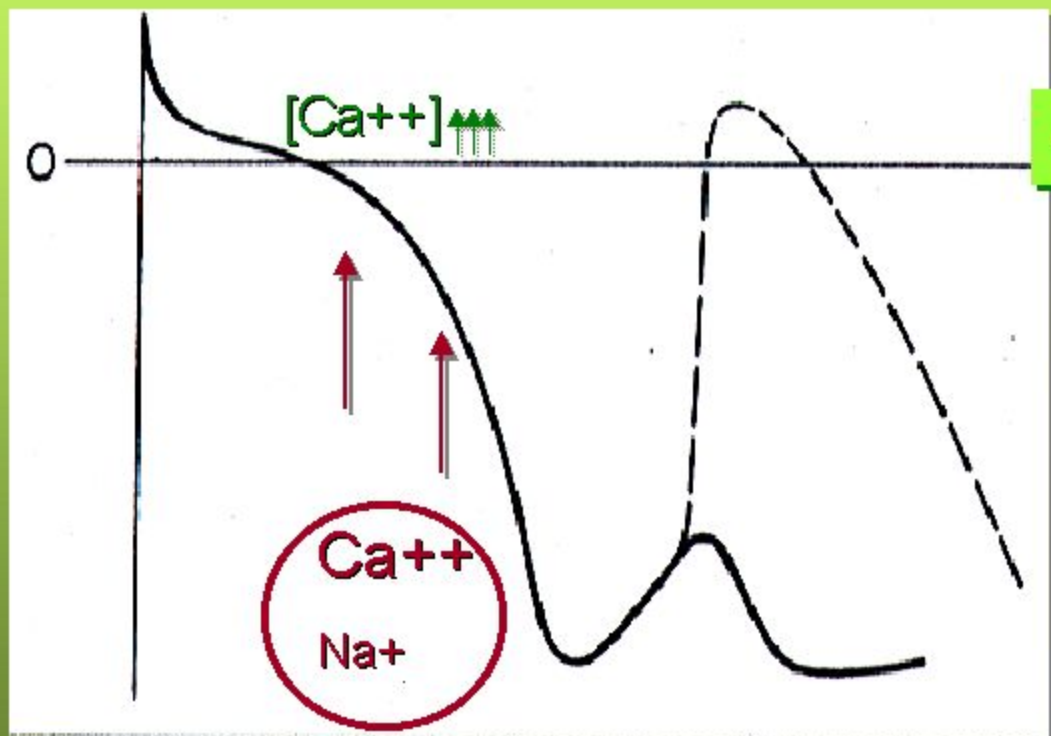


- Замедление реполяризации
и увеличение продолжительности ПД

Предрасполагающие факторы:

