

***Клиническая фармакология
антиаритмических
препаратов***

Аритмии осложняют течение различных заболеваний

- ИБС (инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз),
- гипертоническая болезнь,
- ревматические пороки сердца,
- кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, токсическая)
- пролапс митрального клапана,
- врожденные аномалии проводящей системы сердца (WPW, двойные пути проведения в АВ-соединении у больных с реципрокной АВ-узловой тахикардией).

Возникновению аритмии могут способствовать:

- электролитные расстройства (гипокалиемия, гипомагниемия)
- прием лекарственных препаратов (сердечные гликозиды, теofilлин)
- препараты, удлиняющие интервал Q-T (фторхинолоны)
- некоторые антигистаминные средства (терфенадин)
- прием алкоголя, наркотиков, галлюциногенов (кокаин),
- избыточное употребление кофеинсодержащих напитков

Группы аритмий

1. Злокачественные аритмии:

- а) фибрилляция, трепетание желудочков и асистолия желудочков;
- б) полиморфная желудочковая тахикардия, мерцательная тахикардия с широкими комплексами QRS при синдроме WPW, резкая брадикардия при СССУ или атриовентрикулярной блокаде.

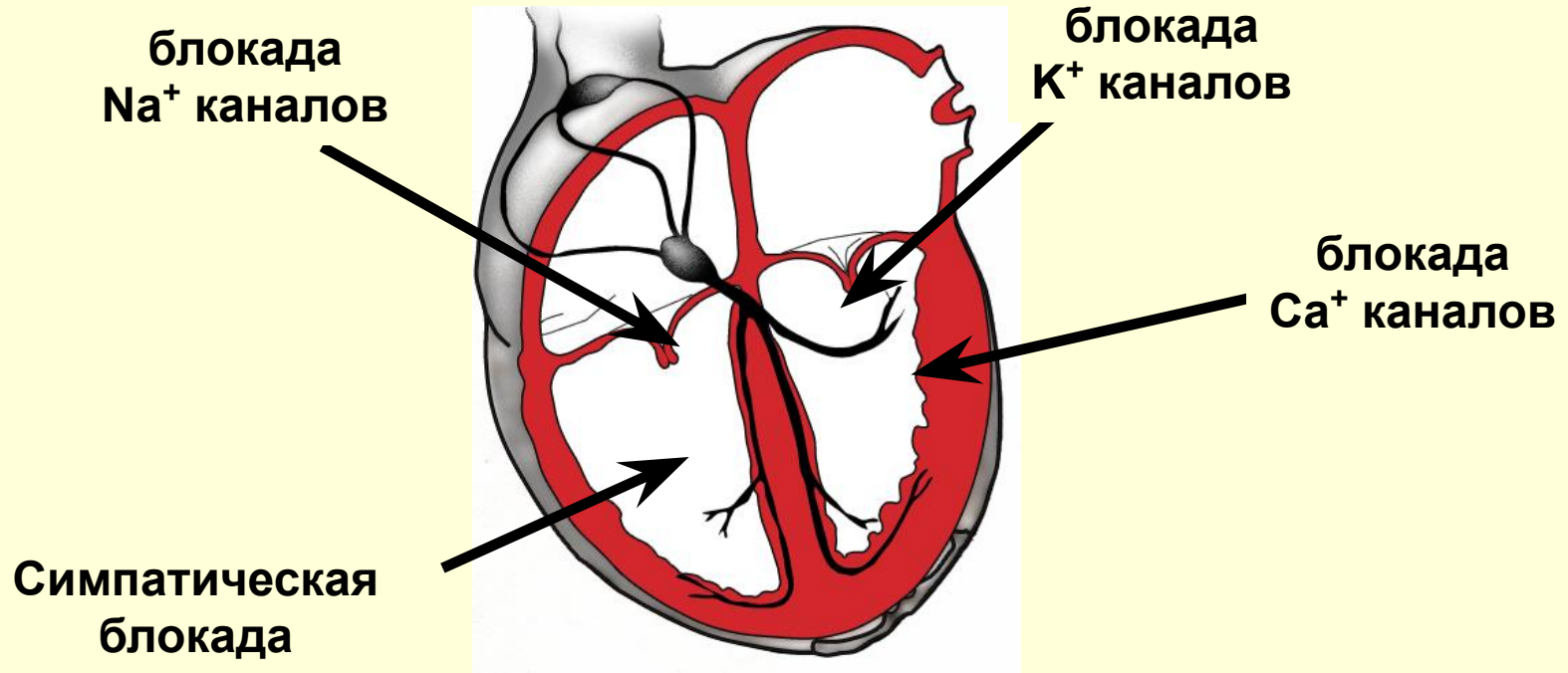
2. Потенциально злокачественные аритмии:

- а) желудочковые аритмии (тахикардия и частая экстрасистолия) у постинфарктных больных, ФВ < 40%;
- б) фибрилляция и трепетание предсердий, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, желудочковая тахикардия, брадиаритмии с выраженным замедлением ритма.

3. Доброкачественные аритмии

- а) экстрасистолия;
- б) мерцательная нормосистолическая аритмия с редкими приступами.

