



# Клиническая фармакология антиаритмических препаратов

Л.Ю.Нестеренко



# Медикаментозное лечение аритмий

•Механизмы аритмогенеза

•Последствия аритмии

•Фармакология  
антиаритмических препаратов

Электрофизиологические  
эффекты

Гемодинамические  
эффекты

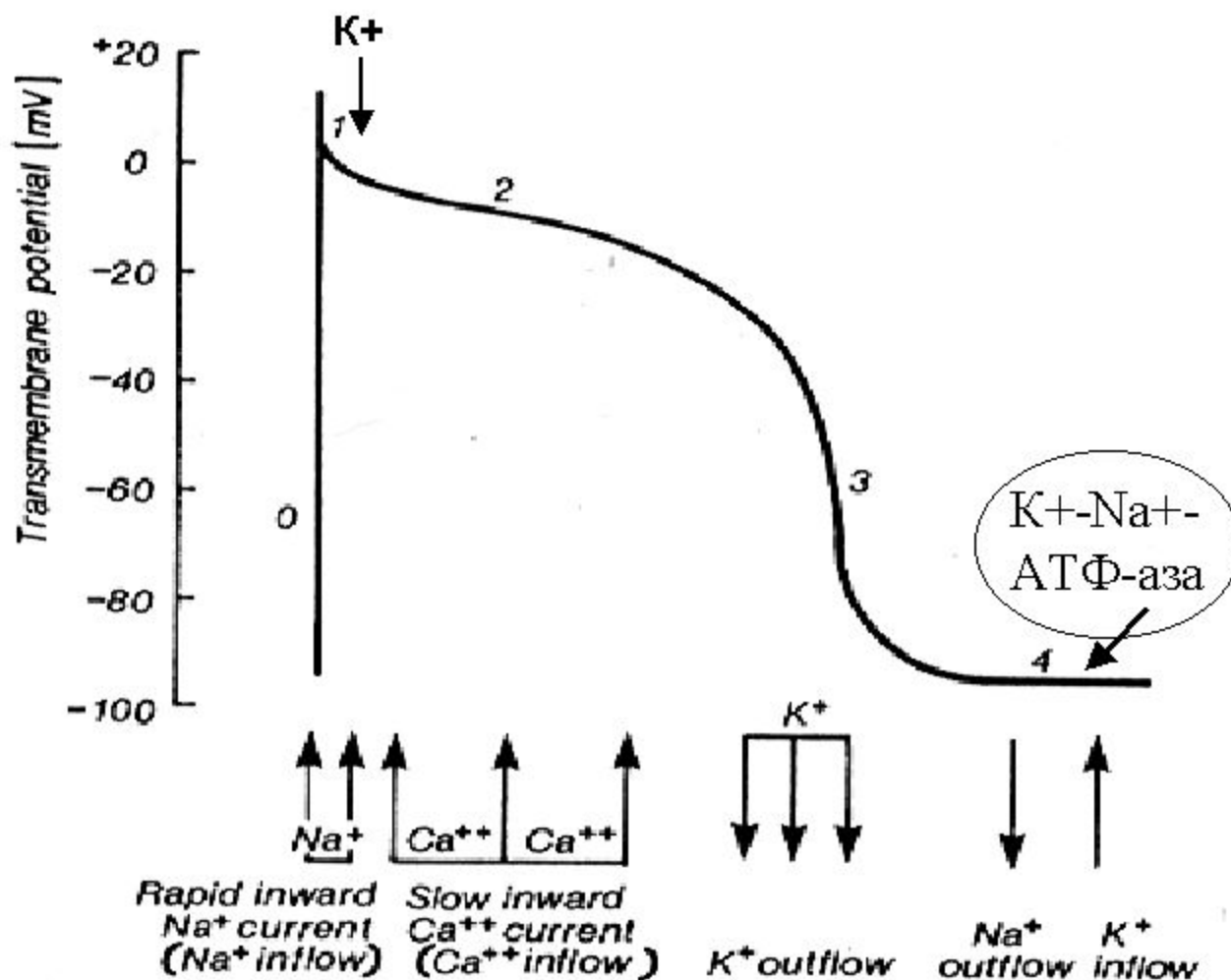
