

АРИТМИИ

противоаритмические средства

Летальность в странах Европейского сообщества

ЕЖЕГОДНО УМИРАЕТ 1.9 МЛН. БОЛЬНЫХ ОТ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

European cardiovascular disease statistics, 2005 ed.

БОЛЕЕ 5 ТЫС. БОЛЬНЫХ УМИРАЕТ КАЖДЫЕ
20 СЕК.

Assmann G., Eur.Heart J., suppl., 2006,10,40-46

Определение Аритмии

- *Аритмии* – это нарушения ритма сердца, которые сопровождаются:
- урежением (менее 60 ударов в минуту).
- учащением (более 100 в минуту).
- или нерегулярностью сердечных сокращений.
- Примечание: Урежение ритма сердца называется брадикардией (bradi – редкий), учащение – тахикардией (tahi – частый).

Аритмия (А)

1. Встречается часто
2. Не всегда свидетельствует о заболевании сердца
(у 10-15% здоровых лиц встречается ЖЭ)
3. Не всегда требует лечения

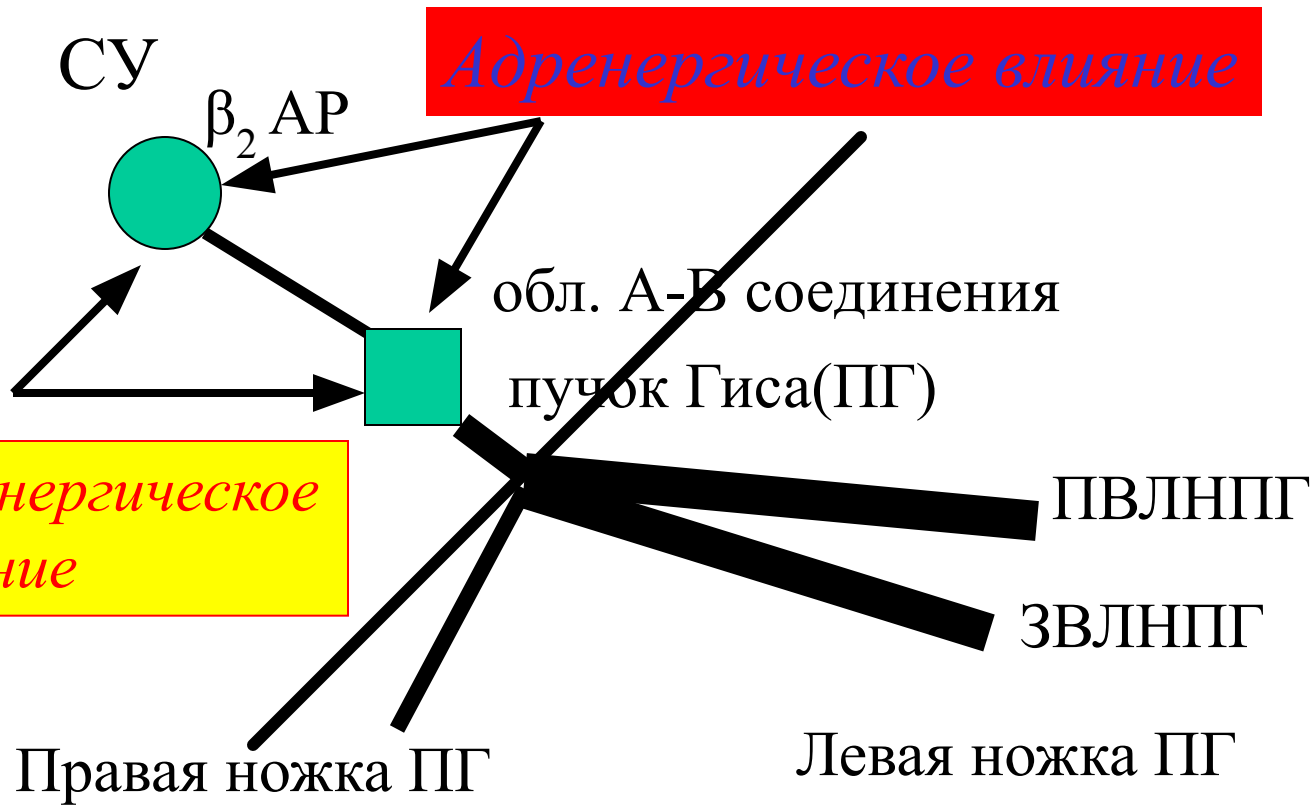
Причины аритмий

- **Нарушение нейрогенной и эндокринной регуляции** (например, стресс-аритмии, гипертиреоз)
- **Заболевания сердца** (пороки, ИБС, миокардит, кардиомиопатии)
- **Сочетание этих факторов**

“Мой пульс как ваш,
размеренно звучит такой же
здоровой музыкой”

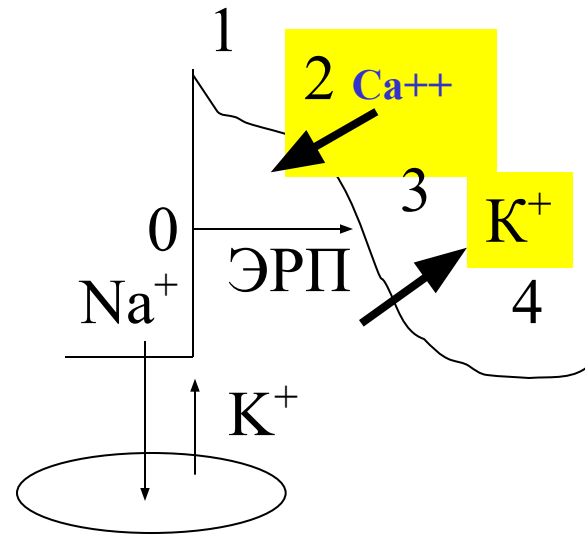
У.Шекспир «Гамлет»

Проводящая система сердца



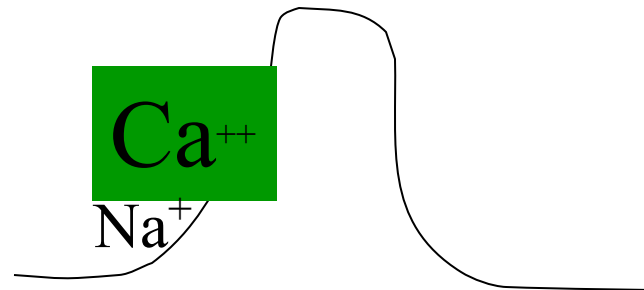
Потенциалы действия (ПД) клеток в различных отделах сердца