Возможные пути подавления аритмий

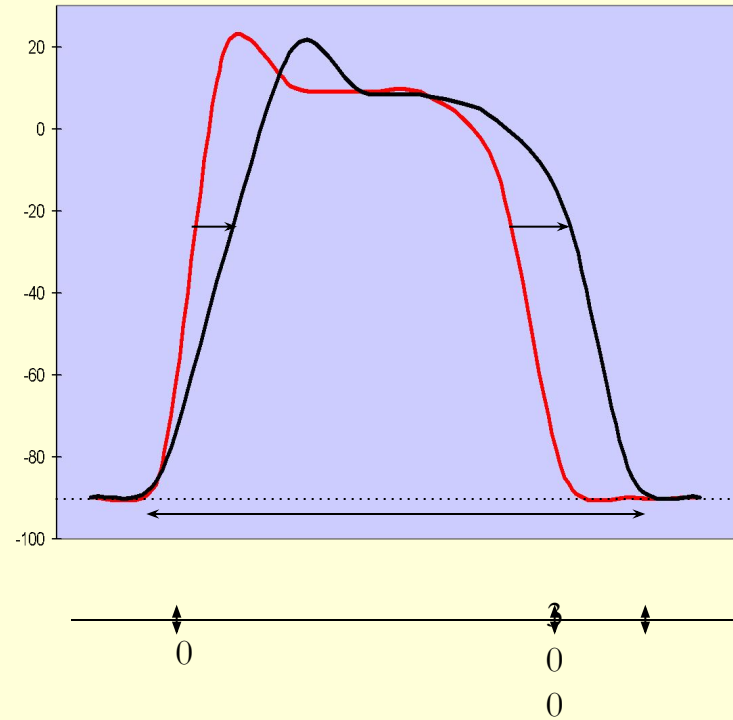
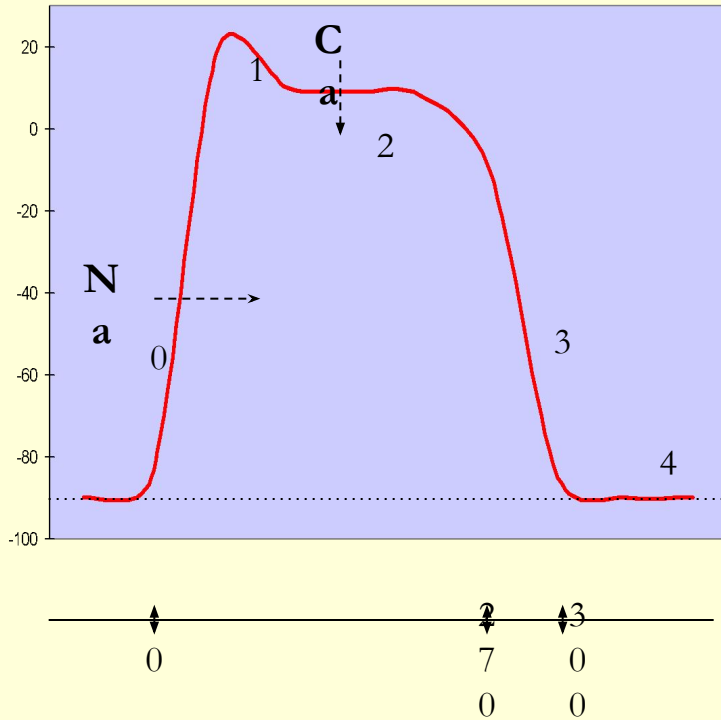


Антиаритмические препараты

- **Группа IA – блокаторы Na-каналов**
Хинидин, прокаинамид (новокаинамид)
- **Группа IB**
Лидокаин
- **Группа IC**
Пропафенон (ритмонорм), этацизин, аллапинин
- **Группа II**
Пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол
- **Группа III**
Амиодарон (кордарон), соталол
- **Группа IV**
Верапамил

Препараты IA подкласса

хинидин, прокаинамид (новокаинамид)



Уменьшение скорости прохождения ионов Na и Ca через клеточную мембрану

- увеличение ЧСС
- расширение QRS
- удлинение Q-T
- ↓ сократимости миокарда

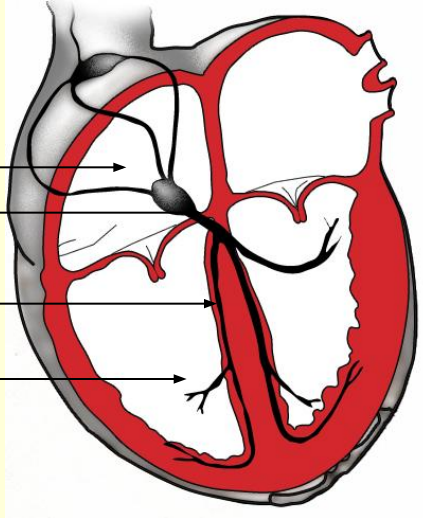
- Снижение возбудимости миокарда
- Увеличение времени ПД и эффективного рефрактерного периода
- Замедление времени проведения возбуждения по миокарду, снижение сократительной способности миокарда
- Ваголитическое действие