Влияние на ВНС

Фармакокинетика

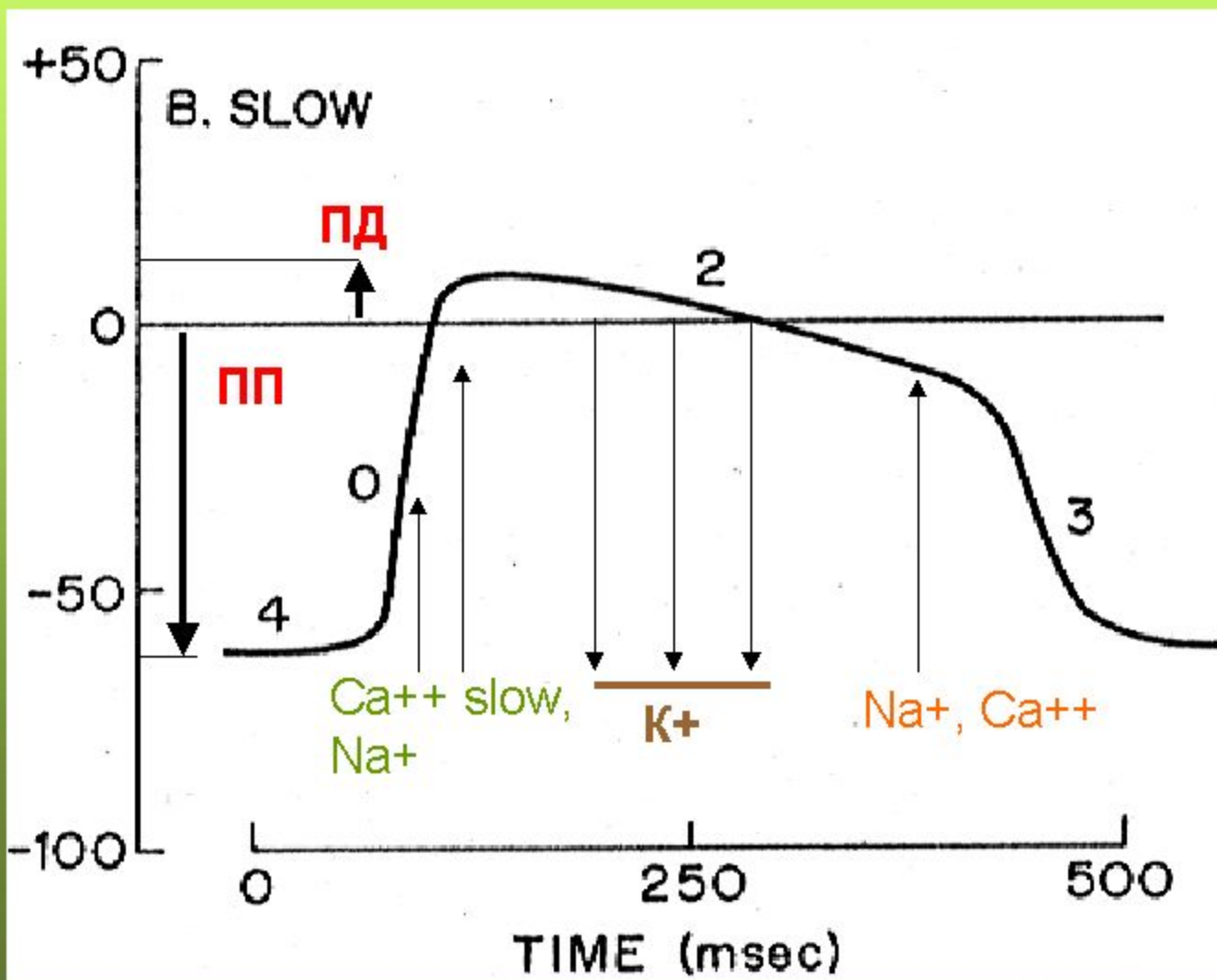
Побочные эффекты

Лекарственное взаимодействие

# Потенциал действия клетки с быстрым типом ответа

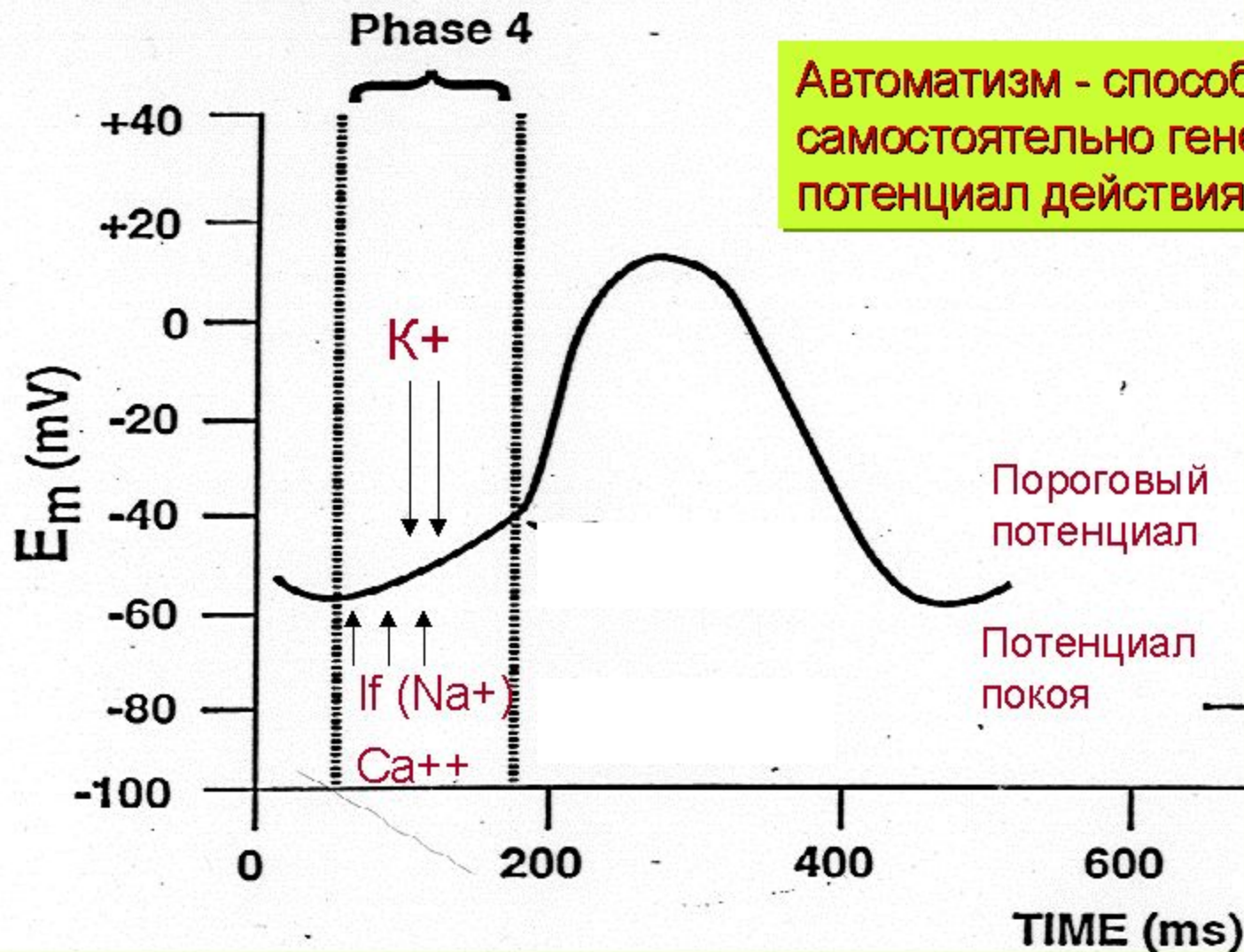


# Потенциал действия клетки с медленным типом ответа



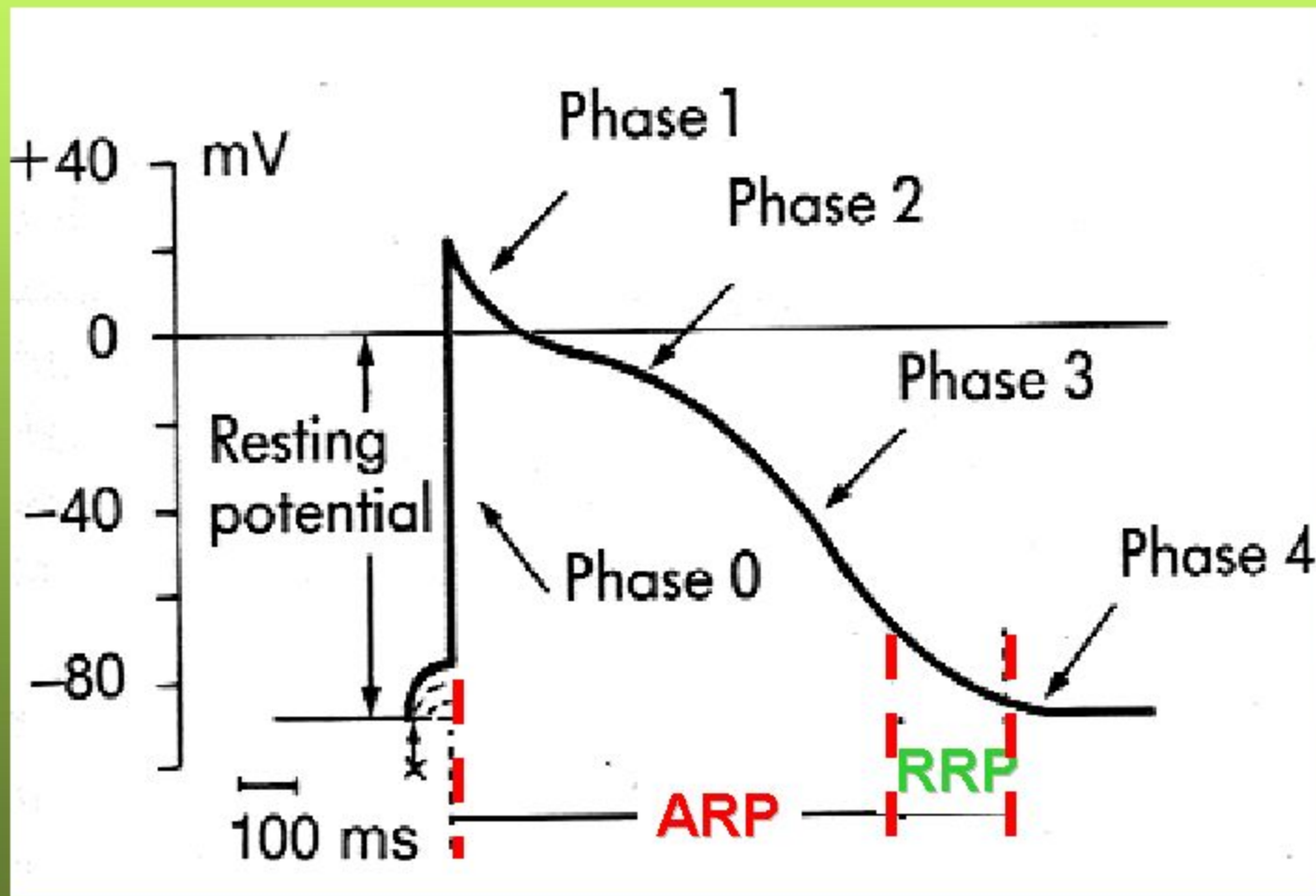