- Брадикардия
- Гипокалиемия
- Гипомагниемия

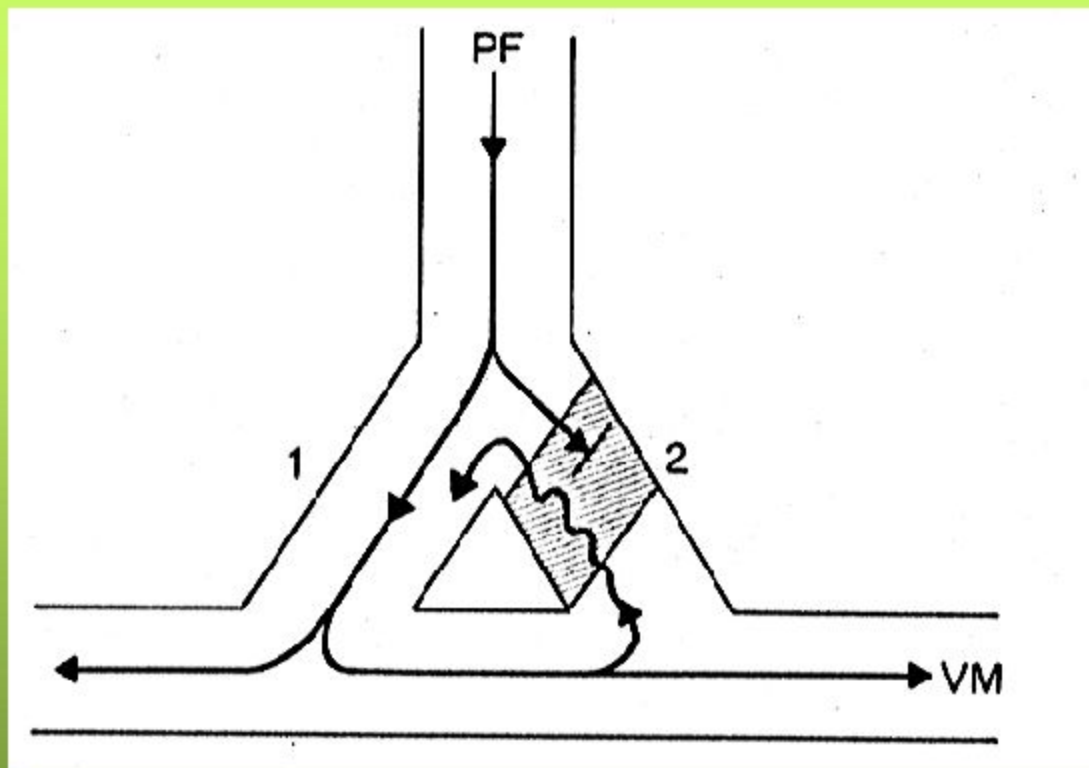
Поздние постдеполяризации и триггерная активность



• Перегрузка клеток Ca^{++}

Предрасполагающие факторы:
Тахикардия
Катехоламины
Дигиталис

Схема механизма reentry



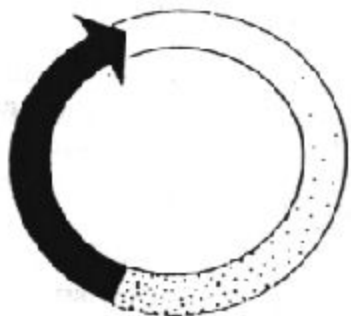
Mendeze C.A.,
Sasyniuk B.J.
1971 г.

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



Классификация антиаритмических препаратов (E.M. Vaughan Williams)

I класс

подкласс А - Хинидин

Прокаинамид
Дизопирамид

II класс - Пропранолол
и др.

подкласс В - Лидокаин

Токаинид
Фенитоин
Мексилетин

III класс - Амиодарон
Соталол
Бретилий

подкласс С - Флекаинид

Энкаинид
Пропафенон

IV класс - Верапамил
Дилтиазем

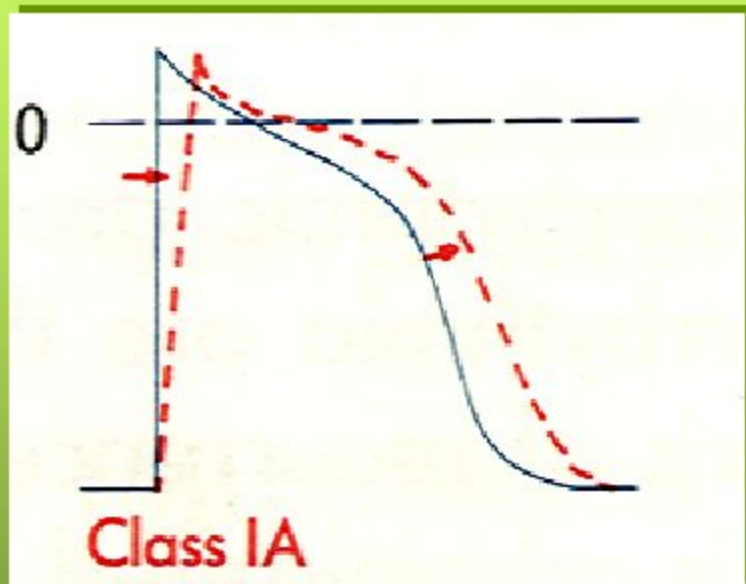


Принципы выбора антиаритмической терапии. Концепция «Сицилианского Гамбита».