Препараты IA подкласса

Место
воздействия

Применение

дополнительны
е
пути
проведения
предсердия



Пароксизмальная тахикардия при WPW

Суправентрикулярные нарушения ритма

Пароксизмальная тахикардия из A-V узла

Желудочковые нарушения ритма

Противопоказания:

- СА блокада
- АВ блокада
- Внутривентрикулярные блокады
- С-м удлиненного QT, желудочковые тахикардии типа «пируэт»

Сравнительная характеристика антиаритмических средств

Класс	Пред-серд. н.р.	желуд н.р.	АД	ЧСС	Сокр. миокарда.	СУ	А-В проведение	В/жел проведение	Интервал Q-T	Аритмогенное действ.
IA	+++	+++	↓↓↓	↓↑	↓↓↓	↓	↓	↓↓	↑↑	+++

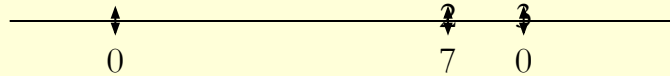
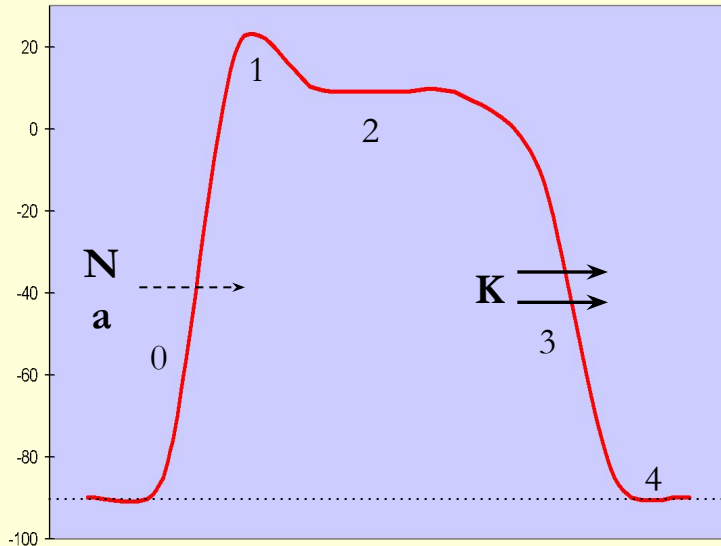
Новокаинамид

Основное показание для применения – купирование приступов фибрилляции предсердий (ФП).

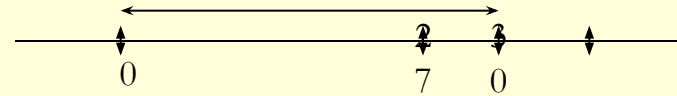
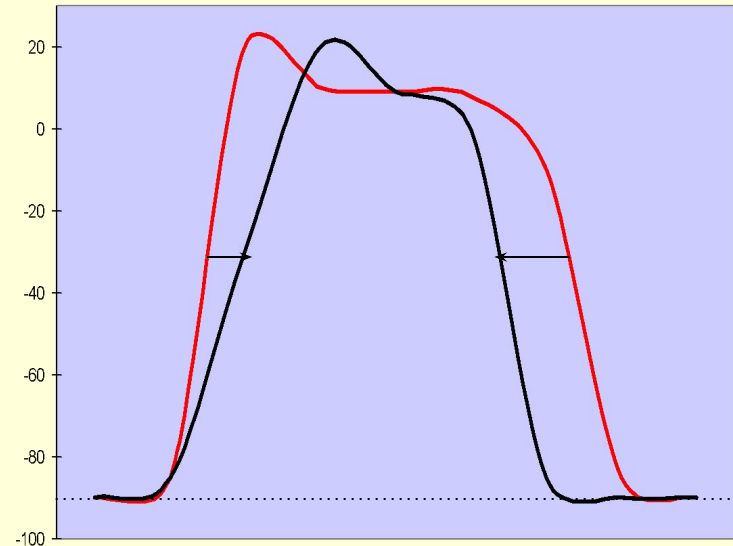
При быстром введении возможно развитие коллапса – в/в введение под контролем АД

Препараты IV подкласса

Лидокаин



1. Уменьшение входящего тока ионов Na
2. Активация выхода ионов K из клетки



1. Стабилизация клеточных мембран и подавление эктопических очагов
2. Ускорение процесса реполяризации и уменьшение времени ПД

Не вызывают увеличения QRS и Q-T
Умеренно влияют на сократительную способность миокарда

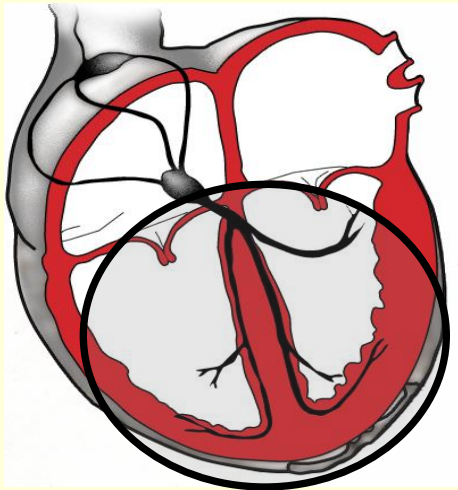
Препараты IV подкласса

Место воздействия

Только
кардиомиоциты
желудочков

Применение

Купирование приступов пароксизмальной желудочковой тахикардии и устранение желудочковых экстрасистол (ЖЭС), особенно на фоне ОИМ, фибрилляция желудочков