# Потенциал действия клетки синусового узла



Автоматизм - способность клетки самостоятельно генерировать потенциал действия

# 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

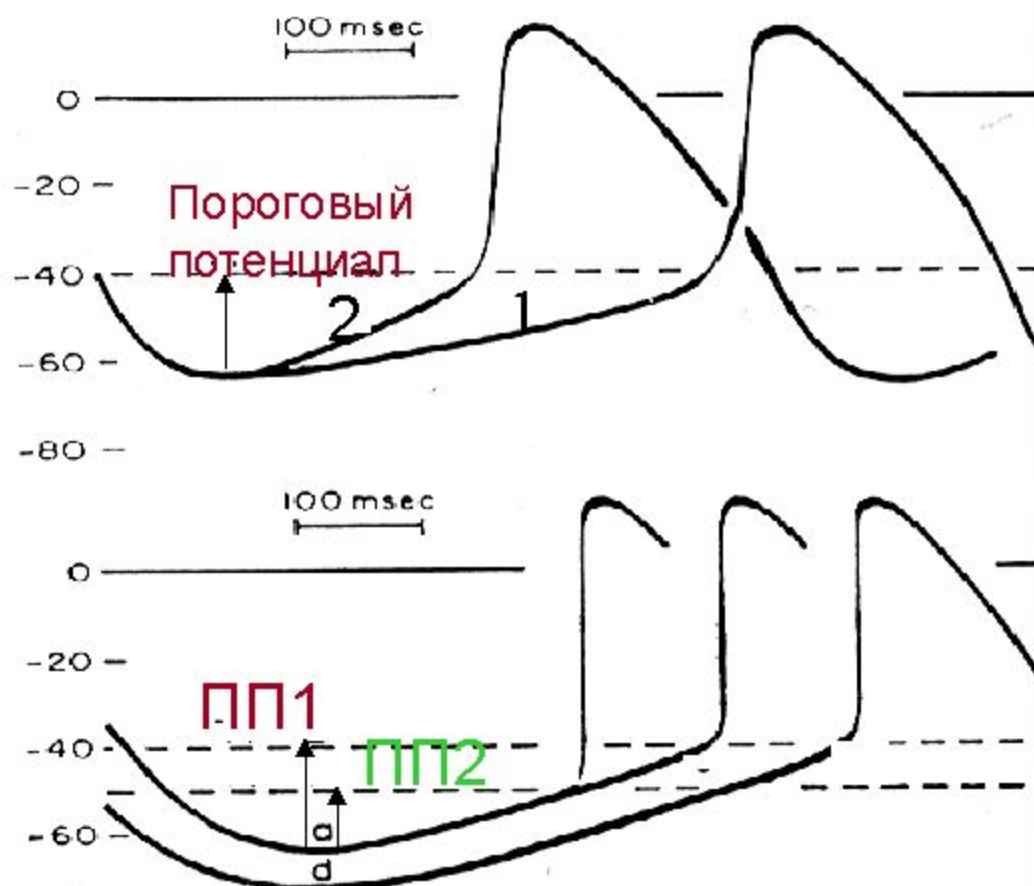
## Нарушения формирования и проведения импульса