- Волокна Пуркинье



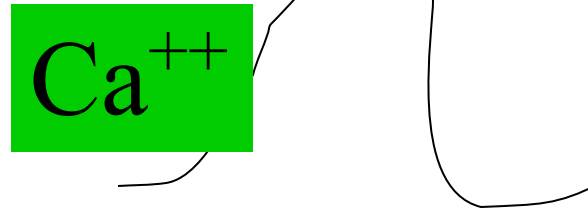
Потенциалы действия (ПД) клеток в различных отделах сердца

Область А-В
соединения



Потенциалы действия (ПД) клеток в различных отделах сердца

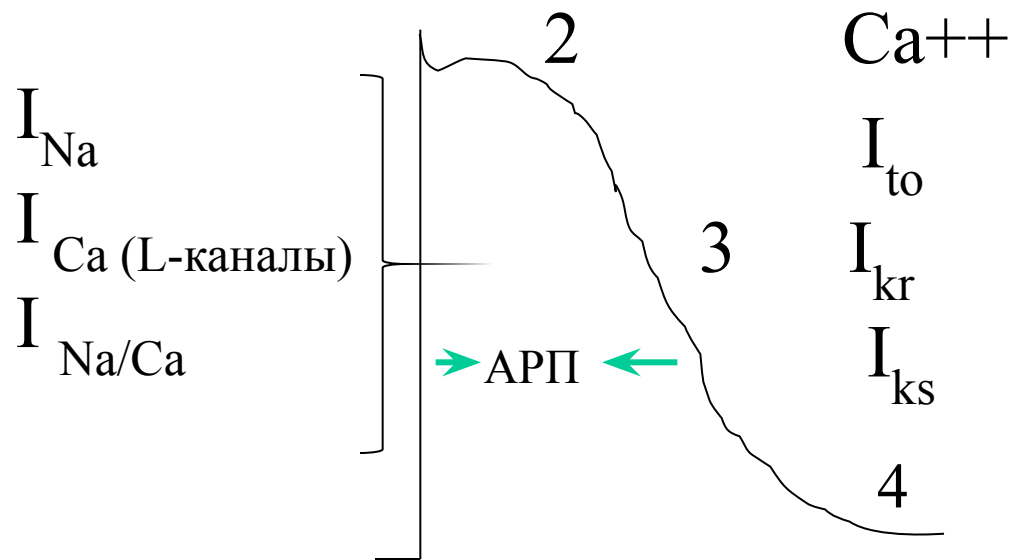
Синусовый узел



Ионный ток в различные фазы ПД

деполяризация

реполяризация



Причины тахикардии

- Нарушение автоматизма



повышение активности
эктопического очага

(↑ скорости диастол. деполяризации,
↓ потенциала покоя и порога
потенциала действия)

- Нарушение проводимости



Механизм

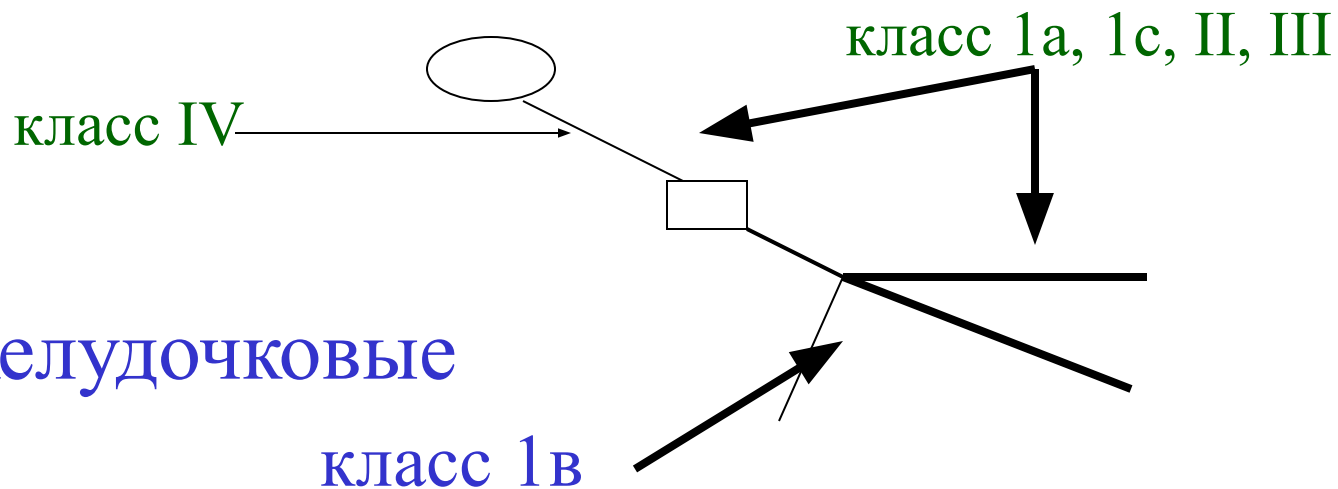
повторного входа- Reentry
(↓ скорости систолической деполяр.)

Симптомы аритмии

- Какими симптомами сопровождается тахикардия?
- При частом ритме сердца наблюдаются следующие симптомы:
- Ощущение учащенного сердцебиения;
- Одышка;
- Общая слабость;
- Быстрая утомляемость.
- **ВНИМАНИЕ!** Некоторые виды тахикардии (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) могут приводить к клинической смерти и требуют незамедлительной реанимации (дефибрилляции).

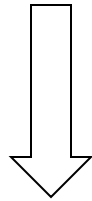
Классификация тахиаритмий в зависимости от локализации очага