Противопоказания:

- Дисфункция САУ
- АВ блокада II-III ст.
- Суправентрикулярные тахикардии

Сравнительная характеристика антиаритмических средств

Класс	Пред-серд. н.р.	желуд н.р.	АД	ЧСС	Сокр. миокарда.	СУ	А-В проведение	В/жел проведение	Интервал Q-T	Аритмогенное действ.
IA	+++	+++	↓↓↓	↓↑	↓↓↓	↓	↓	↓↓	↓↓	+++
IB	---	+++	↓	↓	-	-	-	-	-	+

Форма выпуска лидокаина: р-р д/ин 2% - 2 мл (амп)

Режим дозирования лидокаина:

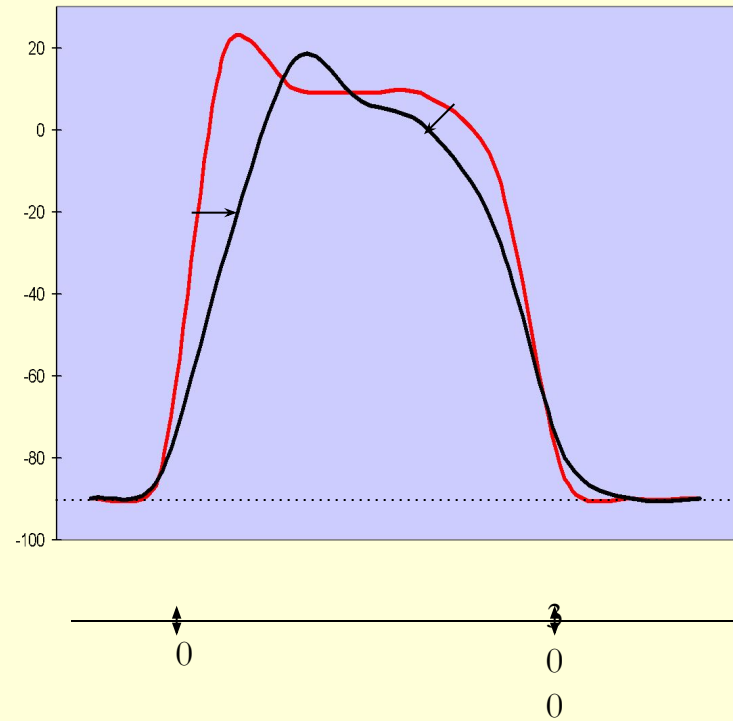
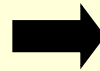
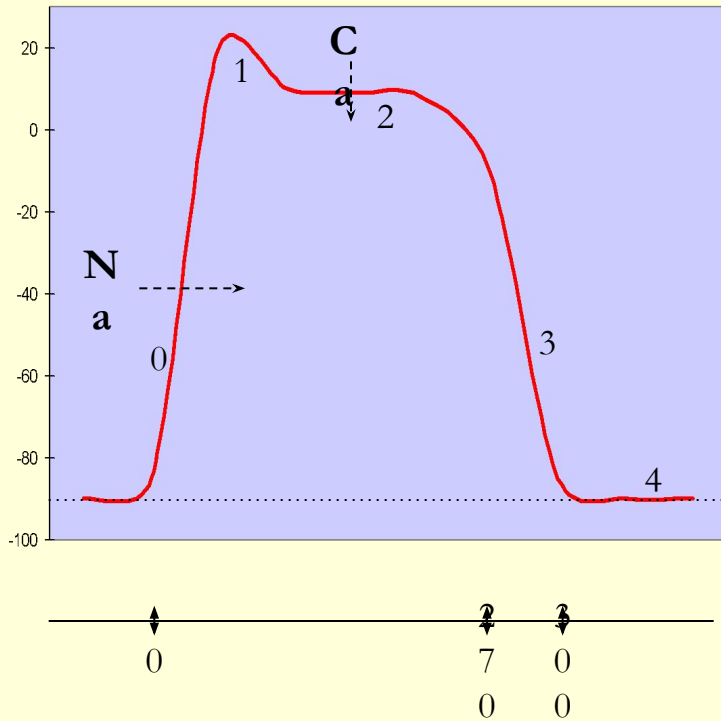
В/в болюсно 1 – 1,5 мг/кг в течение 2 – 3 мин, при необходимости повторно

по 0,5 – 0,75 мг/кг каждые 10 мин до общей дозы 3 мг/кг.

Возможна поддерживающая инфузия со скоростью 1 – 4 мг/мин.