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

Members of the Sicilian Gambit, 1991.

I A класс



- Хинидин
- Прокаинамид
- Дизопирамид
- Аймалин

Блокада Na^+ -каналов
(умеренная кинетика)
Блокада 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)	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 Внутримышечно Per os	Обычно не применяется 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

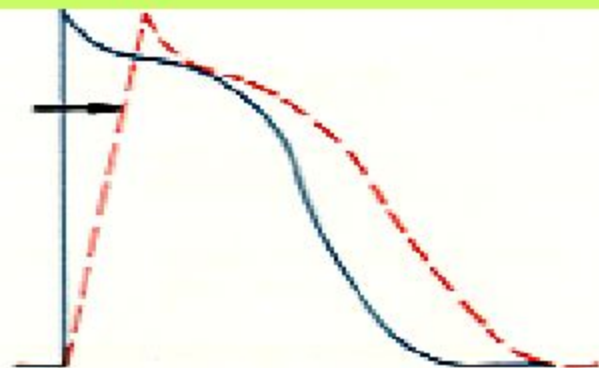
- Желудочковая тахикардия типа torsades de pointes (1-3%)
- СА-блокада, остановка синусового узла
- АВ-блокада высокой степени
- Увеличение ЧСС при мерцании и трепетании предсердий
- Гипотензия (α-адреноблокатор)

Внесердечные побочные эффекты

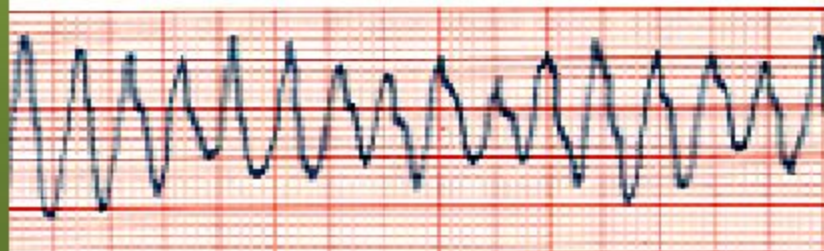
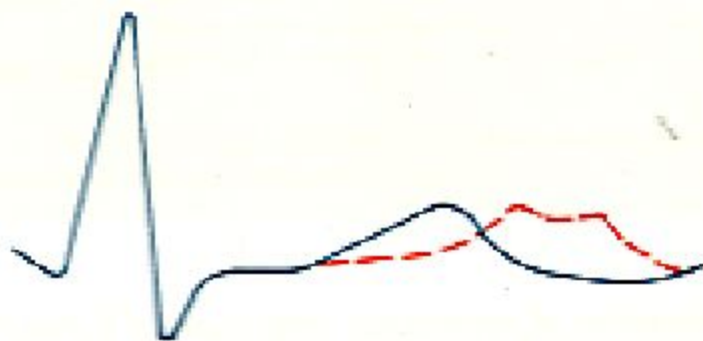
- Снижение слуха
- Нечеткость видения
- Гастроинтестинальные симптомы
- Головная боль
- Диплопия
- Фотофобия
- Психозы
- Реакция гиперчувствительности
- Тромбоцитопения

Желудочковая тахикардия типа torsade de pointes

Критическое увеличение продолжительности интервала QT под влиянием препаратов I A класса



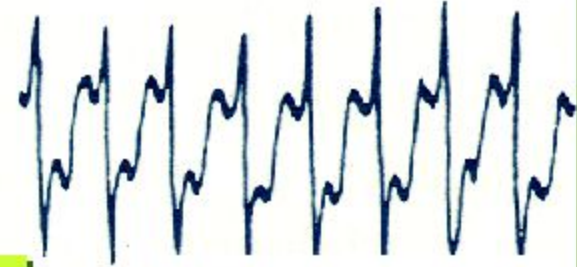
Class IA agents:
Quinidine
Disopyramide
Procainamide