- Наджелудочковые

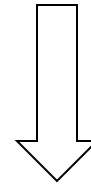


- Желудочковые

Классификация антиаритмических средств



Средства при
тахикардиях



Средства при
нарушениях
проводимости

Классификация антиаритмических средств

I класс – мембраностабилизирующие средства

IA – хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин

IB – лидокаин, тримекаин, мексилетин

IC – этmozин, этализин, флекаинид, пропafenон

Блокируют быстрые

Na-каналы

замедляют фазы 0 и 2 (расширяют QRS, удлиняют QT, ↑ ЭПД) - ↑ ПД

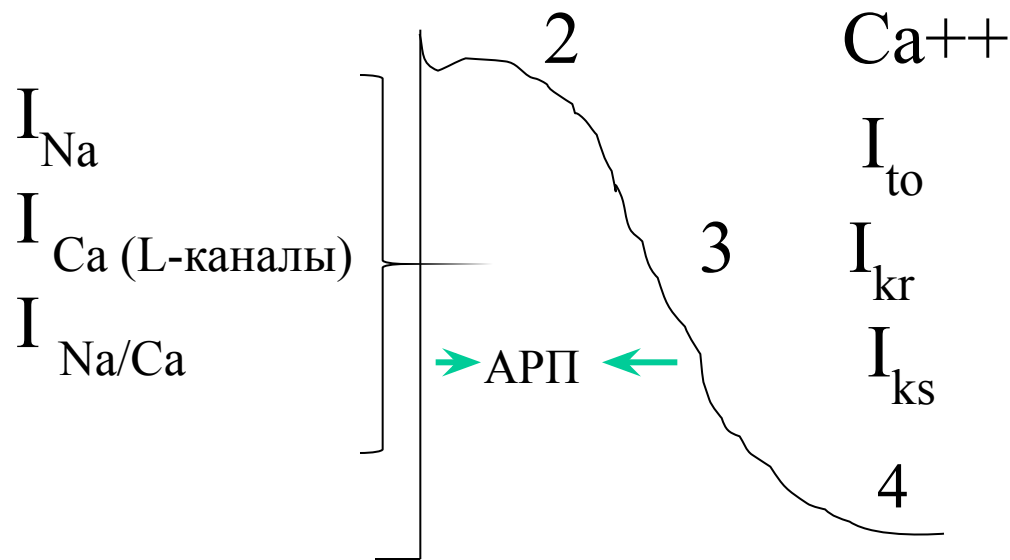
Укорачивают реполяризацию и ПД
Слабо влияют на фазу 0 (QT, QRS не изменяются)

Резко угнетают фазу 0, слабо на реполяризацию (↑ QRS) и т.о. на ПД

Ионный ток в различные фазы ПД

деполяризация

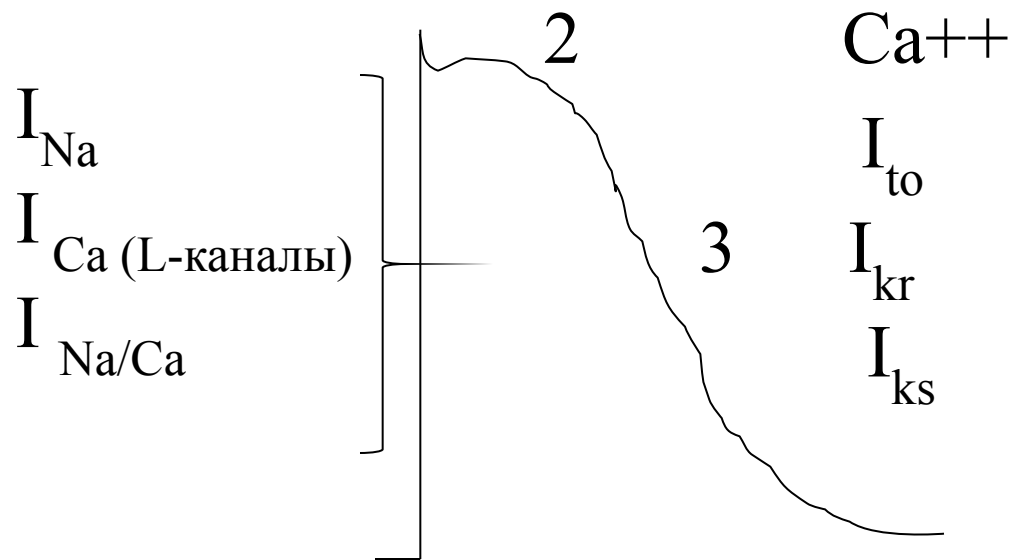
реполяризация



Ионный ток в различные фазы ПД

деполяризация

реполяризация



Классификация антиаритмических средств

I класс – мембраностабилизирующие средства

IA – хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин

IB – лидокаин, тримекаин, мексилетин

IC – этmozин, этализин, флекаинид, пропafenон

Блокируют быстрые

Na-каналы

замедляют фазы 0 и 2 (расширяют QRS, удлиняют QT, ↑ ЭРП) - ↑ ПД

Укорачивают реполяризацию и ПД

Слабо влияют на фазу 0 (QT, QRS не изменяются)

Резко угнетают фазу 0, слабо на реполяризацию (↑ QRS) и т.о. на ПД

ХИНИДИН

Особенности фармакологического эффекта

- Оказывает эффекты:
 - холиноблокирующий (\uparrow ЧСС)
 - адреноблокирующий (\downarrow ОПС)
- Снижает сократимость миокарда
- Удлиняет PQ, QRS, QT

Фармакокинетика хинидина

- Биодоступность – 70-80% (прием внутрь)
- Начало действия – 30 минут
- Максимальный эффект – 1-3 ч.
- $T_{1/2}$ - около 6 ч.
- Экскреция через печень

Побочные эффекты хинидина

- Изменение со стороны ЖКТ:

тошнота, рвота, диарея, кишечная колика, гепатит

- Изменения со стороны ЦНС:

головная боль, головокружение, диплопия, психоз

- Изменения со стороны ССС:

↓ АД (блокада α -адренорецепторов) и сократительной способности миокарда, ↑ ЧСС (ваголитический эффект), блокады (А-В, БЛНПГ, БПНПГ), увеличение PR, QRS, QT (проаритмический эффект),

Побочные эффекты хинидина

(продолжение)

- **Аллергические реакции** (сыпь, бронхоспазм, ангионевротический отек)

Исследование по прекращению аритмии (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial- CAST-II)

1 класс =- морицизин

1325 больных после ИМ

*Исследование прекращено раньше срока,
т.к. летальность на фоне морицизина
была выше, чем после плацебо*

NEJM, 1992, 327, 227-233

Propafenon

Indications

Documented life-threatening sustained ventricular arrhythmias

To prolong recurrence of disabling paroxysmal atrial fibrillation/flutter or paroxysmal supraventricular tachycardia in patients without structural heart disease

Propafenon

Adult:

Initially 150mg every 8hrs. May increase at intervals of at least 3–4 days (longer for elderly or marked myocardial damage) to 225mg every 8hrs; max 300mg every 8hrs. Hepatic impairment: reduce dose by 20–30%

Contraindications:

Heart failure. Cardiogenic shock. SA, AV and intraventricular disorders of impulse generation or conduction (eg, sick sinus syndrome, AV block), unless paced. Bradycardia. Marked hypotension. Bronchospastic disorders. Marked electrolyte imbalance

Propafenon

Warnings/Precautions:

Significant proarrhythmic risk in structural heart disease.