### *Парасистолия*



# Механизмы

## усиления нормального автоматизма



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

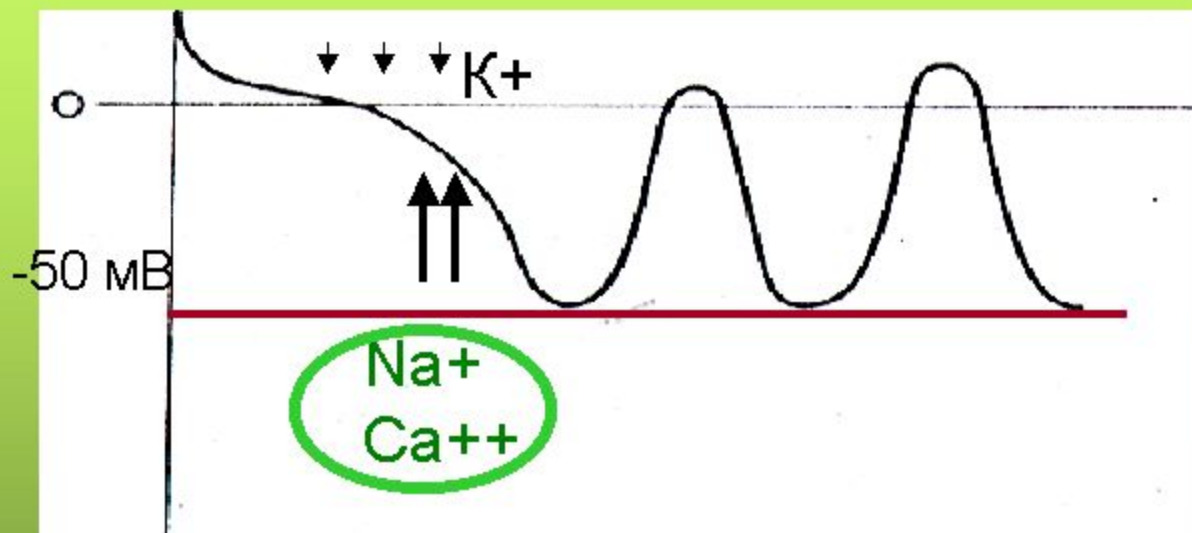


# Патологический автоматизм в поврежденном миокарде сердца человека



- Снижение максимального диастолического потенциала

# Ранние постдеполяризации и триггерная активность

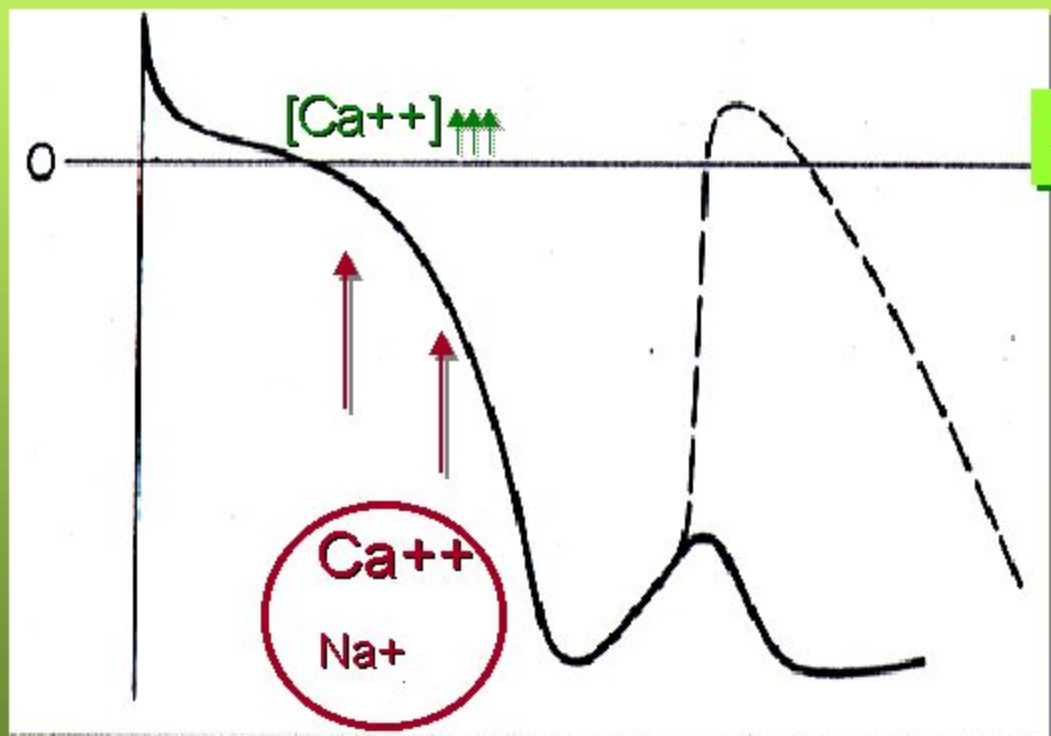


- Замедление реполяризации  
и увеличение продолжительности ПД

## Предрасполагающие факторы:

- Брадикардия
- Гипокалиемия
- Гипомагниемия

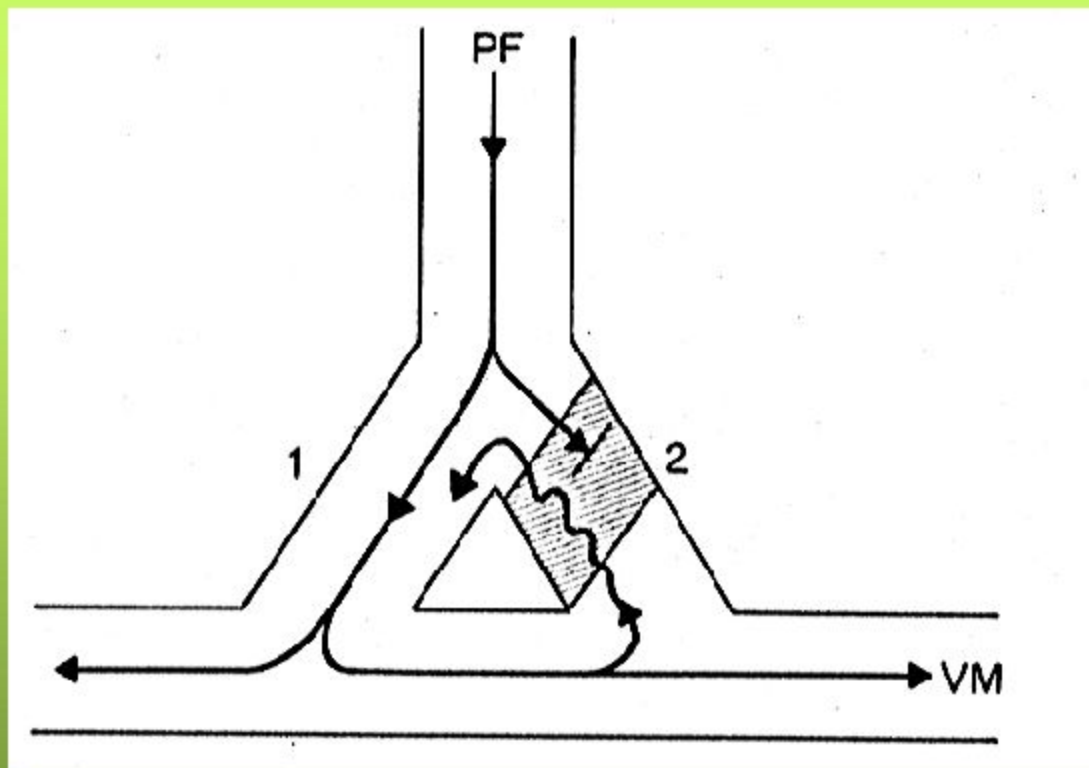
# Поздние постдеполяризации и триггерная активность



• Перегрузка клеток  $Ca^{++}$