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

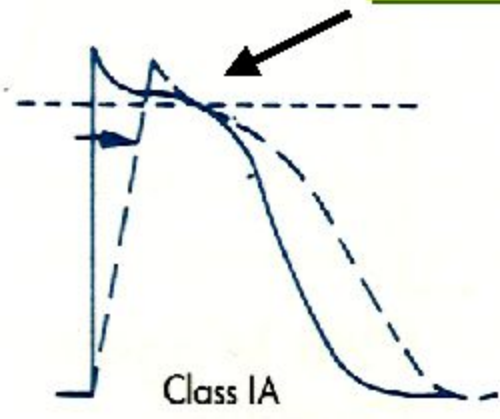


Трепетание предсердий с частотой 256 в мин. АВ-проведение 6:1

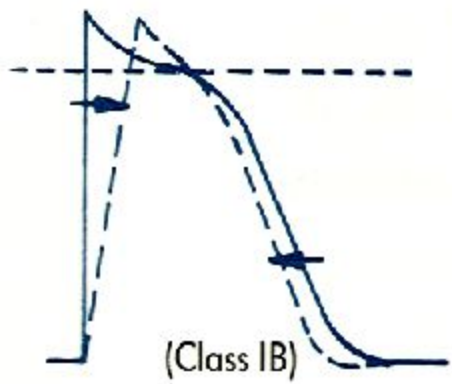


Трепетание предсердий с частотой 236 в мин. АВ-проведение 1:1

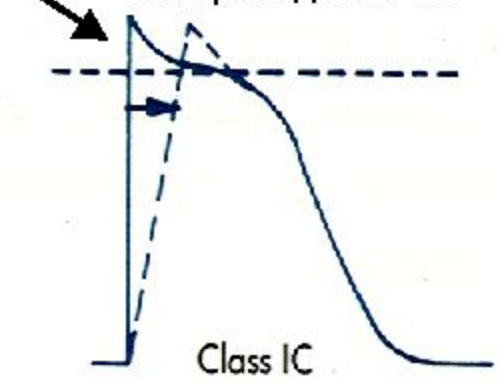
Уменьшение частоты сокращений предсердий



Class IA



(Class IB)



Class IC



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 зрения (3-9%)
- затрудненное мочеиспускание (14%)
- ЦНС: головокружение, депрессия, бессонница
- Гастроинтестинальные симптомы



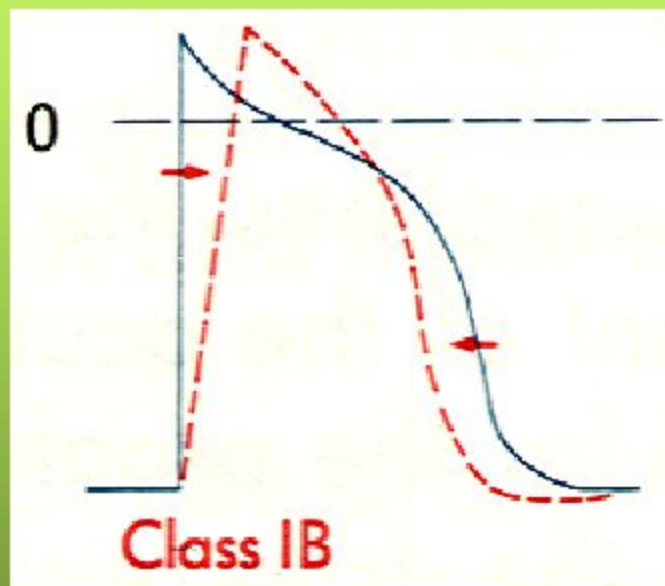
Лекарственное взаимодействие

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 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



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 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