Avoid in patients with non-life-threatening ventricular arrhythmias. Monitor ECG, pacemakers before and during therapy. Syndrome or if CHF worsens; reduce dose if 2nd- or 3rd- degree AV block or QRS widening occurs. Monitor for agranulocytosis. Hepatic or renal dysfunction. Elderly. Labor & delivery. Pregnancy (Cat.C). Nursing mothers: not recommended

Propafenon

Interactions:

Local anesthetics may increase CNS effects. Avoid drugs that may prolong the QT interval (eg, antiarrhythmics, phenothiazines, cisapride, bepridil, tricyclic antidepressants, macrolides). Avoid concomitant quinidine, amiodarone. Potentiates β -blockers, warfarin, digoxin (consider reducing their doses when starting propafenone), cyclosporine, theophylline. Antagonized by rifampin. Monitor and adjust dose with CYP2D6, CYP1A2, and CYP3A4 inhibitor

Propafenone

Adverse Reactions:

dizziness, palpitations, chest pain, dyspnea, taste disturbance, nausea, fatigue, anxiety, constipation, upper respiratory tract infection, edema, influenza, angina pectoris, atrial flutter, 1st degree AV block, heart failure, bradycardia, headache, blurred vision; new or exacerbated arrhythmias, conduction defects, elevated ANA titer, exacerbation of myasthenia gravis

Исследование по прекращению аритмии (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial- CAST)

1 класс – энкаинид(Э), флекаинид(Ф)

1727 больных, перенесших острый инфаркт миокарда

*Летальность при использовании Э и Ф
оказалась выше, чем при приеме плацебо*

NEJM, 1989,321,406-412

Результат исследований ЛС 1 класса

*Не проводить длительного
лечения данными средствами*

Классификация антиаритмических средств (продолжение)

II класс- блокаторы β -адренорецепторов

Снижают симпатическое влияние на сердце (замедл. проводимость, снижают автоматизм, увеличивают ЭРП)

III класс(прототины) – амиодарон, соталол

Удлиняют фазу реполяризации и ПД за счет блокады выхода K^+ (удлинение реполяризации 2-3 ф)

«Чистые» – дофетилид, нибентан, d-соталол, ибутилид, азимилид

IV класс- верапамил, дилтиазем

Блокада медленных Са-каналов(замедление деполяризации, увеличение ЭРП АВ-узла, снижение автоматизма)

Классификация антиаритмических средств (продолжение)

II класс- блокаторы β -
адренорецепторов

Снижают симпатическое влияние на серд-
(замедл. проводимость, снижают автома-
тизм, увеличивают ЭРП)

III класс(прототины) – амиодарон,
соталол, дронедазон
«Чистые» – дофетилид,
нибентан, d-соталол, ибу-
тилид, азимилид

Удлиняют фазу
реполяризации и ПД за счет бло-
кады выхода K^+ (удлинение реполяри-
зации 2-3 ф)

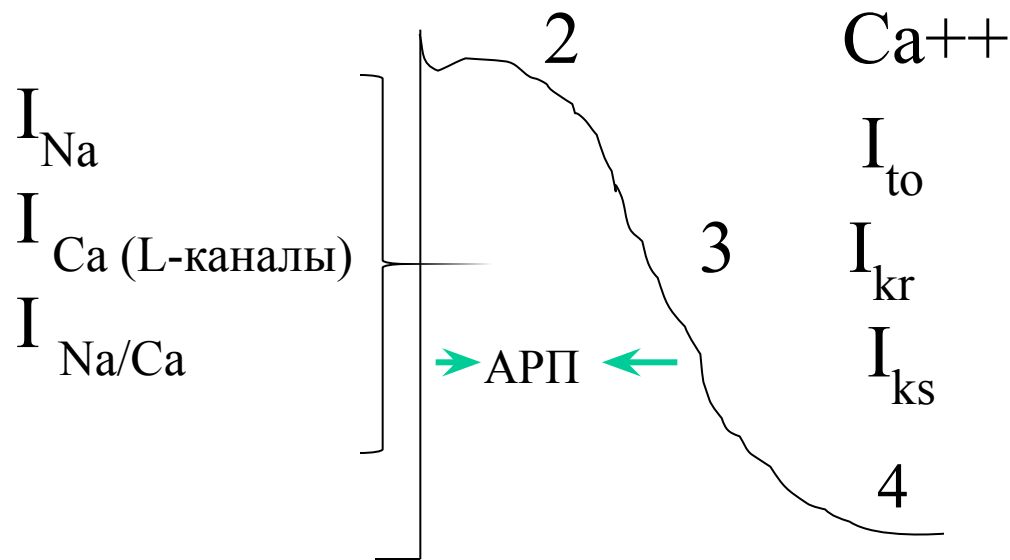
IV класс- верапамил,
дилтиазем

Блокада медленных Са-
каналов(замедление деполяризации, увеличе-
ние ЭРП АВ-узла, снижение автоматизма)

Ионный ток в различные фазы ПД

деполяризация

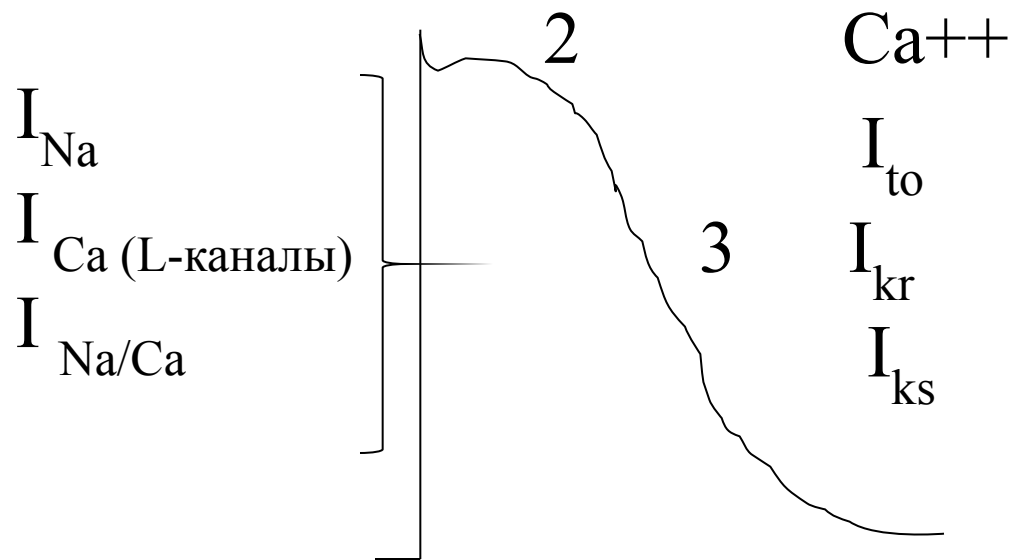
реполяризация



Ионный ток в различные фазы ПД

деполяризация

реполяризация



Механизм действия амиодарона

Блокада Na-каналов (эффект ЛС 1 класса)