Препараты IC подкласса

Пропафенон, этаизин, аллапинин



1. Значительное угнетение входящего тока ионов Na
2. Уменьшение входящего тока Ca



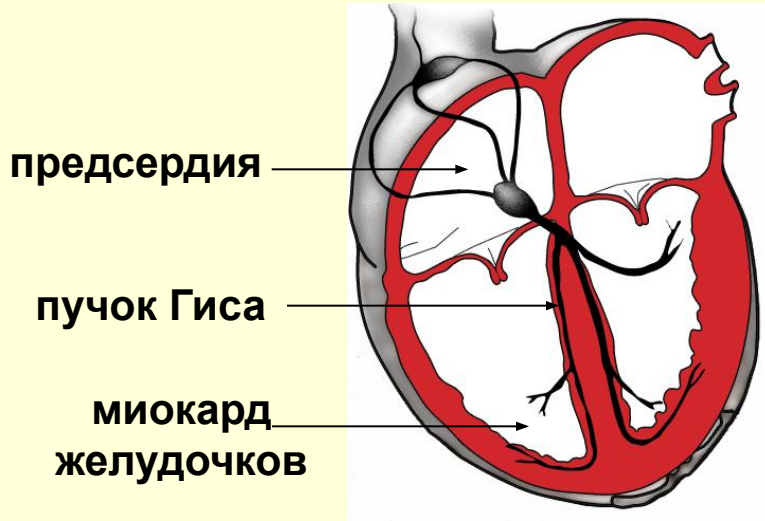
1. Стабилизация клеточных мембран и подавление эктопических очагов
2. Увеличение ЭРП без увеличения ПД

- ↓ внутрижелудочковой проводимости
- ↓ сократимости миокарда
- возможно удлинение Q-T

Препараты IC подкласса

Место воздействия

Применение



Суправентрикулярные нарушения ритма,
в том числе тахиаритмии при с-ме WPW

Купирование и профилактика приступов ФП

Желудочковые нарушения ритма, ЖЭС

Противопоказания:

- СА блокада II-III ст.
- АВ блокада II-III ст.
- Внутрижелудочковые блокады
- С-м удлинённого QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт»

Сравнительная характеристика антиаритмических средств

Класс	Пред-серд. н.р.	желуд н.р.	АД	ЧСС	Сокр. миокарда.	СУ	А-В проведение	В/жел проведение	Интервал Q-T	Аритмогенное действ.
IA	+++	+++	↓↓↓	↓↑	↓↓↓	↓	↓	↓↓	↑↑	+++
IB	---	+++	↓	↓	-	-	-	-	-	+
IC	++	+++	↓↓	↓	↓	↓	↓	↓↓↓	↑↑↑	++

Этацизин, Пропафенон

Преимущественно назначаются при желудочковых нарушениях ритма

Аллапинин

Основное показание для применения – купирование и профилактика суправентрикулярных тахикардий, включая тахиаритмии при WPW.

Препараты Ic подкласса рекомендуют назначать под строгим контролем за параметрами ЭКГ.

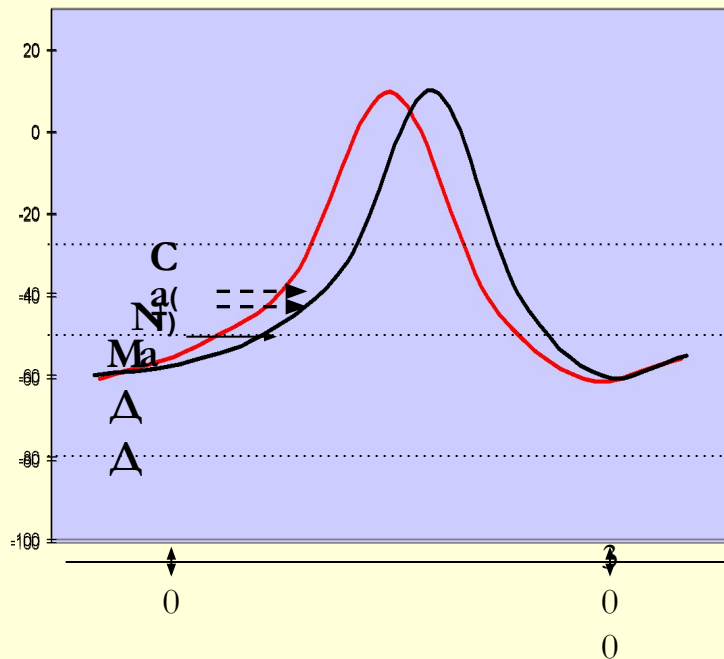
Проявления проаритмогенного действия препаратов I-го класса:

- увеличение общего числа желудочковых экстрасистол более чем в 2 раза;
- увеличение частоты коротких (до 15 с) эпизодов желудочковой тахикардии;
- появление новых вариантов желудочковой тахикардии;
- прогрессирующее ухудшение внутрижелудочковой проводимости с трансформацией в желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков.

Предвестником проаритмогенного эффекта препаратов IC класса является прогрессирующее ухудшение внутрижелудочковой проводимости (расширение QRS)

Препараты II класса – β -блокаторы

Неселективные $\beta_1 \beta_2$ -блокаторы (анаприлин),
селективные β_1 -блокаторы (метопролол и др.)