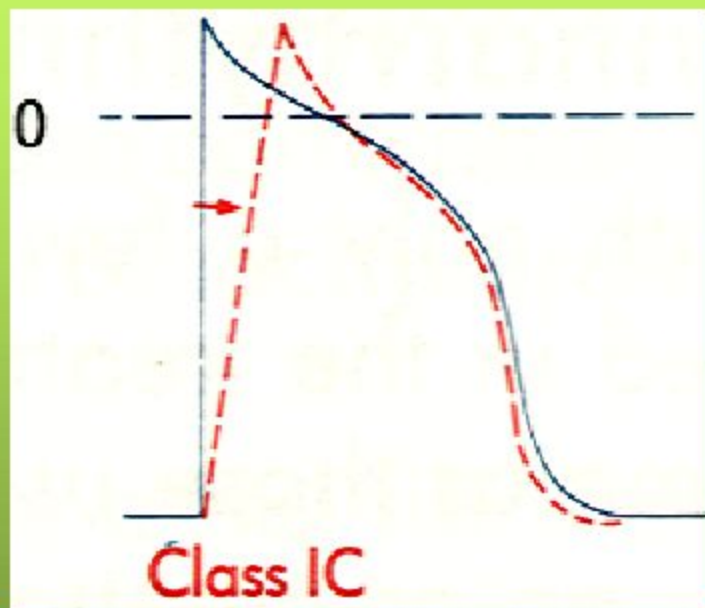
Фенитоин

- 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



Блокада Na^+ -каналов
(медленная кинетика)
Блокада Ca^{++} -каналов

ЭКГ: ↑ PR, QRS
↑ QT
→ JT

- 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

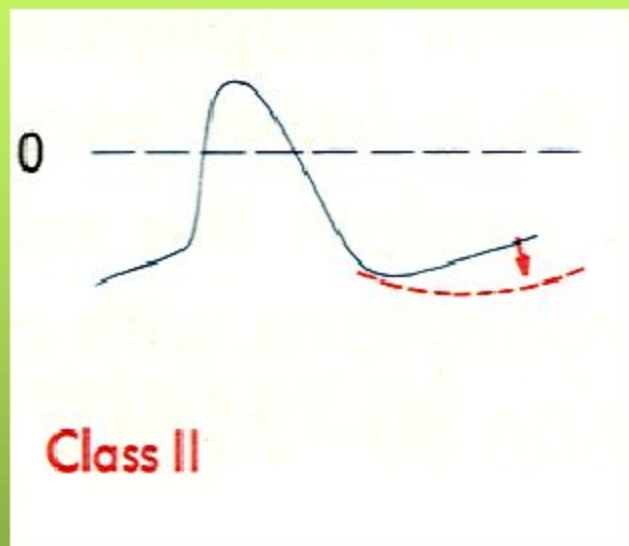