Предрасполагающие факторы:  
Тахикардия  
Катехоламины  
Дигиталис

# Схема механизма reentry



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

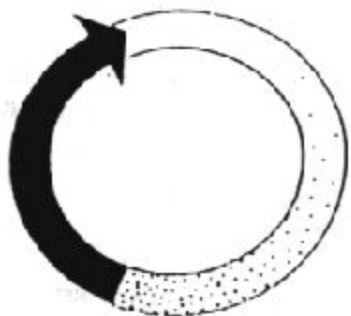
## Условия возникновения reentry:

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



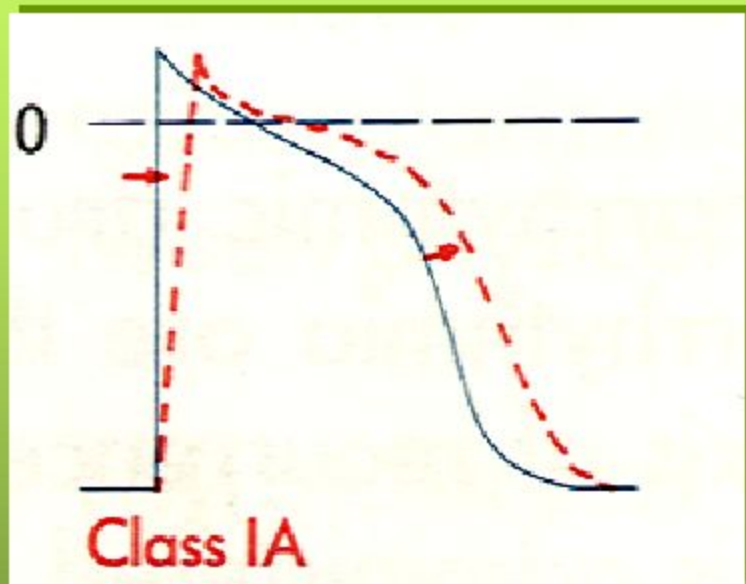
# Принципы выбора антиаритмической терапии. Концепция «Сицилианского Гамбита».

- 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  $\text{Na}^+$ -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)	2-6 мг/мин
Внутримышечно	500-1000 мг каждые 4-8 часов	
Per os	<b>Поддерживающая доза</b> 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)