- ингибирование симпатических влияний на медленную диастолическую деполяризацию, что приводит к снижению возбудимости в синусовом узле (САУ), АВ-узле, в эктопических очагах

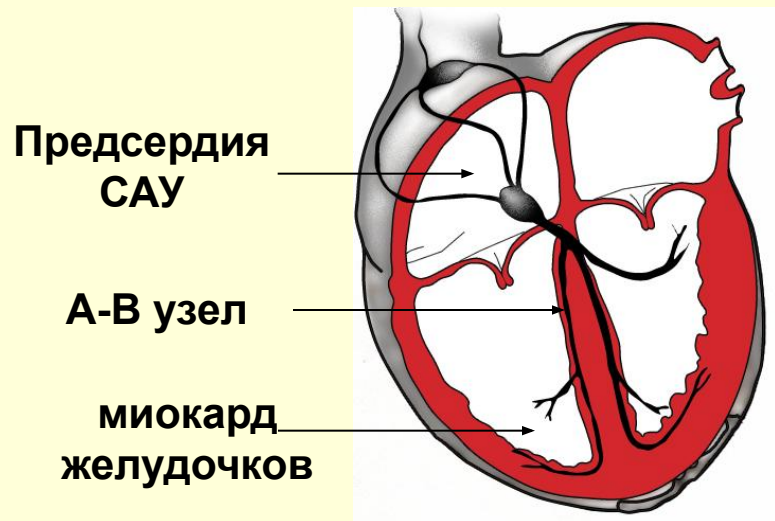
-снижение проведения по АВ-узлу



(-) хронотропный эффект (\downarrow ЧСС)
(-) инотропный эффект
(-) батмотропный эффект
не влияет на длительность QT,
ширину QRS

Препараты II класса – β -блокаторы

Место воздействия



Применение

Суправентрикулярные нарушения ритма (НЖЭС, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, постоянная форма ФП и т.д.)

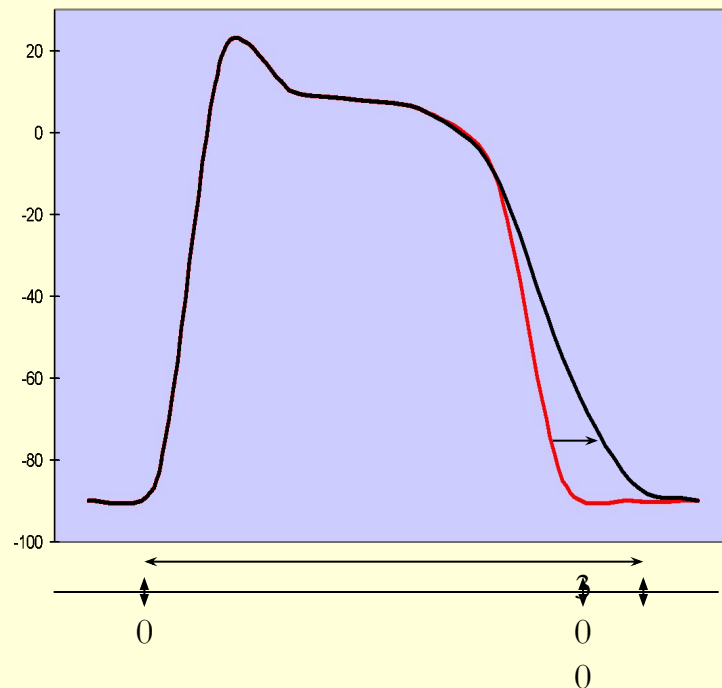
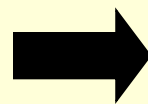
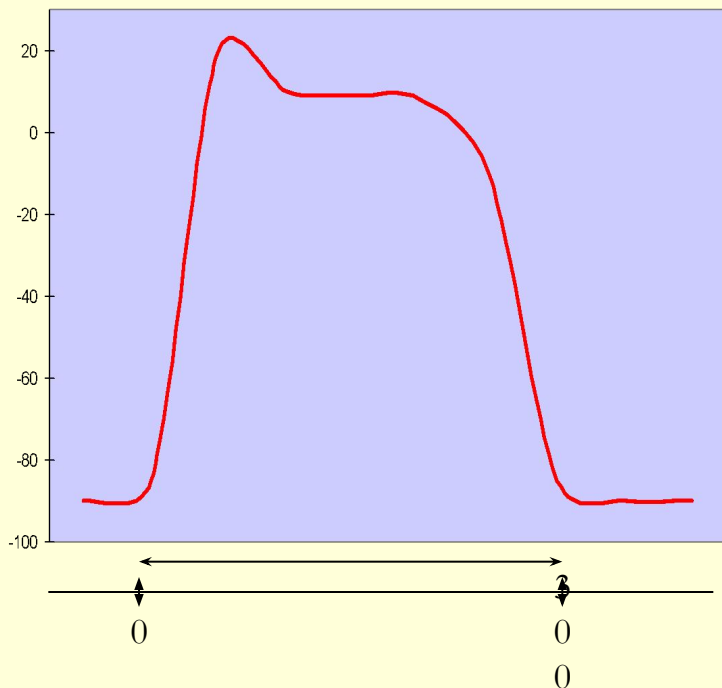
Купирование и профилактика желудочковых нарушений ритма, пароксизмов желудочковой тахикардии

Противопоказания:

- дисфункция САУ
- АВ блокада II-III ст
- синусовая брадикардия
- бронхиальная астма
- СД
- выраженная ХСН и т.д.