Блокада альфа и бетаадренорецепторов(II)

Удлиняет реполяризацию (III)

Блокада Ca- каналов (IV)

Результат - ↑ПД и ЭРП

Амиодарон

Дозы

Начало лечения – доза насыщения -

200 мг 3р в течение 1 нед

затем 200 мг 2 р в течение след. недели

Поддерживающая доза

200 мг 1 р в день

В/в 5 мг/кг в течение 20 мин.

Амиодарон

(показания к назначению)

Применять только в случаях неэффективности
других АРС и под контролем врача

- Наджелудочковые аритмии:

ПНТ, МП, ТП

- Желудочковые аритмии:

ЖТ, ФЖ

Противопоказания- СССУ, А-В блокады, гипер-
чувствительность к йоду

Фармакокинетика амиодарона

Биодоступность – в ср. 50% после приема внутрь

T_{\max} - 3-7 час.

Начало действия – через 2-3 дня, макс. через 2-3 недели

Объем распределения – 60 л/кг (жировая ткань, легкие, печень, селезенка)

Экскреция – с желчью (дозы не изменяют при ХПН)

$T_{1/2(\infty)}$ 2.5 – 10 дней

$T_{1/2(\beta)}$ 26-107 дней (в ср. 53 дня)

Побочные эффекты амиодарона

- Дыхательная система:

Интерстициальный пневмонит (активация цитотоксических лимфоцитов – Т-супрессоров, результат - фиброз)

Альвеолярный пневмонит (поражение альвеол за счет образования свободных радикалов и/или «мыльных» макрофагов, за счет блокады фосфолипазы)

Клинические симптомы пневмонита исчезают через 2-3 недели после отмены препарата (ФВД и Rh-контроль), в тяжелых случаях – кортикостероиды.

Побочные эффекты амиодарона

(продолжение)

Органы зрения

Неврит зрительного нерва, скотома, депозиты в роговице

Кожа

Фотосенсибилизация, сыпь, дерматит

Эндокринная система

Тиреотоксикоз, гипотиреоз,

Побочные эффекты амиодарона

(продолжение)

Центральная нервная система

Слабость, тремор, периферическая полинейропатия, нарушение координации

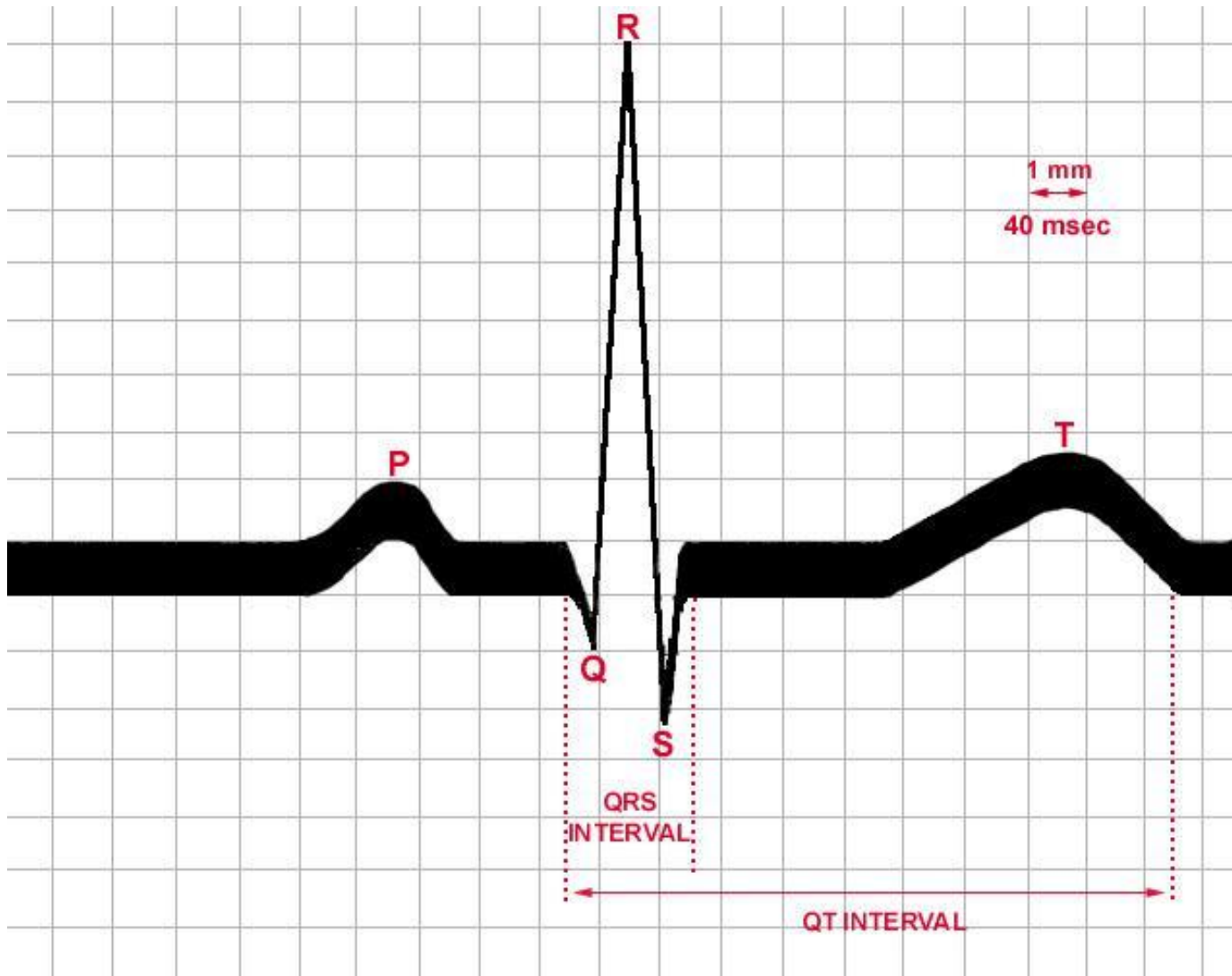
Желудочно-кишечный тракт

Тошнота, рвота, увеличение трансаминаз (АЛТ, АСТ), гепатит

Сердечно-сосудистая система

Брадикардия, полиморфная ЖТ, нарушение проводимости, усиление симптомов ХСН, удлинение интервала QT (проаритмический эффект)