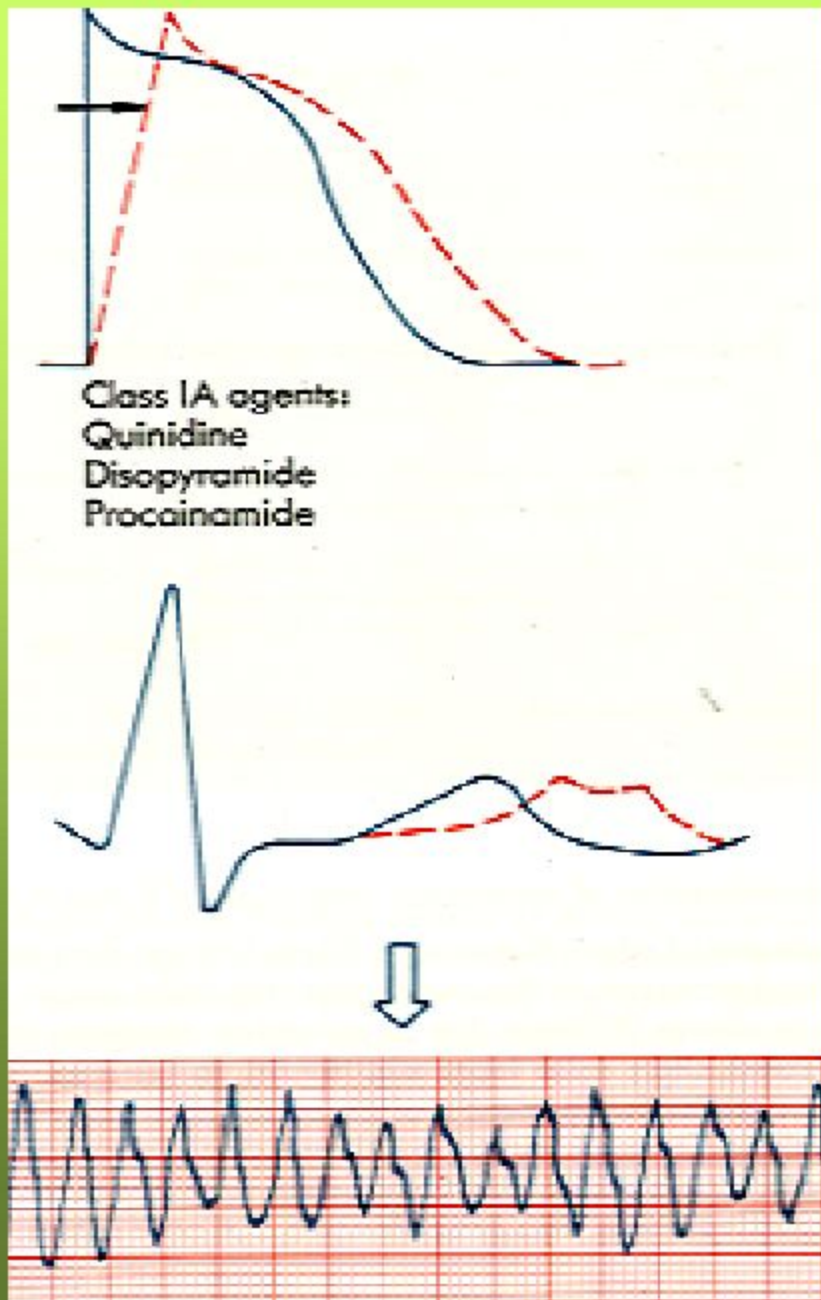
## Внесердечные побочные эффекты

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



# Желудочковая тахикардия типа torsade de pointes

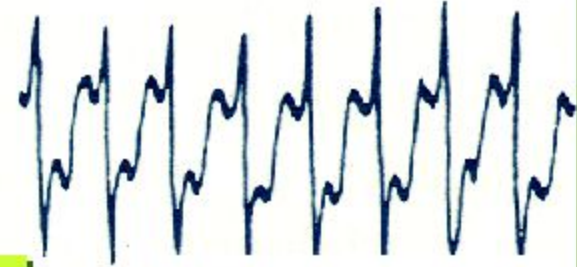
*Критическое увеличение  
продолжительности  
интервала QT под влиянием  
препаратов I A класса*



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

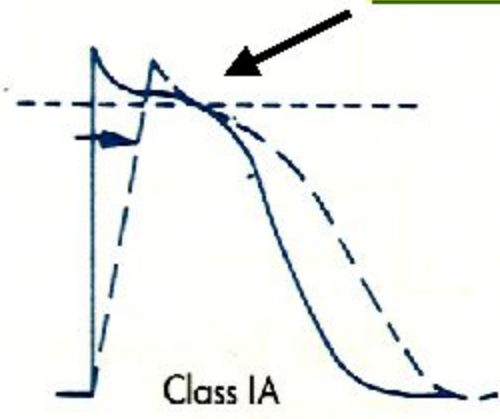


Трепетание предсердий с частотой 256 в мин. АВ-проведение 6:1

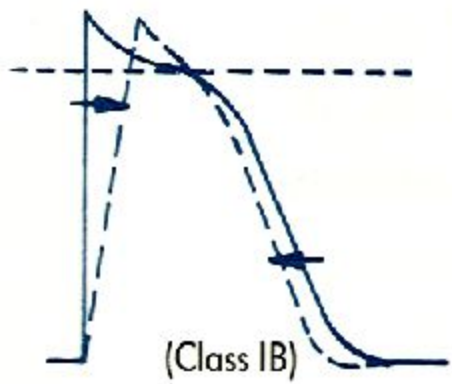


Трепетание предсердий с частотой 236 в мин. АВ-проведение 1:1

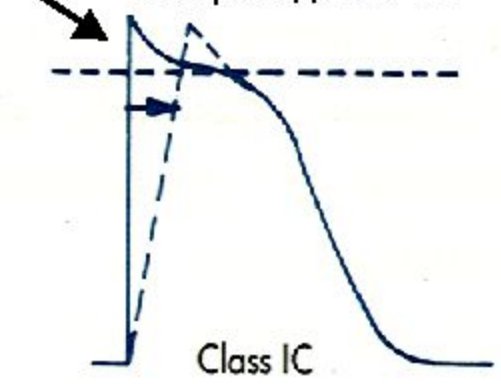
Уменьшение частоты сокращений предсердий



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

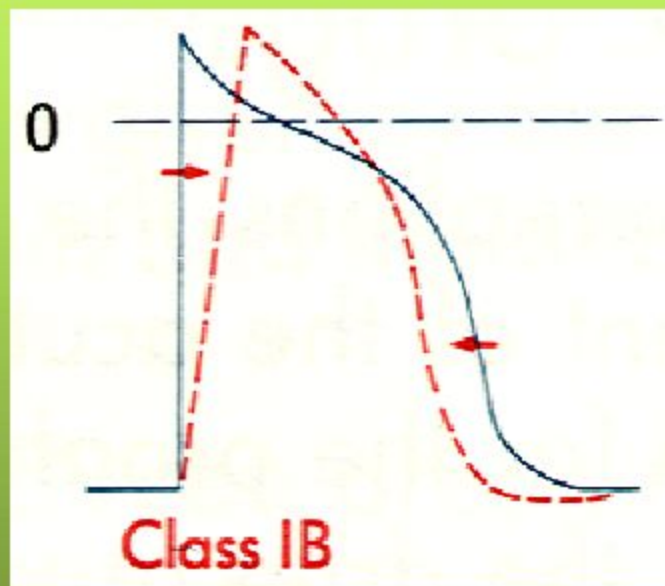
## Хинидин

- 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 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.	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