Препараты III класса

Амиодарон (кордарон), соталол



- Увеличение продолжительности ПД (расширение QRS)
- Увеличение времени реполяризации, что приводит к уменьшению асинхронизма электрических процессов в миокарде и подавлению механизма «re-entry»

Кордарон

Режим дозирования

-1-й вариант

Для уменьшения симптомов со стороны ЖКТ суточную дозу делят на 3 приема вместе с едой:

В течение 1-й недели 200 мг 3 р/сут.

В течение 2-й недели по 200 мг 2 р/сут.

Поддерживающая доза – 100-400 мг 1 р/сут.

2-й вариант

Для более быстрого насыщения использование высоких доз:

1,2 г/сут до общей дозы 10 г (8-9 дней), затем переход на поддерживающую дозу 100 – 400 мг 1 р/сут.

Препараты III класса

Место воздействия

- предсердия
- САУ
- АВ-узел
- желудочки

Применение

Прежде всего - суправентрикулярные нарушения ритма (НЖЭС, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, постоянная форма ФП и т.д.)

Купирование и профилактика желудочковых нарушений ритма, пароксизмов желудочковой тахикардии, в том числе типа «пируэт»

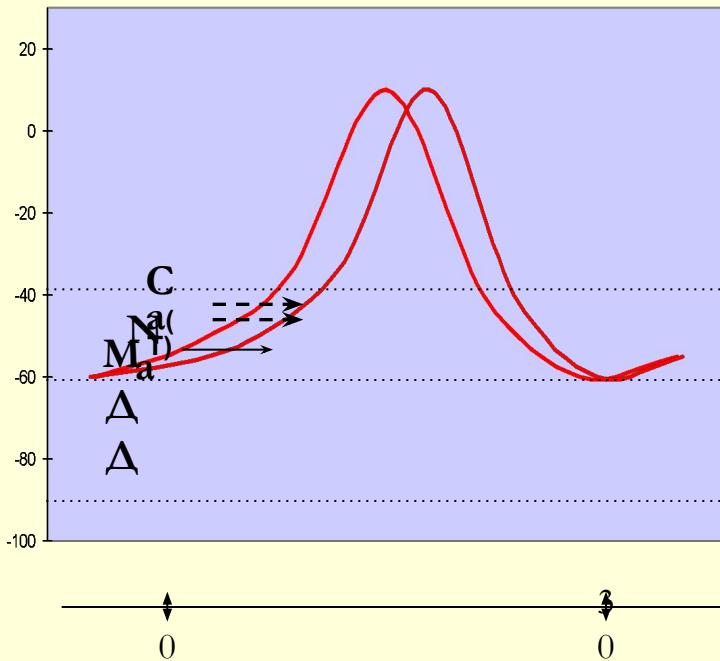
Противопоказания:

- СА блокада II-III ст.
- АВ блокада II-III ст.
- выраженная синусовая брадикардия
- синдром удлинённого QT.

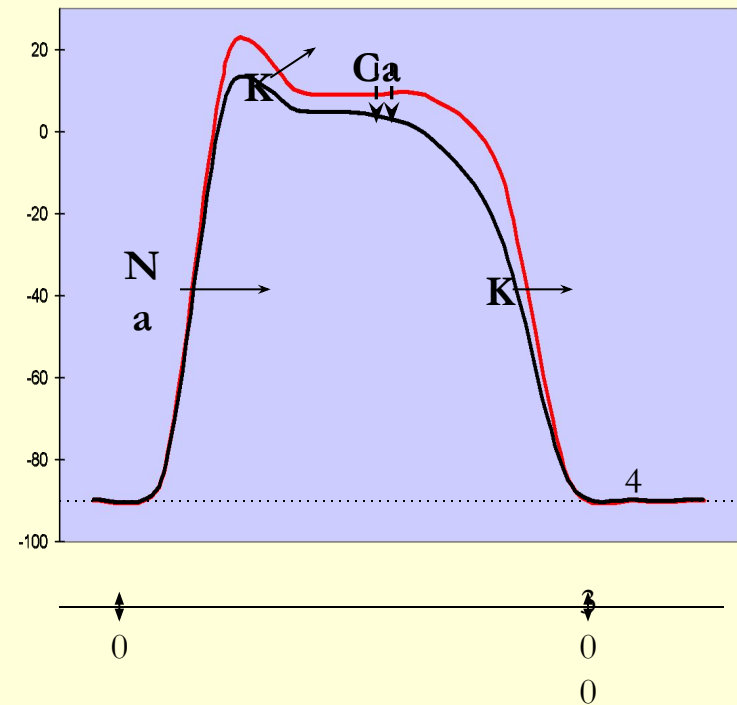
контроль функции щитовидной железы !