ECG - QT Interval



Normal QTc Interval - Criteria

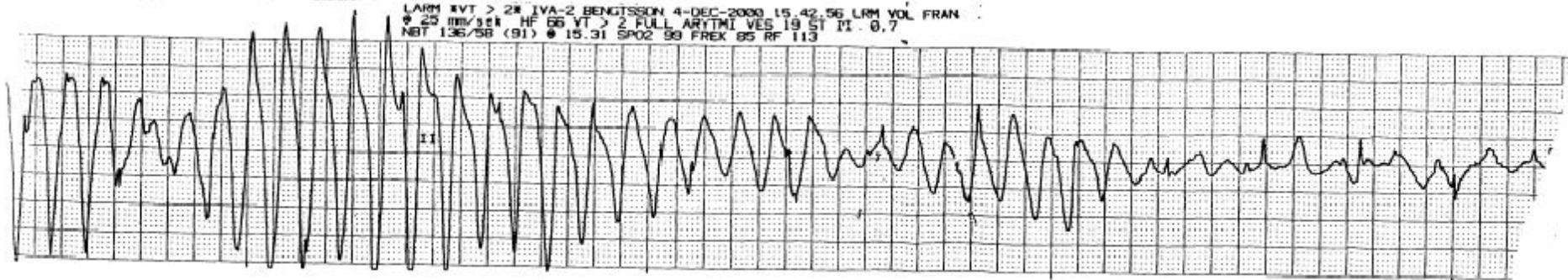
<u>QTc (msec)</u>	<u>Male</u>	<u>Female</u>
Normal	<430	<450
Borderline	431-450	451-470
Prolonged	>450	>470

Torsades de Pointes

LARM IVA-2 BENGTSOON 4-DEC-2000 15.10.10 LRM VOL FRAN @ 25 mm/sek
HF 79 FULL ARYTHMI VES 21 ST II 0.7 NET 142/88 (112) @ 15.65
SPO2 B3 FREX 133 RF 30



LARM RVT > 28 IVA-2 BENGTSOON 4-DEC-2000 15.42.56 LRM VOL FRAN
@ 25 mm/sek HF 66 VT > 2 FULL ARYTHMI VES 19 ST II 0.7
NET 136/58 (91) @ 15.31 SPO2 99 FREX 85 RF 113



Dronedarone (Multaq)

400mg tablets

Indications for MULTAQ:

To reduce the risk of hospitalization for atrial fibrillation (AF) in patients in sinus rhythm with a history of paroxysmal or persistent atrial fibrillation

Adult:

≥18yrs: 400mg twice daily (AM & PM) with meals

Классификация антиаритмических средств (продолжение)

II класс- блокаторы β -
адренорецепторов

Снижают симпатическое влияние на
серд-
(замедл. проводимость, снижают
автома-
тизм, увеличивают ЭРП)

III класс(прототипы) –
амиодарон,
соталол, дронедаарон
«Чистые» – дофетилид,
нибентан, d-соталол, ибу-
тилид, азимилид

Удлиняют фазу
реполяризации и ПД за счет бло-
кады выхода K^+ (удлинение реполяри-
зации 2-3 ф)

IV класс- верапамил,
дилтиазем

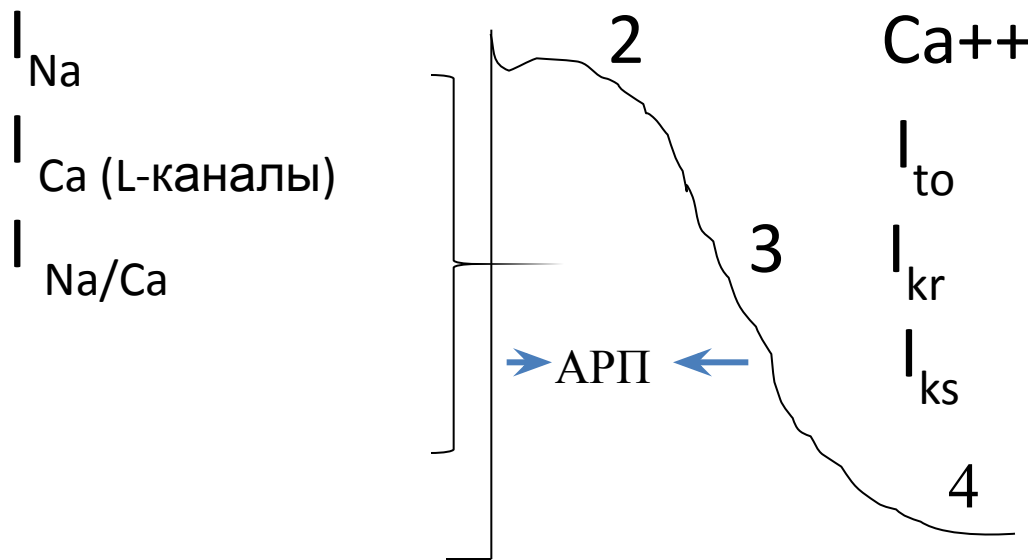
Блокада медленных Са-
каналов(замедление деполяризации,

Ионный ток в различные фазы

ПД

деполяризация

реполяризация



verapamil

Indications :

control (with digitalis) of ventricular rate in patients with chronic atrial flutter or fibrillation. Prophylaxis of repetitive paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT)

Verapamil dose

Adult:

digitalized patients with chronic
atrial fibrillation:

240mg–320mg/day in 3–4 divided
doses. Prophylaxis of PSVT

(non-digitalized patients):

240mg–480mg/day in 3–4 divided
doses

Verapamil

Contraindications:

severe left ventricular (LV) dysfunction or LV dysfunction treated with β -blockers.

Moderate to severe heart failure.

Hypotension.

Cardiogenic shock.

Sick sinus syndrome, 2nd- or 3rd-degree AV block, unless paced. Atrial flutter or fibrillation and an accessory bypass tract

Verapamil

Adverse Reactions:

constipation, dizziness, nausea,
hypotension, headache, edema,
CHF, fatigue, dyspnea, bradycardia,
AV block, rash, flushing, elevated
hepatic enzymes, paralytic ileus.