Кардиальные

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

Внесердечные

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

II класс



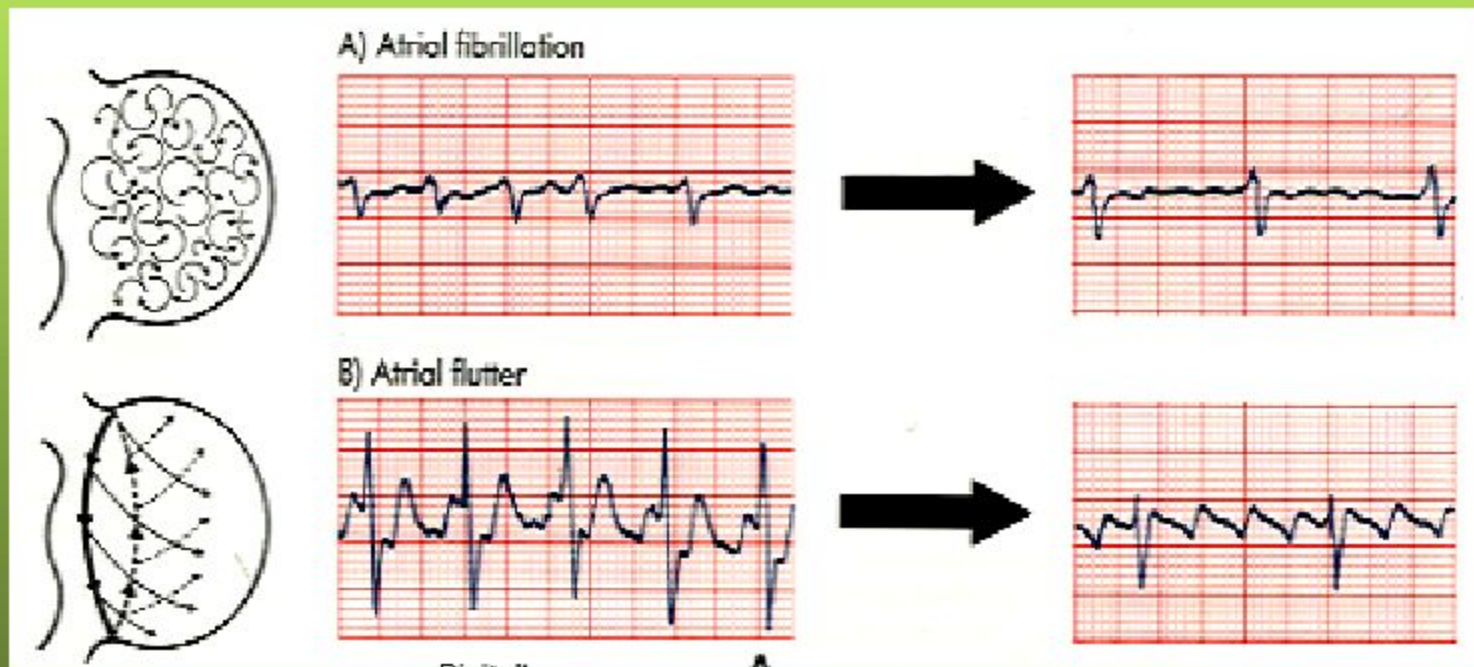
ЭКГ: ↑ PP, PR
→ QRS
→ QT

- 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.