Препараты IV класса – антагонисты кальция

Верапамил



- селективно блокируют медленные Са-каналы → снижение возбудимости в САУ,
- АВ-узле, в эктопических очагах
- снижение проведения по АВ-узлу



- уменьшение входящего Са-тока, что способствует снижению сократимости миокарда желудочков

↓

(-) хронотропный эффект (↓ЧСС)
(-) инотропный эффект
(-) батмотропный эффект
не влияет на длительность QT,
ширину QRS

Препараты IV класса

Место воздействия

Применение

**СА-узел
АВ-узел**

Преимущественно наджелудочковые нарушения ритма (НЖЭС, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, урежение ЧСС при тахиформе ФП

Противопоказания:

- ФП при WPW-синдроме
- АВ блокада II-III ст.
- дисфункция САУ
- выраженная синусовая брадикардия

Сравнительная характеристика антиаритмических средств

Класс	Пред-серд. н.р.	желуд н.р.	АД	ЧСС	Сокр. миокарда.	СУ	А-В проведение	В/жел проведение	Интервал Q-T	Аритмогенное действ.
IA	+++	+++	↓↓↓	↓↑	↓↓↓	↓	↓	↓↓	↑↑	+++
IB	---	+++	↓	↓	-	-	-	-	-	+
IC	++	+++	↓↓	↓	↓	↓	↓	↓↓↓	↑↑↑	++
II	+++	++	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓	-	-	-
III	++	++	-	↓↓	-	↓	↓	-	↑↑↑	-
IV	+++	---	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓	-	-	-

Контроль эффективности и безопасности антиаритмической терапии - холтеровское мониторирование ЭКГ

Фибрилляция предсердий (ФП) – 5 типов (впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная).

1. **Впервые выявленная ФП** - любой впервые диагностированный эпизод, независимо от длительности и тяжести симптомов
2. **Пароксизмальная ФП** – длительность до 7 сут., возможность самопроизвольного прекращения, нередко в течение первых 48 часов. При пароксизмальной ФП, длительностью более 48 часов, вероятность спонтанного прекращения низкая, но возрастает риск системных тромбоэмболий
3. **Персистирующая ФП** – самостоятельно не прекращается, продолжается более 7 дней, для ее устранения требуется медикаментозная или электрическая кардиоверсия
4. **Длительно персистирующая ФП** - длительность ФП ≥ 1 года и выбрана стратегия контроля частоты ритма
5. **Постоянная ФП** – врач и пациент принимают решение о сохранении аритмии либо попытки кардиоверсии были безуспешными

Рекомендации по проведению фармакотерапии у больных с недавно развившимся приступом ФП

Рекомендации	препарат	Класс, уровень
Больным с недавно развившейся ФП и имеющим органическое заболевание сердца	в/в амиодарон	I, A
У больного с недавно развившейся ФП при отсутствии органического заболевания сердца	в/в пропafenон или в/в прокаинамид или в/в нибентан	I, A/C
У отдельных больных с недавно развившейся ФП и при отсутствии значительного органического заболевания сердца	Пропafenон внутрь в высокой дозе («таблетка в кармане»)	IIa, B
Нибентан может применяться при органическом поражении сердца , ФВ>40%	Нибентан – только в ПИТ, при нормальном уровне электролитов и величине Q-T	I, C
Не эффективны в восстановлении ритма	дигоксин, верапамил, сотатол, метопролол	III, A B C

Режим дозирования препаратов у больных с недавно развившимся приступом ФП

Препарат	Доза	Последующая доза	Риски и осложнения
амиодарон	5 мг/кг в/в в течение 1 ч	50 мг/ч	Отсроченное во времени восстановление ритма
прокаинамид	500-1000 мг однократно в/в (20-30 мг/мин)		Замедляет А-В и внутрижелудочковую проводимость, вызывает полиморфную желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, асистолию артериальную гипотонию
пропафенон	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 450-600 мг внутрь		Нельзя назначать пациентам с выраженными органическими поражениями сердца, может вызывать удлинение QRS. Ритм сердца урежает, но может вызвать увеличение ЧСС за счет трансформации в трепетание предсердий с проведением 1:1

Пропафенон для в/в введения – амп. р-р 10 мл (3,5 мг/мл)

Препараты для контроля ЧСС у пациентов с постоянной формой ФП

Препарат	Внутривенно	Обычная поддерживающая пероральная доза
Метопролол CR/XL	2,5-5 мг	100-200 мг один раз в день (ER)
Бисопролол	-	2,5-0 мг один раз в день
Атенолол	-	25-100 мг один раз в день
Эсмолол	10 мг	-
Пропранолол	-	10-40 мг три раза в день
Верапамил	5 мг	40 мг два раза в день 360 мг один раз в день (ER)
Дилтиазем	-	60 мг три раза в день 360 мг один раз в день (ER)
Амиодарон	5 мг/кг в течение 1 ч, поддерживающая доза 50 мг/ч	100-200 мг один раз в день
Дигоксин	0,5-1 мг	0,125- 0,5 мг один раз в день
Дронедарон	-	400 мг два раза в день