АВ реципрокные тахикардии при синдроме WPW

- **Ортодромная**

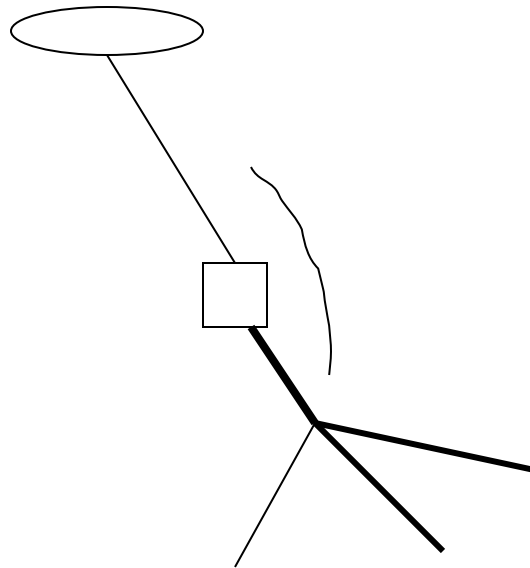
Антероградно через А-В узел

Ретроградно по ДП

- **Антидромная**

Антероградно через ДП

Ретроградно по А-В



Разные антиаритмические средства

Аденозин

Сердечные гликозиды- дигоксин

АДЕНОЗИН

Эндогенный нуклеозид.

Механизм действия – активирует A_1 и A_2 аденозиновые рецепторы на поверхности клеток (сосуды, миокард), что угнетает ток кальция в клетки и активирует аденилат циклазу.

Оказывает – прямой отрицат. дромотропный эффекты (A_1). Замедляет проводимость в обл. А-В соединения

АДЕНОЗИН

(продолжение)

Фармакокинетика:

$T_{1/2}$ – менее 10 сек.

Нарушение функции печени или почек не изменяют ФК

Показания: наджелудочковая пароксизмальная тахикардия, включая синдром WPW

Дозы: в/в 3 мг, 6 мг, затем 12 мг струйно (болюсом)

АДЕНОЗИН

(продолжение)

Противопоказания – А-В блокада II-III ст.
СССУ, гиперчувствительность

Побочные эффекты: А-В блокада, бронхо-
констрикция (дегрануляция тучных клеток), ↓ АД,
сердцебиение, тошнота, головокружение
покраснение лица

Сердечные гликозиды (СГ)

механизм действия

кардиальные эффекты

- Угнетение Na^+ - K^+ АТФ-азы в кардиомиоцитах

внекардиальные эффекты

- Угнетение Na^+ - K^+ АТФ-азы в афферентных волокнах блуждающего нерва повышает чувствительность кардиальных барорецепторов, что снижает активность СНС
- Угнетение Na^+ - K^+ АТФ-азы в почках снижает реабсорбцию Na , что подавляет секрецию ренина

Т.о., первичный эффект СГ может быть связан не с позитивным инотропным действием, а с их влиянием на активность нейрогуморальной системы

Симптомы брадиаритмии

- Есть определенные различия между симптомами брадикардии (редкого ритма) и тахикардии (частого ритма).
- Какими симптомами сопровождается брадикардия?
- При редком ритме сердца наблюдаются следующие симптомы;
- общая слабость;
- головокружение;
- одышка;
- потемнение в глазах;
- быстрая утомляемость;
- состояние близкое к потере сознания («хочется схватиться за что-нибудь, чтобы не упасть»).
- **ВНИМАНИЕ!** Крайними проявлениями брадикардии служат кратковременные приступы потери сознания (секунды) – МЭС.
- Этому может предшествовать чувство «прилива жара в голове».

Причины брадиаритмии

- Блокада проведения импульса на разных уровнях (сино-аурикулярная, А-В, Н-В)
- А-В = полная, неполная

Лечение брадиаритмий

Цель — обеспечить адекватное кровообращение жизненно важных органов (мозг, почки, сердце), увеличив ЧСС

Атропин — снижение холинергического влияния

Адреномиметики (изопреналин) — стимуляция адренорецепторов сердца

Тиазидовые диуретики

Кардиостимуляция

Взаимодействие АЛС с др. препаратами

Фармакокинетическое

Нарушение:
всасывания,
распределения,
метаболизма,
элиминации

Фармакодинамическое

Усиление или ослабление
фармакологического эфф.,
без изменения плазменной
концентрации ЛС

Метаболизм АЛС

- Цитохром Р450

СУРЗА4

(печень, кишечник, почки)

Амиодарон

Хинидин

Антагонисты кальция

Лидокаин, мексилетин

Ингибиторы:

Эритромицин

Кетоконазол

Индукторы:

Рифампицин

Фенобарбитал

Роль «транспортных» молекул

Р-гликопротеин (Р-ГП)