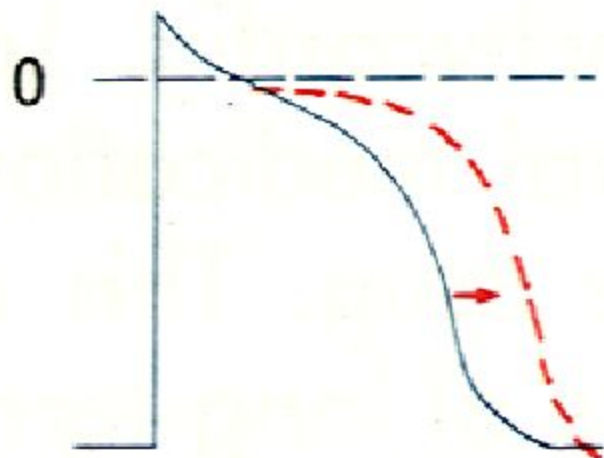
Кардиальные

- 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



Class III

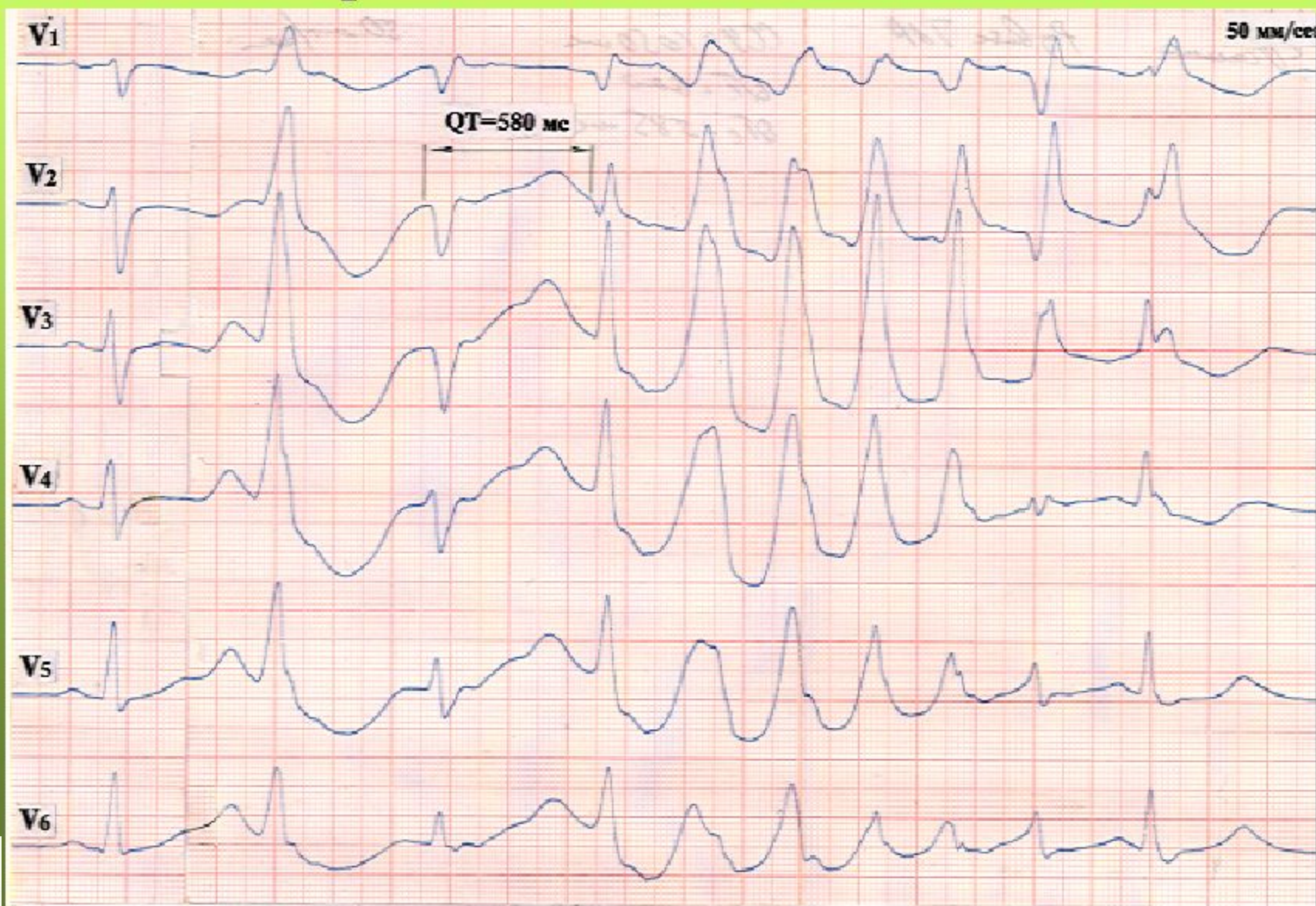
ЭКГ: ↑ PR, QT
→ QRS

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

Блокада выходящих токов K⁺
(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

- Отсутствие reverse use-dependency
- Способность к блоку Na^+ -каналов
- Неконкурентное ингибирование α -, β -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%)