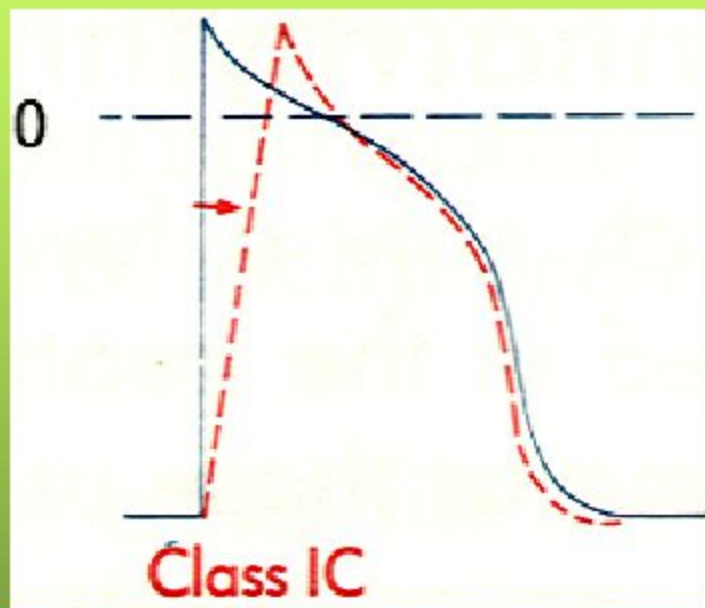
- Изониазид
- ПАСК
- Хлорпромазин
- Производные фенотиазина
- Эстрогены
- Непрямые антикоагулянты
- Барбитураты