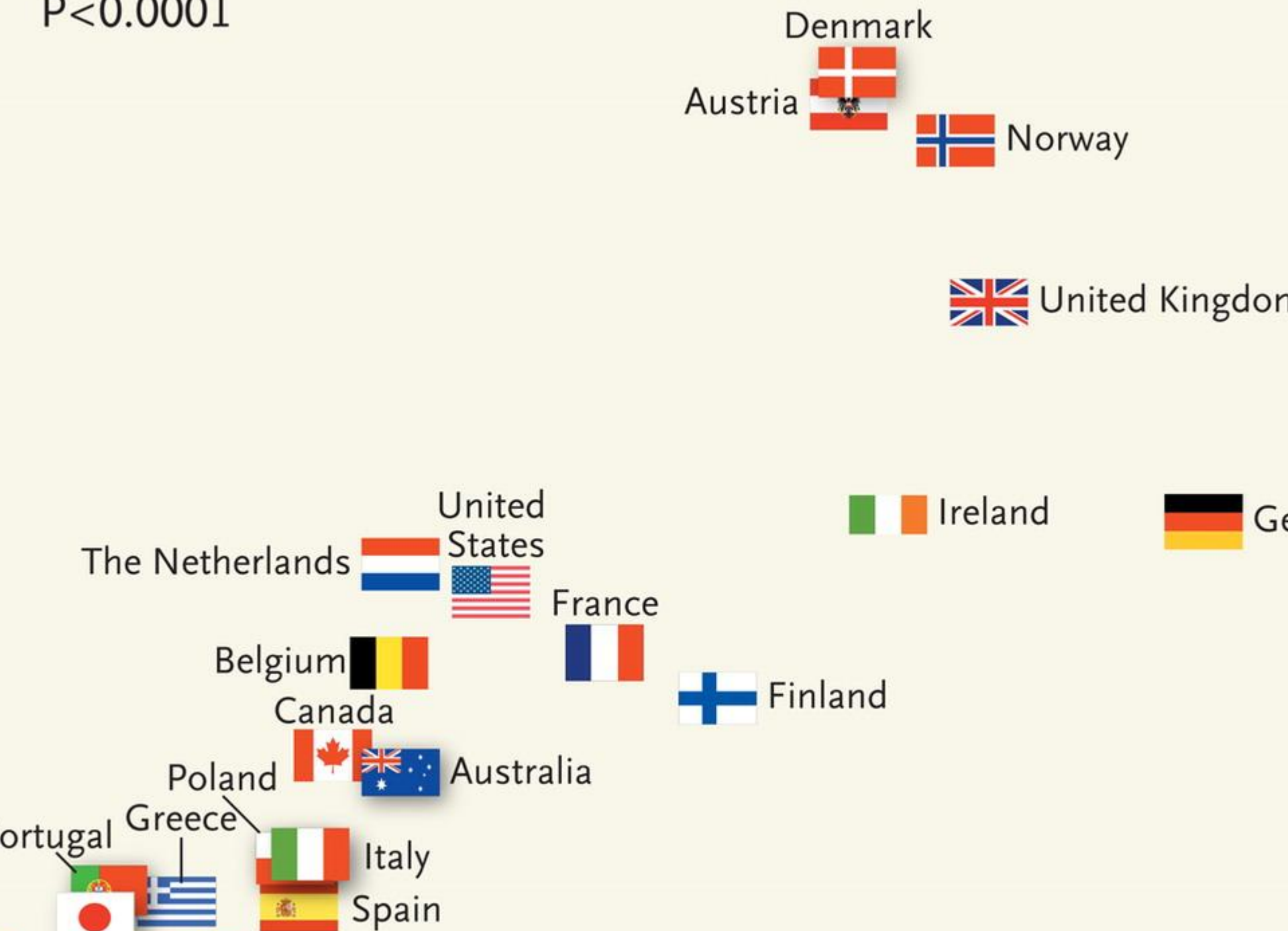
присутствует в клетках слизистой кишечника,
гепатоцитах, капиллярах

Участвует в экскреции дигоксина.

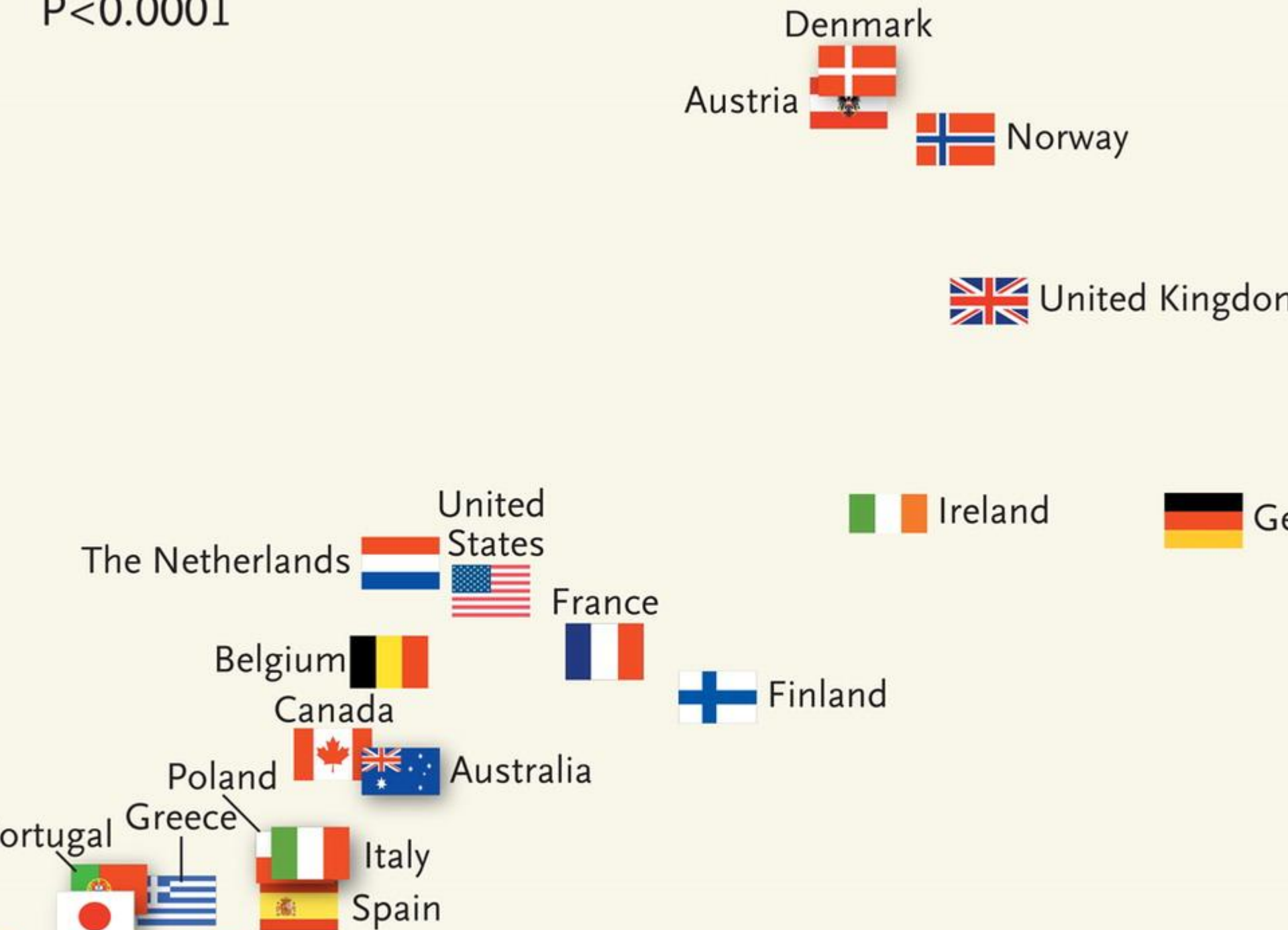
Хинидин, амиодарон, верапамил, эритромицин,
циклоспорин угнетают активность Р-ГП, что ведет к
увеличению концентрации в крови дигоксина

Fromm M.F. et al., Circulation, 1999, 99, 552-7

P < 0.0001



P < 0.0001



Спасибо за внимание