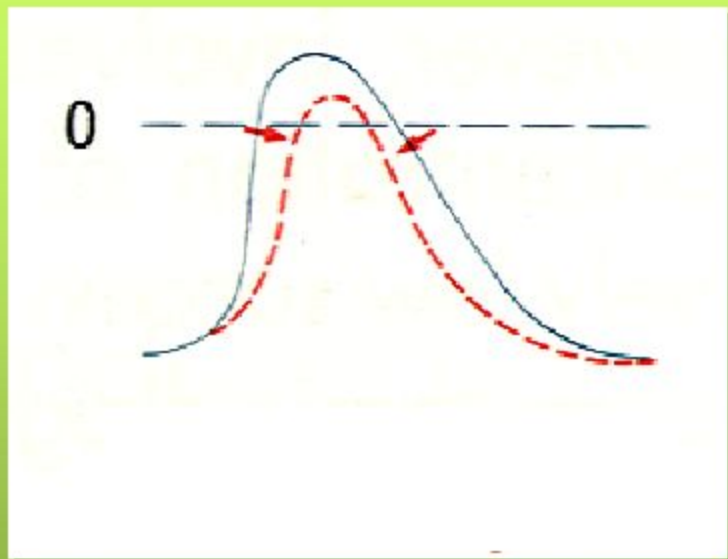
III класс. Лекарственное взаимодействие.

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



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

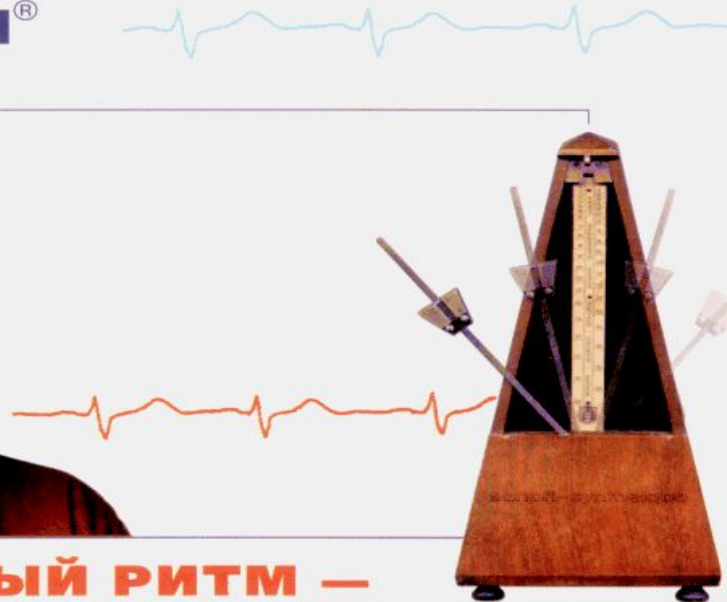
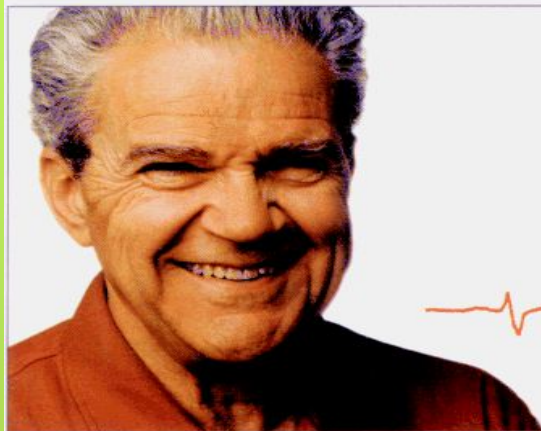
Верапамил

- Дигоксин - увеличение концентрации
- В-блокаторы, Амиодарон
усугубление нарушений СА- и АВ-проводимости,
потенцирование отрицательного инотропного действия
- Гипотензивные препараты -
усугубление гипотензии



Кордарон®

амиодарон 200 мг



РАЗМЕРЕННЫЙ РИТМ — ОСНОВА ДОЛГОЙ ЖИЗНИ



Регистрационный номер: П-В-242008125

- Эффективен при желудочковых и наджелудочковых нарушениях ритма
- Антиишемическое действие на миокард
- Отсутствие существенного угнетения сократительной способности миокарда¹
- Достоверное снижение общей смертности у пациентов группы высокого риска (после перенесенного инфаркта миокарда и при недостаточности кровообращения)¹

¹ Amiodarone Trials: Meta-Analysis Investigators, Lancet, 1997; 350: 1417-1424.