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

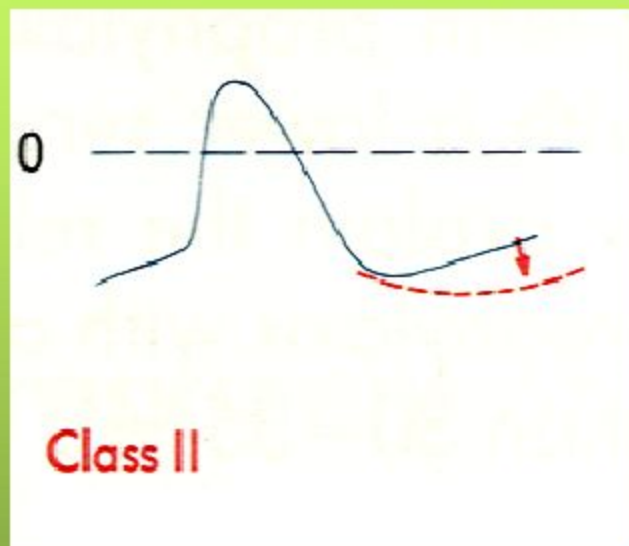
### Кардиальные

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

### Внесердечные

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

## II класс



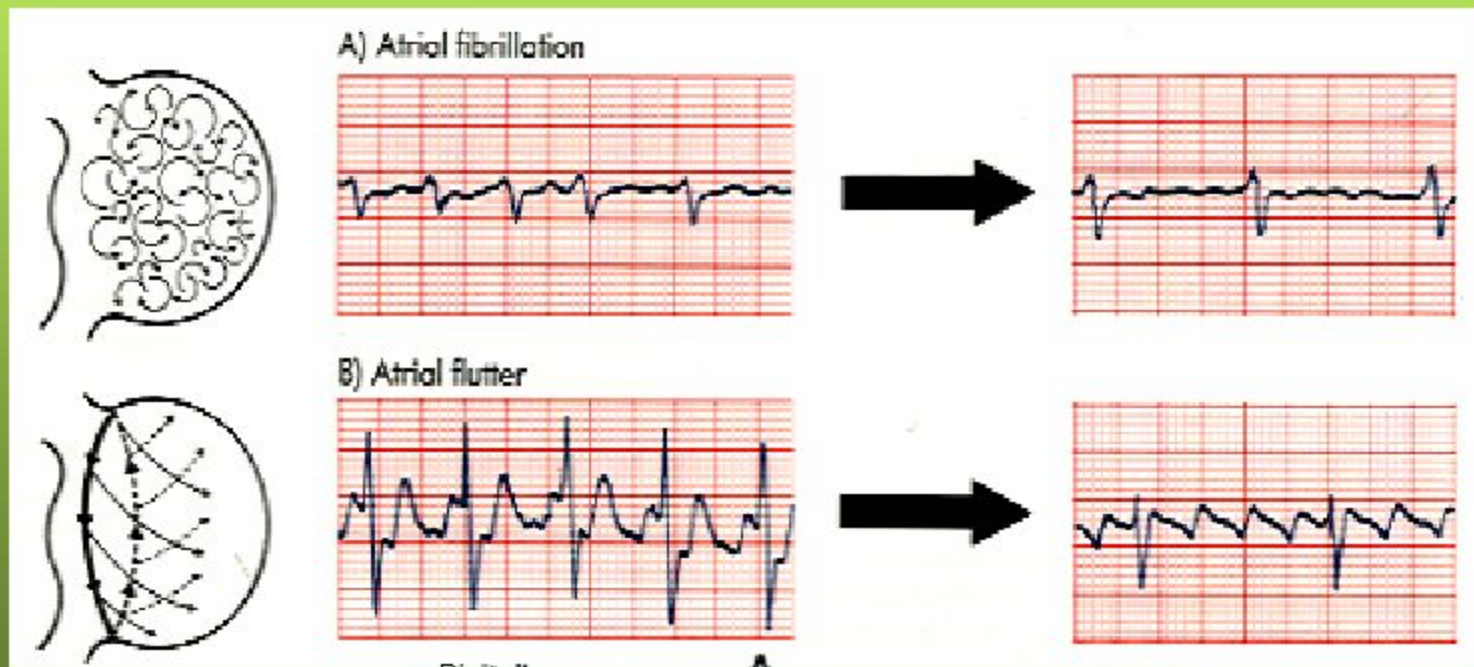
ЭКГ: ↑ PP, PR  
→ QRS  
→ QT

- 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



# II класс. Побочные эффекты.

## Кардиальные

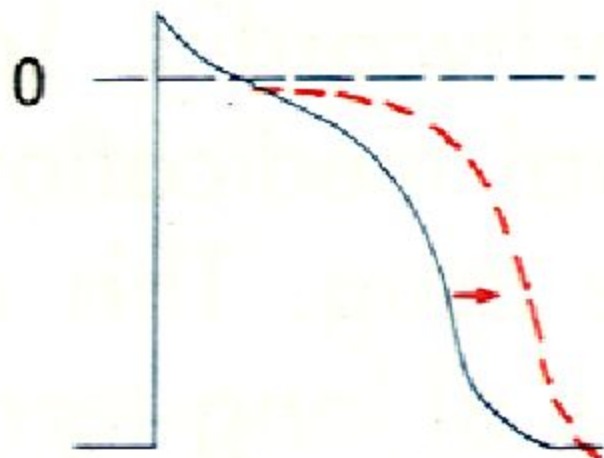
- Гипотензия
- Брадиаритмии (синусовая брадикардия, СА-блокада, АВ-блокада)
- Прогрессирование НК
- Синдром отмены (тахикардия, аритмия, гипертония, ишемия)

## Внесердечные

- Усугубление бронхообструкции
- Синдром Рейно
- Снижение умственной работоспособности
- Повышение риска гипокалиемии у больных с инсулин-зависимым сахарным диабетом
- Сексуальные расстройства



# III класс



Class III

ЭКГ: ↑ PR, QT  
→ QRS

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

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

- Отсутствие reverse use-dependency
- Способность к блоку  $Na^+$ -каналов
- Неконкурентное ингибирование  $\alpha$ -,  $\beta$ -адренорецепторов (действие ограничено сердцем)
- Блокада превращения T4 в T3
- 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.

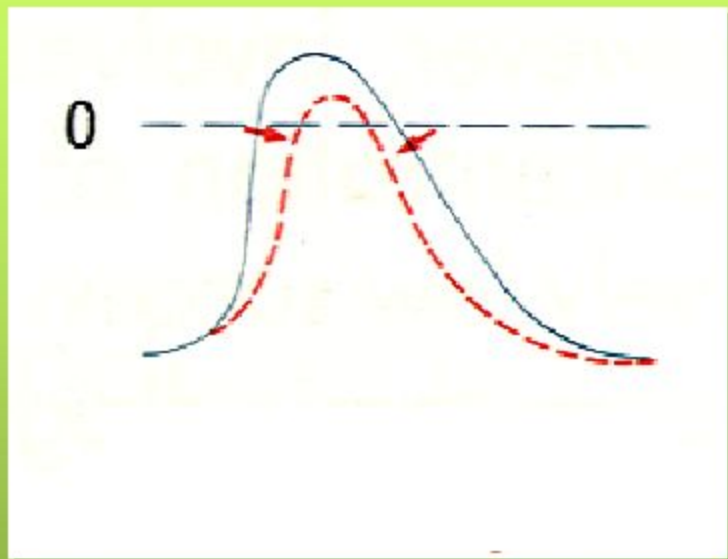
Амиодарон

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

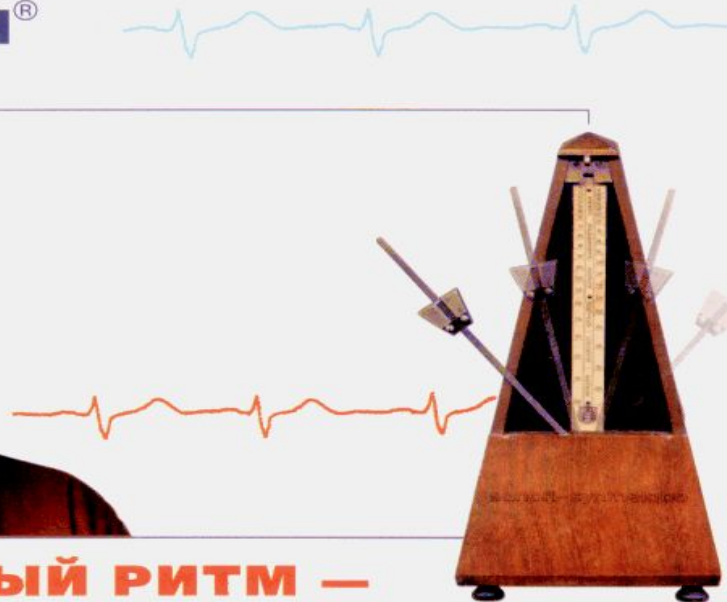
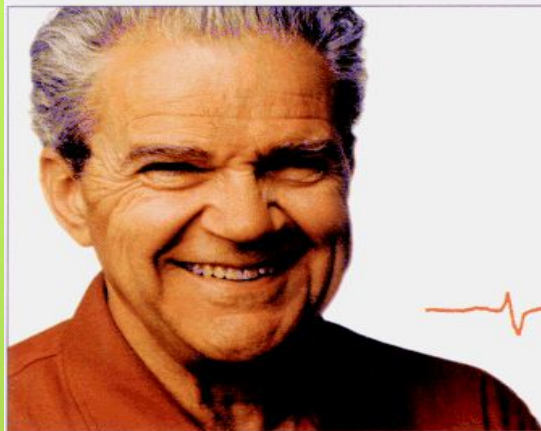
## Верапамил

- 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-8-242008125

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

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